



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y
DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENTAR RESISTENCIA A
CARBAPENÉMICOS, EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS / ENTEROBACTERIAS
PROCEDENTES DE INFECCIONES POSTQUIRÚRGICAS"**

**TÉSIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
TÍTULO EN MAESTRIA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
IGNACIO DEL RÍO SUÁREZ**

**TUTOR:
DR. RIGOBERTO HERNÁNDEZ CASTRO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**COMITÉ TUTOR:
DR. MUCIO MORENO PORTILLO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**DR. GABRIEL LÓPEZ VELÁZQUEZ
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., ENERO DE 2023



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.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES

Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez
Responsable de la Entidad Académica

Dr. Rigoberto Hernández Castro
Tutor
Investigador en Ciencias Médicas D,
Jefe del Departamento de Ecología de Agentes Patógenos

Este trabajo de tesis con número de registro: 04-44-2020 presentado por el médico adscrito Ignacio Del Río Suárez y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Rigoberto Hernández Castro con fecha enero de 2021 para su impresión final.

Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez
Responsable de la Entidad Académica

Dr. Ignacio Del Río Suárez
Investigador Principal

Dr. Rigoberto Hernández Castro
Investigador Asociado Principal

**“IDENTIFICACIÓN DE CARBAPENEMASAS EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS
PROCEDENTES DE HERIDAS QUIRÚRGICAS”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en los Departamentos de Cirugía General y Endoscópica y en el Departamento de Ecología de Agentes Patógenos, bajo la dirección del Dr. Rigoberto Hernández Castro, con el apoyo del comité tutores y los adscritos de los Departamentos quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

Dr. Rigoberto Hernández Castro
Tutor Principal

Ignacio Del Río Suárez
Alumno

AGRADECIMIENTOS

A Adriana por su apoyo, ayuda y amor, incondicionales para realizar y concluir esta maestría.

A mis padres por su educación y formación inicial, por los principios y valores inculcados, forjando la persona que soy actualmente. A mis hermanos por ayudar a forjar mi carácter.

A mis maestros durante este proceso y en especial a mis tutores Rigoberto y Mucio por su ayuda y paciencia, los conocimientos compartidos, por su guía y sus consejos, antes y durante la maestría.

A todos los compañeros de estudio y de trabajo que ayudaron y contribuyeron para la realización de esta maestría, especialmente a Victor.

Al Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, a la Universidad Nacional Autónoma de México y al programa de Maestría en Ciencias médicas por las facilidades para poder realizar la maestría.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	7
II.	Introducción.....	9
III.	Marco de Referencia	15
IV.	Hipótesis	18
V.	Objetivo	18
VI.	Material y Métodos.....	20
VII.	Resultados.....	30
VIII.	Discusión.....	41
IX.	Conclusión.....	44
X.	Referencias bibliográficas	45
XI.	Anexos.....	47

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección postquirúrgica es una de las principales complicaciones presentadas y la resistencia a los antibióticos, creciente, una de las principales preocupaciones a nivel salud en la actualidad, siendo los carbapenémicos una de las últimas líneas de tratamiento. Los diferentes tipos de resistencia a éste tipo de antibióticos generan organismos generalmente multirresistentes los cuales tienen algunos factores de riesgo ya identificados en algunos artículos previos, siendo pocos los artículos que hacen referencia a pacientes postquirúrgicos, por lo cual se propuso el realizar éste trabajo para identificar factores de riesgo en infecciones postquirúrgicas con resistencia a carbapenémicos.

OBJETIVO: Identificar factores de riesgo asociados con la presencia específica de resistencias a carbapenémicos en bacterias Gram negativas/enterobacterias, aisladas de infecciones post quirúrgicas de pacientes del Hospital General Dr. Manuel Gea González

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de Casos y Controles, analítico, observacional, comparativo, transversal y ambispectivo. Haciendo una revisión de expedientes de pacientes con infecciones post quirúrgicas, con presencia de cultivo con crecimiento o presencia de bacterias Gram negativas / enterobacterias, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, de enero 2010 a agosto 2020. Realizando una división entre los que presentan sensibilidad y resistencia a carbapenémicos en el antibiograma reportado y realizando análisis estadístico univariado, bivariado y multivariado.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 156 cultivos, de los cuales 93 presentaban resistencia a carbapenémicos (casos) y 63 eran sensibles a carbapenémicos (controles). Se estableció como factores de riesgo para la presentación de resistencia a carbapenémicos: el uso previo de IBP, el uso de antibiótico previo, el tipo de antibiótico previo, la endoscopia previa al cultivo y el tipo de endoscopia previa al cultivo, y como factor protector para la resistencia a carbapenémicos al uso de antibiótico profiláctico en la cirugía.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: Los factores de riesgo para presentar infecciones postquirúrgicas con bacterias Gram negativas / enterobacterias con resistencia a carbapenémicos, fueron el uso de IBP previo al cultivo, el uso de antibiótico previo al cultivo y el tipo de antibiótico utilizado previo al cultivo.

PALABRAS CLAVE: Factores de riesgo, Resistencia a carbapenémicos, carbapenemasas, infecciones postquirúrgicas

2. INTRODUCCIÓN

La infección posquirúrgica es una de las principales infecciones y complicaciones presentadas en cirugía, la infección de sitio quirúrgico se define como la infección que se presenta en los 30 días posteriores a la cirugía o hasta 1 año después de la misma si se utiliza algún implante en la cirugía y si la infección es considerada secundaria a la cirugía.⁽¹⁾

La infección de sitio quirúrgico se presenta del 1 al 3% de todos los procedimientos quirúrgicos y es responsable de aproximadamente el 2% de las muertes por infecciones asociadas a cuidados de la salud.⁽²⁾ Estos porcentajes se incrementan si consideramos la cirugía abdominal comparada con otros tipos de cirugía, con estudios prospectivos los cuales indican una incidencia de entre el 15 al 25% dependiendo del nivel de contaminación de la cirugía.⁽³⁾ Esta complicación es una de las principales razones de reingresos no planeados en urgencias en pacientes postquirúrgicos.⁽⁴⁾

La resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en un problema de salud pública tanto en infecciones adquiridas en la comunidad, como en infecciones intrahospitalarias, la diseminación geográfica de este problema se incrementa día a día, al mismo tiempo que disminuyen cada vez más las opciones para su tratamiento. La resistencia a carbapenémicos está asociada con un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que presentan este tipo de bacterias, como los pacientes con heridas quirúrgicas infectadas. La resistencia bacteriana se ha incrementado y esparcido a nivel mundial, desde sus primeros reportes hace más de 20 años.⁽⁵⁾

Los carbapenémicos son los antibióticos beta-lactámicos de mayor actividad y que generalmente se reservan para el tratamiento de infecciones graves o para aquellas causadas por organismos resistentes a la mayoría de otros antibióticos. La resistencia a los carbapenémicos es producto de la combinación de dos o más mecanismos de resistencia y rara vez por la acción de un mecanismo único. Los mecanismos de resistencia reportados son: por alteración en la expresión de las porinas, por bombas de expulsión o por enzimas

(fenotipo de resistencia). Dependiendo del mecanismo de resistencia, se va a modificar la acción del antibiótico en la bacteria, en ocasiones siendo inútil o en otras teniendo que realizar un tratamiento antibiótico más largo para poder lograr la erradicación de éstas. El principal mecanismo de resistencia hacia los beta-lactámicos es la modificación y desactivación del antibiótico mediada por enzimas, lo último llevado a cabo por carbapenemasas: enzimas que presentan acción de hidrolisis frente a carbapenémicos y que, en los últimos años, se han reportado con mayor frecuencia, afectando diferentes géneros y especies bacterianas. El primer reporte de estas enzimas fue en los años 90s, en Estados Unidos, donde se reportó esta resistencia en *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC).^(5,6,7)

De acuerdo a la clasificación propuesta por Amber, las carbapenemasas se dividen en dos tipos: las de tipo serina, llamados así, debido a que poseen un residuo de serina en el sitio activo, estas pueden ser de clase A (como las carbapenemasas tipo KPC y Guiana de espectro extendido (GES) o las de clase D (como las de tipo oxacilinasas (OXA)); el segundo grupo son enzimas que en sitio activo requieren de cationes divalente, usualmente zinc, como cofactor para su actividad enzimática, denominadas metalo-B-lactamasas y son las de clase B (como las carbapenemasas de tipo Imipenem pseudomona resistente (IMP), Verona integron metalobetalactamasa (VIM) y Nueva Deli metalobetalactamasa (NDM). El tipo y subtipo de carbapenemasa determina en parte la agresividad del comportamiento epidemiológico de la bacteria pudiendo tener una expansión vertical y también horizontal en un brote, así mismo la forma de tratamiento y control de un brote es diferente dependiendo del tipo y subtipo de carbapenemasa.^(6,7)

Existen una gran diversidad de tipos y variedades de carbapenemasas que se han identificado y reportado en diferentes partes del mundo, siendo algunos subtipos característicos o presentándose en mayor frecuencia en diferentes países o regiones en el

mundo. En México existen reportes de resistencia mediadas por carbapenemasas: NDM-1, KPC-2, KPC-3, OXA-48, y OXA-232.^(8,9)

Debido a que las carbapenemasas representan una familia versátil de B-lactamasas con una incidencia cada vez mayor, la optimización de las técnicas de detección es necesaria. La detección oportuna y efectiva de los microorganismos productores de carbapenemasas es una cuestión urgente, no solo para la selección de regímenes terapéuticos apropiados, sino también para la aplicación de las medidas de control de infección. Las técnicas utilizadas han evolucionado progresivamente al paso de los años, de tal modo que ciertos factores como tiempo de espera de resultados y precios, han sido reducidos de manera notable.⁽⁵⁾

En general, una proyección preliminar de microorganismos productores de carbapenemasas se basa en el reconocimiento de susceptibilidad disminuida a carbapenémicos en pruebas de susceptibilidad antibiótica, seguidas de otras pruebas fenotípicas y bioquímicas y confirmación por métodos de detección molecular.

Las pruebas de susceptibilidad antibiótica basan sus criterios de aceptación en los puntos de corte propuestos por la EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) y por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), ya sea con respecto al incremento en la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) o disminución en el diámetro de la zona de inhibición. Dentro de las técnicas empleadas se cuenta con la micro dilución en caldo, E-test y difusión en disco, así como los sistemas automatizados Vitek, Phoenix y MicroScan, entre otros.⁽¹⁰⁾

Sin embargo, dada la variabilidad de resultados que pueden presentarse al emplear técnicas de susceptibilidad, la utilización de métodos fenotípicos resulta ser una herramienta alternativa que permite obtener resultados confiables cuando las pruebas genotípicas no se encuentran fácilmente disponibles. Dentro de este grupo se encuentra el Test de Hodge Modificado, llevado a cabo en medio Muller-Hinton y fundamentada en la

inactivación de un carbapenémico por una cepa productora de carbapenemasa.⁽¹⁰⁾ Esta y otras pruebas fenotípicas de detección requieren un mínimo de 48 horas desde que la muestra llega al laboratorio, por tal motivo, se ha optado por buscar nuevos métodos para acortar este tiempo, por lo que se han diseñado medios cromogénicos para el aislamiento selectivo e identificación presuntiva de bacterias con resistencia a los betalactámicos. Entre ellos se encuentra el ChromID ESBL (BioMérieux), Brillance ESBL agar (Oxoid) y el CHROMagar KPC.

Los métodos bioquímicos permiten hacer un reconocimiento más específico de las enzimas presentes en los productores de carbapenemasas. Técnicas como las basadas en el punto isoeléctrico de las proteínas; la espectrofotometría UV, fundamentada en la medición de la hidrólisis llevada a cabo por las carbapenemasas y espectrometría de masas, en la que se realiza la detección de productos de degradación de carbapenémicos, son pruebas empleadas comúnmente en los laboratorios de referencia, sin embargo, no se encuentran fácilmente disponibles en los laboratorios de rutina debido a los gastos que estos implican. Recientemente se incorporó al campo de la investigación un novedoso método que permite realizar la detección de carbapenemasas acortando considerablemente el tiempo de respuesta. Dicha técnica es conocida como Carba NP Test, y fue dada a conocer por los franceses Patrice Nordmann y Laurent Poirel en el año 2012. En esta técnica, al emplear un buffer de lisis, la carbapenemasa es liberada al medio provocando la hidrólisis del anillo betalactámico presente en el imipenem. La ruptura del anillo trae consigo cambios en el pH del medio, el cual es detectado por un indicador (el rojo de fenol), que vira de rojo a amarillo/naranja. La ventaja de este novedoso método es que los resultados pueden interpretarse, incluso a los pocos minutos o máximo dos horas. La sensibilidad reportada de esta prueba va de 91.7 al 96.7% y la especificidad es del 100%. Es una prueba que pudiera ser implementada en prácticamente cualquier laboratorio a nivel mundial,

identificando el fenotipo resistente debido a la presencia de una carbapenemasa presenta en una cepa bacteriana.^(11,12,13,14)

Las técnicas de detección molecular en todo laboratorio continúan siendo el estándar de oro en la confirmación de detección enzimática. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite eludir las dificultades asociadas con la detección fenotípica y puede arrojar resultados dentro de periodos cortos de tiempo (4 a 6 horas) y en caso de ser necesaria la identificación precisa de la variante encontrada de carbapenemasa se recurre a la secuenciación.^(6,7,10)

Se han realizado diversas investigaciones tratando de identificar factores de riesgo asociados a esta resistencia a carbapenémicos, entre los cuales se encontró es común encontrar asociación con la exposición previa del paciente a antibióticos diversos, la exposición a ambientes hospitalarios (hospitalizaciones previas) y a zonas de alto riesgo (internamiento en terapia intensiva) así como uso de equipo médico invasivo como por ejemplo el uso de ventiladores, sin embargo los estudios realizados son muy heterogéneos, ya que estos factores de riesgo se han buscado en poblaciones muy específicas en cada trabajo, como pudieran ser en pacientes con neumonía asociada a ventilador mecánico con presencia de resistencia, pacientes graves ingresados a terapia intensiva, factores de riesgo durante el cuidado intrahospitalario, o se ha buscado estos factores de riesgo asociados a resistencias muy específicas como por ejemplo solo asociado la presencia de la carbapenemasa tipo KPC.^(22 - 27) Al realizar una revisión de la literatura disponible son pocos los artículos que hacen referencia a factores de riesgo asociados a la presencia de resistencia a carbapenémicos en pacientes quirúrgicos específicamente,^(20,21,28) estos artículos encontrados que hacen referencia a este grupo refieren el tipo de resistencia identificada y los factores de riesgo referidos como asociados son: hospitalizaciones previas, infección por enterobacterias, uso previo de antibióticos, cirugía abdominal y

antecedente de endoscopia digestiva o biliar (se hace referencia más a detalle de estos artículos en el marco de referencia).

La identificación de factores de riesgo en los pacientes que presentan resistencia a carbapenémicos, así como la identificación del tipo de mecanismo de resistencia presente en las cepas reportadas como resistentes a antibióticos del tipo carbapenémicos, puede permitir a los sistemas de salud actuar con mayor eficiencia y control cuando se presenta algún brote, considerando sus diferentes formas de expansión.

La identificación de factores de riesgo relacionados las resistencias de manera específica, en bacterias Gram negativas procedentes de infecciones de pacientes del Hospital General Gea González, permitirá establecer de manera temprana el punto inicial u origen de posibles brotes, la forma de distribución y expansión en el hospital, así mismo permitirá instaurar un manejo y cuidado más adecuado en casos con factores de riesgo. Al conocer y darle peso a esta información se pueden sospechar de este tipo de organismos resistentes de manera temprana, así como establecer o mejorar protocolos para el control de los brotes, disminuyendo la morbi-mortalidad de pacientes del hospital, así como disminuir los costos de tratamiento.

Como se plantea en trabajos relacionados con resistencia bacteriana “es imprescindible tener conocimiento de las cepas que se tienen en los Centros Hospitalarios y en la comunidad, y con esto establecer protocolos orientados al uso adecuado de los antibióticos, involucrando aspectos como el paciente, la cepa infectante y el sitio de infección, entre otros”.⁽⁷⁾

La sospecha temprana mediante el establecimiento de factores de riesgo, así como el realizar estudios tempranos para la identificación de bacterias productoras de carbapenemasas, permite una adecuada elección y administración de antibióticos, puede prevenir el desarrollo de brotes nosocomiales de bacterias multi resistentes, así como prevenir su diseminación a la comunidad.⁽¹⁰⁾

3. MARCO DE REFERENCIA

Los principales factores de riesgo identificados en cirugía para presentar infección de sitio quirúrgico en el estudio de una cohorte por Alkaaki⁽³⁾ en el 2019 son: el realizar una cirugía con abordaje abierto comparado contra laparoscópico (OR 6.5, IC 95% 2.16 - 19.6), cirugía de urgencia comparada con la cirugía electiva (OR 4.7, IC 95% 1.58 - 14.4), sexo masculino (OR 2.6, IC 95% 1.02 - 6.6) y duración de la cirugía < 86 min comparado contra una duración > 3 hrs (OR 2.1, IC 95% 1.23 - 3.6). Las enterobacterias con resistencia a carbapenémicos son la mayor causa de brotes nosocomiales.⁽²³⁾

Se cuenta con estudios como el metaanálisis publicado en el 2018 por Van Loon⁽²³⁾ en el cual se realiza un análisis de varios factores de riesgo asociados a la presencia de resistencia a carbapenémicos en bacterias de pacientes hospitalizados, dentro de los riesgos identificados están: uso de equipo médico (OR 5.09, IC 95% 3.38 - 7.67), procedimientos invasivos (OR 4.67, IC 95% 3.59 - 6.07), admisión a UTI (OR 4.62, IC 95% 2.46 - 8.69), exposición a enterobacterias con resistencia a carbapenémicos (OR 4.10, IC 95% 1.46 - 11.52), enfermedad o condición preexistente (OR 2.54, IC 95% 2.08 - 3.09), ventilación mecánica (OR 1.96, IC 95% 1.42 - 2.69), características demográficas de los pacientes (OR 1.08, IC 95% 1.03 - 1.14) y exposición a cuidados hospitalarios (OR 1.05, IC 95% 1.02 - 1.08), en cuanto a los factores de riesgo asociados a uso de antibióticos, los que presentan un riesgo más alto son el uso de carbapenémicos (OR 4.71, 95% CI 3.54 - 6.26) y el uso de cefalosporinas (OR 4.49, 95% CI 2.42 - 8.33).

Recientemente en artículos similares con el mismo tipo de diseño y los cuales han estudiado resistencias bacterianas en pacientes quirúrgicos tenemos un artículo del 2018 publicado por El-Kholy⁽²⁰⁾, en el cual se estudiaron pacientes con sospecha de infección de sitio quirúrgico realizándose un cultivo con antibiograma comparándose cultivos positivos contra cultivos sin crecimiento e identificando resistencias a carbapenémicos. Los hallazgos fueron infección de sitio quirúrgico cultivo positivo 6.7%, cirugía abdominal 61%, cirugía sucia-

contaminada 60.6%, presencia de bacterias Gram negativas 85%, resistencia a carbapenémicos en 61% de los cultivos positivos. Se detectaron los siguientes factores de riesgo principales para infección de sitio quirúrgico: Hospitalizaciones previas OR 7.47, colocación de drenaje OR 4.16. y como factores de riesgo para presentar resistencia a carbapenémicos: Hospitalizaciones previas OR 8.17 y presentar una infección por bacterias no fermentadoras o enterobacterias OR 5.68. El tipo de carbapenemasas presentadas fueron: VIM, KPC, NDM, Seoul imipenemasa (SIM). El artículo del 2016 publicado por Emilio Maseda⁽²¹⁾, en el cual se realizó toma de muestra de isopado rectal al ingreso de una unidad de terapia intensiva quirúrgica e identificando un grupo de pacientes con presencia de enterobacterias con resistencia a carbapenémicos, dentro de los factores de riesgo identificados de manera retrospectiva se encuentran: la administración previa de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (OR = 27.96, 95%CI = 6.88, 113.58, p < 0.001), uso de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas (OR = 11.71, 95%CI = 4.51, 30.43, p < 0.001), cirugía abdominal (OR = 6.33, 95%CI = 2.12, 18.89, p = 0.001), y endoscopia digestiva / biliar previa (OR = 3.88, 95%CI = 1.56, 9.67, p = 0.004). Al igual en el 2019 se tiene un artículo de Hongying Pan,⁽²²⁾ un estudio de cohorte retrospectiva en el cual se siguen 2 grupos pareados por edad, sexo y adquisición de la bacteria. Realizando cultivo con antibiograma, corroborando la resistencia con Test de Hodge modificado e identificando el tipo de genes de resistencia con PCR. Con los resultados se comparan 2 grupos Carbapenemasa resistente vs Carbapenemasa sensible (1:2), Como resultados se reportan como factores de riesgo para presentar K Neumoniae productora de carbapenemasa: la exposición previa a carbapenémicos RR 8.09, un Pitt Bacteriemia Score elevado RR 7.67, antecedente de colocación de drenaje gástrico RR 5.35, antecedente de terapia de remplazo renal (inmunosupresión) RR 3.56. Así mismo se reportan factores de riesgo para mortalidad intrahospitalaria: APACHE II elevado RR 1.12, antecedente de terapia de remplazo renal (inmunosupresión) RR 3.09, uso de carbapenémicos posterior al diagnóstico

de la bacteria RR 3.07 y bacteriemia RR 2.82. Con estos antecedentes se propone el realizar este estudio con para identificar factores de riesgo en nuestra población de pacientes quirúrgicos para presentar resistencia a carbapenémicos, así como presencia de carbapenemasas.

4. HIPÓTESIS

Si existen factores de riesgo relacionados con la presencia de resistencias a carbapenémicos en bacterias Gram negativas/enterobacterias, aisladas de infecciones post quirúrgicas de pacientes del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar factores de riesgo asociados con la presencia específica de resistencias a carbapenémicos en bacterias Gram negativas/enterobacterias, aisladas de infecciones post quirúrgicas de pacientes del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Identificar factores de riesgo asociados con la presencia específica de resistencias a carbapenémicos en bacterias Gram negativas/enterobacterias, aisladas de infecciones post quirúrgicas de pacientes del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar las combinaciones de tipos de resistencias o variantes de ellos, en bacterias Gram negativas, procedentes de infecciones postquirúrgicas de pacientes del Hospital general Dr. Manuel Gea González.
- Valorar la mortalidad en pacientes con presencia de infecciones postquirúrgicas con resistencias a carbapenémicos en bacterias Gram negativas/enterobacterias comparada con la mortalidad en pacientes con infecciones posquirúrgicas sin esta resistencia.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Valorar y comparar la presencia de factores de riesgo dentro de los diferentes tipos de resistencia existentes (alteración en la expresión de las porinas + por bombas de expulsión vs. presencia de enzimas o carbapenemasas) en bacterias Gram negativas, procedentes de infecciones postquirúrgicas de pacientes del Hospital general Dr. Manuel Gea González.
- Evaluar la utilidad agregada de la identificación precisa (fenotípica y molecular) y temprana (rápida y específica), de carbapenemasas en bacterias Gram negativas, procedentes de infecciones postquirúrgicas de pacientes del Hospital general Dr. Manuel Gea González.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de Casos y Controles, fue analítico (no experimental), observacional (solo se observaron los fenómenos sin alterarlos, no se realiza una intervención), comparativo (se analizan dos poblaciones), transversal (las variables solo se miden en una ocasión) y ambispectivo (información que se recopiló de manera retrospectiva y prospectiva).

Universo de estudio

Expedientes de pacientes con infecciones post quirúrgicas.

Población de estudio

Expedientes de pacientes, con infecciones post quirúrgicas, con presencia de cultivo con crecimiento o presencia de bacterias Gram negativas / enterobacterias, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, de enero 2010 a agosto 2020.

Casos: Expedientes de pacientes con presencia de aislamiento bacteriano (antibiograma) y CON presencia de resistencia a carbapenémicos

Controles: Expedientes de pacientes con presencia de aislamiento bacteriano (antibiograma) y SIN presencia de resistencia a carbapenémicos

***División de casos para valorar objetivo exploratorio (factores de riesgo dentro de casos):**

Casos 1: Expedientes de pacientes con antibiograma y presencia de resistencia a carbapenémicos (resistencia dada por presencia de carbapenemasas en plásmido).

Casos 2: Expedientes de pacientes con antibiograma y presencia de resistencia a carbapenémicos (resistencia dada por alteración en la expresión de las porinas y/o por bombas de expulsión).

Tamaño de la muestra

Para hacer el cálculo del tamaño de muestra, se consideraron los siguientes puntos, tomados en cuenta de la evidencia, en un hospital de 3er nivel mexicano durante un brote (5).

Frecuencia de exposición controles: 25%

Frecuencia de exposición casos: 43.6%

Odds ratio previsto: 2.18

Nivel de seguridad: 95%

Poder estadístico: 80%

	Invasive procedures ^c			
	Total n/N (%)	CRE non-carriers n/N (%)	CRE carriers n/N (%)	p ^d
	N = 330	n = 275	n = 55	
	93/330 (28.1)	69/275 (25)	24/55 (43.6)	0.005

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

con una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$

Redondeando se calculan muestras de 101 para cada grupo en el estudio.

Muestreo

Se incluyeron en el estudio todas las infecciones posquirúrgicas encontradas que cumplieran todos los criterios de selección (CASOS), para los CONTROLES se realizó una selección de controles parecidos a los casos tomando en cuenta el procedimiento quirúrgico realizado y el tipo de infección.

Criterios de Inclusión CASOS

Expediente de pacientes con presencia de cultivo con antibiograma, CON reporte de resistencia a Imipenem y/o Meropenem.

Presencia de la cepa bacteriana en banco de cepas del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", almacenadas en ultracongelación.

Criterios de Inclusión CONTROLES

Expediente de pacientes con presencia de cultivo con antibiograma, SIN reporte de resistencia a Imipenem y Meropenem.

Criterios de exclusión (para CASOS y CONTROLES)

No poder realizar crecimiento bacteriano (cultivo) de la cepa durante el estudio.

No contar con los datos requeridos por el protocolo en el expediente clínico.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS

De la población de expedientes de pacientes, se seleccionaron expedientes de pacientes que cumplían con los criterios de selección y se dividieron entre los grupos de casos y controles dependiendo de los resultados del antibiograma presente en cada cultivo.

Se realizó una revisión de los expedientes haciendo una recolección de información de los expedientes en la hoja de captura de datos para realizar un análisis de toda la información obtenida de los expedientes como se especifica en el protocolo.

Se realizó el estudio de cada cepa bacteriana en el Departamento de Ecología de Agentes Patógenos, de la siguiente manera:

Detección rápida de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae* Carba NP (Normann-Poirel)-Test usando colonias de bacterias con resistencia a cualquier carbapenem

Se adicionaron 100 µl de 20 mM Tris-HCl 20 mM buffer de lisis en dos tubos de 1.5 ml. Se resuspendieron de 3 a 5 colonias aisladas en los 100 µl de 20 mM Tris-HCl 20 mM (las colonias de bacterias pueden ser recuperadas directamente del antibiograma alrededor del disco de carbapenem, realizado según las técnicas de difusión en disco) o bien en el medio recomendado: Tripticasa soya agar (TSA) suplementado con ZnSO₄ a 70 mg/ml. Se debe comprobar que las colonias bacterianas han sido resuspendidas correctamente o si fuera necesario mezcla hacia arriba y hacia abajo con una micropipeta. Se adicionaron 100 µl de

Solución A en el primer tubo y 100 ml de Solución A + imipenem 6 mg/ml en el segundo tubo de 1.5 ml. Se incubaron a 37°C por un máximo de 2 horas.

Para realizar la lectura óptica de cada tubo.

	Sin antibiótico	Imipenem
Sin carbapenemasa	Rojo	Rojo
Productor de carbapenemasa	Rojo	Naranja/Amarillo
No interpretable	Amarillo	Amarillo

Generalmente el tiempo necesario para la obtención de resultados positivos es el siguiente: Para productores de KPC (2 a 30 min), productores de OXA-48 (20 min a 1 hora), Metallo-b-lactamasas como NDM, VIM, IMP (15 min a 1h).

Material necesario: Tubos estériles de 1.5 ml, Sal sódica de Imipenem (Sigma-Aldrich) o Imipenem + cilastatina (comercial), B-PERII, Reactivo de Extracción de Proteína Bacteriana, Control Negativo (*E. coli* K12 cepa silvestre) y positivo (*K. pneumoniae* KPC-2). Preparación de solución A: Preparar una solución concentrada de rojo de fenol 0.5% m/v, mezclar 2 ml de solución concentrada de rojo de fenol (mezclar fuertemente antes de pipetear para re suspender la solución) en 16.6 ml de agua destilada, ajustar el ph a 7.8 adicionado gotas de solución de NaOH (1N), adicionar 180 ml de ZnSO₄ 10 mM para obtener una concentración final de 0.1 mM. La solución A es estable a temperatura ambiente por 1 semana y puede ser conservada a -20°C por meses. La solución A + Imipenem (6 mg/ml) debe ser preparada al momento de usar.

Extracción de DNA cromosómico con tiocianato de guanidina

Cada cepa fue cultivada en 5 ml de caldo infusión cerebro corazón. El cultivo fue centrifugado a 4000 rpm por 10 min. Se agregaron 550 ml de solución de lisis y se mezcló de 5-10 min. Posteriormente se agregaron 250 ml de acetato de amonio 7.4 M y se coloca en hielo por 10 min. Se adicionaron 500 ml de cloroformo-isoamilalcohol (24:1 V/V) y se

mezcló por 5 min, para centrifugarse a 10,000 rpm durante 5 min. El sobrenadante es colocado en un tubo estéril y se repite el paso anterior. El sobrenadante es colocado en otro tubo estéril y se le agregó 0.7 volúmenes de isopropanol. El DNA puede ser colectado con un avarilla de vidrio o una punta de 200 microlitros, para colocarse en un tubo estéril de 1.5 ml. El DNA fue lavado tres veces con etanol al 70% frío, mediante centrifugación a 13,000 rpm por 10 min. Después del último proceso de lavado, se retiró el etanol al 70% y la pastilla de DNA se dejó secar a temperatura ambiente, para posteriormente ser resuspendida en 50-100 µl de agua destilada estéril. El DAN fue almacenado en refrigeración hasta su uso.

Protocolo de amplificación de los diferentes genes de resistencia a carbapenemicos, Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Para la amplificación de los genes *bla*-KPC, *bla*-NDM, *bla*-VIM, *bla*-OXA-48, y *bla*-IMP se utilizó la mezcla de TopTaq™ Master Mix Kit (Qiagen) No. de catálogo 200403. El procedimiento realizado consistió en colocar en un tubo de 0.2 ml 12.5 µl de Top Taq™ Master Mix, 5 µl de agua estéril, 5 µl de ADN extraído (200 ng), 1 µl de primer delantero y 1 µl de primer reverso, un juego de iniciadores para cada gen. Los componentes de la reacción fueron mezclados con ayuda del vortex antes de colocarlos en el termociclador. Los primers empleados para la reacción, la secuencia, y los productos de amplificación son descritos en la tabla 1.

Se incluyeron controles positivos de cada gen de carbapenemasas de nuestro laboratorio: *K. pneumoniae* KPC-2; *Providencia rettgeri* NDM-1; *Escherichia coli* OXA-48; *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 y *Pseudomonas aeruginosa* IMP-15. Todas las reacciones de PCR incluyeron como control negativo, agua estéril.

Primer	Secuencia 5' - 3'	Producto de amplificación
NDMF	5-GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC-3	621 pb
NDMR	5-CGGAATGGCTCATCACGATC-3	
VIMFR	5-CGAATGCGCAGCACCCAG-3	390 pb
VIMRF	5-GATGGTGTTTGGTCGCATA-3	
IMPF	5-GGAATAGAGTGGCTTAAYTC-3	232 pb
IMPRNO	5-TCGGTTTAAYAAAACAACCACC-3	
KPCFNO	5-GTARCGCCGTCTSGTTCTGC-3	638 pb
KPCR	5-GGTCGTGTTTCCCTTTAGCC-3	
OXA-48F	5-GTGGCATCGATTATCGG-3	438 pb
OXA-48R	5-GCCATCACAAAAGAAGTGCTC-3	

Tabla 1. Primers empleados para la reacción, secuencias y productos de amplificación R: Reverso F: Delantero

El protocolo de amplificación de cada gen fue programado en el termociclador como se describe en la tabla 2.

Programa	Ciclos	Desnaturalización	Alineación	Extensión
NDM	25	94.0°C/30´	53.0°C/30´	72.0°C/50´
VIM	30	94.0°C/30´	52.0°C/40´	72.0°C/50´
IMP	30	94.0°C/30´	52.0°C/40´	72.0°C/50´
KPC	30	94.0°C/45´	58°C/30´	72.0°C/45´
OXA-48	30	94.0°C/30´	53.0°C/40´	72.0°C/50´

Tabla 2. Programas ejecutados para las reacciones de PCR

Electroforesis en gel de agarosa

Después de realizar las PCR's se realizó la visualización de los productos de amplificación mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.5 % teñidos con bromuro de etidio.

Se utilizó el horno de microondas para calentar 40 ml de Bufer TAE 1X + 0.6 g de agarosa grado biología molecular hasta observar que la agarosa se disolvió totalmente, se dejó enfriar por 5 min, y se agregaron 4 µl de bromuro de etidio (10 mg/ml). Se mezcló por agitación y dejó enfriar por 5 min. Se vertió la agarosa en el contenedor de la cámara, se colocó el peine y dejó polimerizar. Una vez polimerizado se retiró el peine y colocó solución amortiguadora TAE 1X hasta cubrir totalmente el gel de agarosa polimerizado. Se tomaron 5 µl de ADN y 2 µl de colorante de carga, se mezclaron con la micropipeta y se depositaron en los posillos del gel. El marcador de peso molecular utilizado fue el 100 bp DNA ladder. El gel fue corrido a una corriente de 80 Voltios durante 50 min. Una vez visualizado el gel fue desechado en el contenedor especial de residuos peligrosos.

Purificación de los productos de amplificación

Se utilizó el sistema de purificación QIAquick PCR Purification Kit. Este protocolo se empleó para purificar productos de PCR de cadena doble mediante la columna de afinidad y que se encuentran entre 100 pb a 10 kb. El procedimiento elimina los primers, nucleótidos, polimerasa, y sales. Al producto de PCR se le agregaron 5 volúmenes de Buffer PB y se mezcló suavemente (500 µl del Buffer PB a 100 µl del producto de PCR). Posteriormente la muestra (Buffer PB+muestra de PCR) fue colocada en la columna QIAquick column y centrifugada por 60 s a 13,000 rpm. Después la columna QIAquick spin column fue retirada del tubo inicial y colocada en un tubo colector de 2 ml, para ser lavada con 0.75 ml de Buffer PE mediante centrifugación a 13,000 rpm por 60 s. El sobrenadante fue eliminado y la columna fue colocada en el mismo tubo y centrifugada en las mismas condiciones por un minuto. Por último, la columna fue colocada en un tubo estéril de 1.5 ml y se le agregaron 50 µl de agua estéril grado biología molecular y se centrifugó a 13,000 rpm por 1 min. La

cuantificación del DNA purificado fue determinada usando un espectrofotometro nanodrop, esto con la finalidad de realizar los cálculos necesarios para llevar a cabo la secuenciación.

Preparación de la muestra de secuenciación

Las muestras fueron enviadas a la Unidad de síntesis y secuenciación de ADN del Instituto de Biotecnología de la UNAM para su posterior secuenciación.

La mezcla DNA/Oligo (primer) se entregó en un volumen final de 16 μ l, en un tubo de tapa plana de 0.2 ml para PCR, y sin anotaciones en la tapa. La mezcla contenía 10 pmoles del oligo elegido para secuenciar y 120 ng de DNA del producto de PCR purificado.

La secuenciación de DNA fue realizada por el método de Sanger, usando didesoxiterminadores fluorescentes y un secuenciador automatizado de DNA que funciona a base de capilares, en los cuales se realizan las separaciones electroforéticas. La secuenciación fue realizada en un secuenciador automático de DNA de 16 capilares (Applied Biosystems, modelo 3130xl), capaz de dar lecturas promedio de 900 bases.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis univariado

La captura de la información fue realizada en una base de datos, previamente desarrollada en el programa de computo SPSS. Se realizaron frecuencias simples de todas las variables para conocer la consistencia de los datos, así como valores faltantes (missing). Se verificó la información faltante directamente en el expediente del sujeto de estudio. Si no fue posible obtener la información, se procedió a declararlos como faltantes en el paquete estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de la población, y los resultados de todas las variables analizadas en el estudio con medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rangos intercuartiles), así como porcentajes y frecuencias. Para las variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar

el ajuste a la distribución normal. Para las variables dicotómicas o categóricas se utilizó la frecuencia relativa.

Análisis bivariado

Se realizó un análisis de tendencia lineal de proporciones con tablas de 2 x K, valores y porcentajes, y se aplicó X² de tendencia lineal (proporciones) para calcular la asociación entre las variables dependientes e independientes, y valorar si se cumplen los supuestos de la prueba.

Asimismo, se realizó un análisis estratificado en el grupo de resistencia a carbapenémicos (si/no) para identificar asociación a el tipo de carbapenemasa y al tipo de resistencia a carbapenémicos, así como la mortalidad. Se aplicó X² de tendencia lineal (proporciones), para calcular la asociación entre las variables dependientes e independientes, y valorar si se cumplen los supuestos de la prueba.

También se establecieron las medidas de asociación calculando la razón de momios (Odds Ratio) y el intervalo de confianza (IC). Los cálculos se llevaron a cabo usando los programas SPSS versión 25 y EpiInfo versión 6.1, con intervalos de confianza de 95%. Se consideró la significación estadística en 0.05.

Análisis multivariado

Se realizó un modelo de regresión logística (multivariado) no pareado. Para seleccionar las variables independientes candidatas a ingresar al modelo de regresión multivariada, se tomó como referencia el nivel de significancia igual o menor a 0.1 ($p < 0.1$), y las pruebas de hipótesis fueron a una cola.

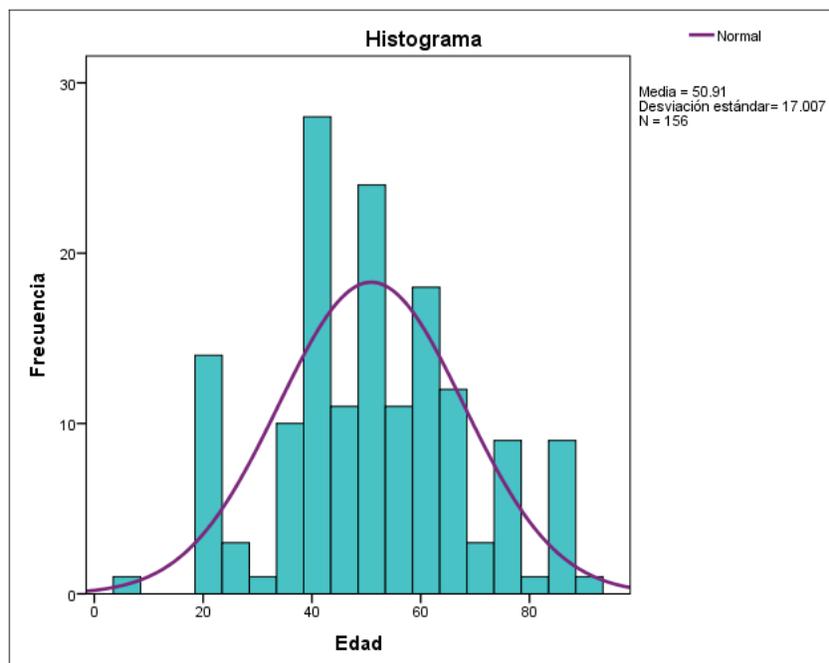
Las variables previamente asociadas en el análisis bivariado con los casos fueron analizadas utilizando un modelo de regresión logística multivariado, cumpliendo los valores antes mencionados y se seleccionaron de manera retrograda.

Asimismo, se establecieron las medidas de asociación, y se calculó la razón de momios (Odds Ratio) y el intervalo de confianza (IC). Los cálculos se llevaron a cabo usando los

programas SPSS versión 25 y EpiInfo versión 6.1, con intervalos de confianza de 95%. Se consideró la significación estadística en 0.05.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 156 cultivos de infecciones postquirúrgicas con antibiograma reportados, de los cuales 93 presentaron resistencia a carbapenémicos (casos) y 63 eran sensibles a carbapenémicos (controles). Dentro de las variables cuantitativas la distribución de la edad en todo el estudio se muestra en la gráfica 1.

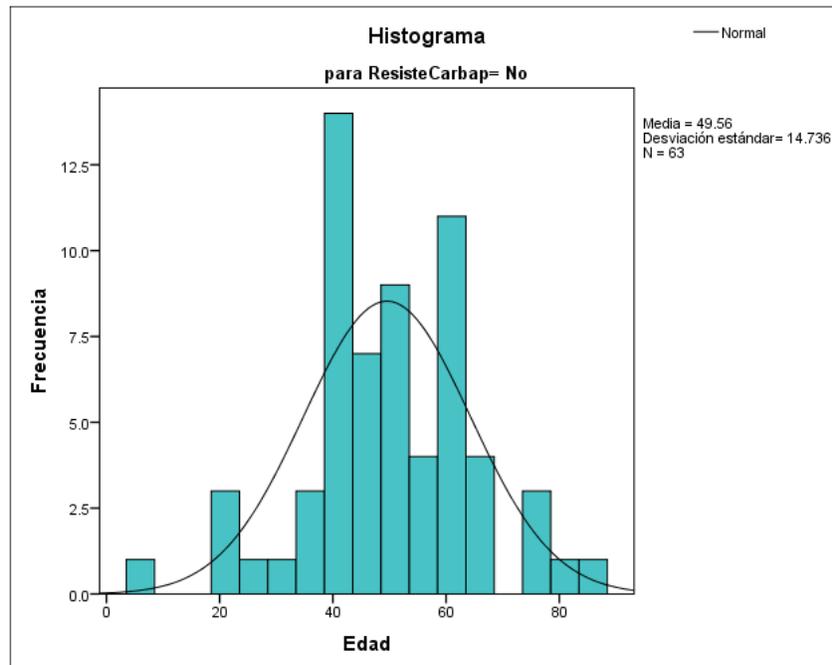
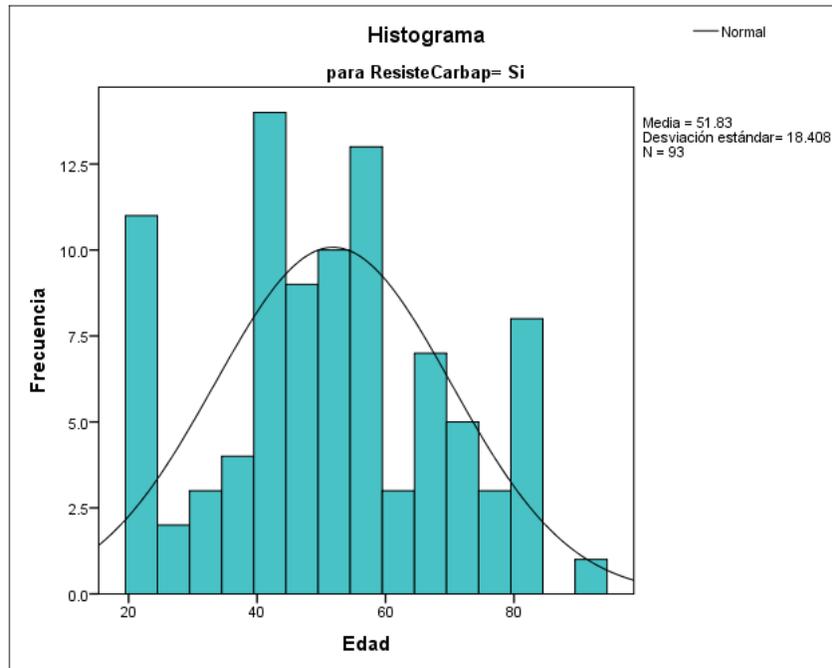


Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad Edad	.079	156	.019	.978	156	.012

a. Corrección de significación de Lilliefors

Con los cuales podemos establecer una normalidad en la distribución por edad en todas las muestras del estudio, con una media de 50.91, una mediana de 51 y una desviación estándar de 17.00. Si dividimos las poblaciones en casos y controles obtenemos las siguientes distribuciones por edad en el estudio (gráfica número 2 y 3).

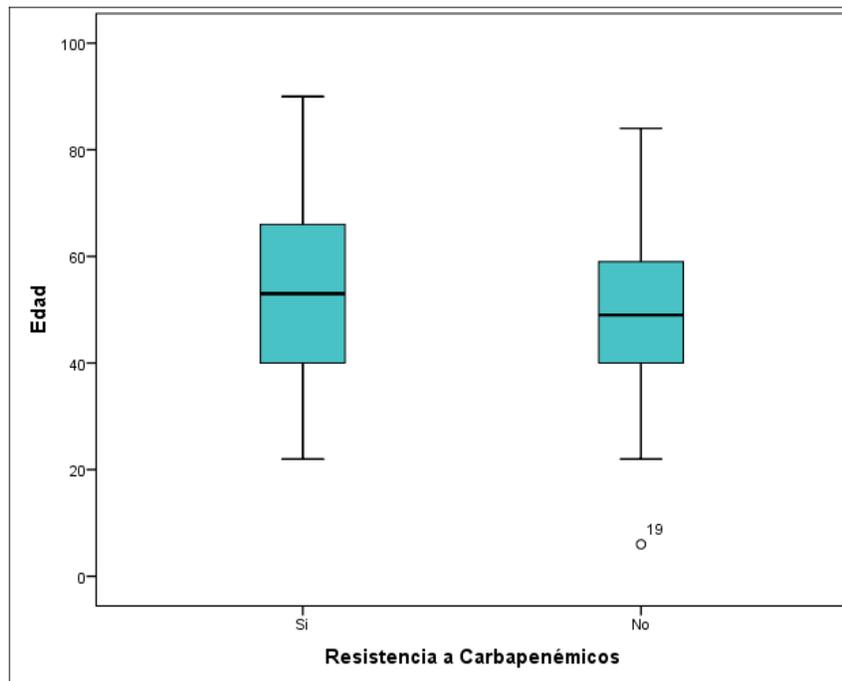


Pruebas de normalidad

Edad	ResisteCarbap Resistencia a Carbapenémicos	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
1	Si	.087	93	.076	.961	93	.007
2	No	.115	63	.036	.978	63	.319

a. Corrección de significación de Lilliefors

Con las cuales podemos establecer una normalidad en la distribución por edad de los 93 Casos, con una media de 51.83, una mediana de 53 y una desviación estándar de 18.40; sin embargo, con una distribución no normal en la distribución por edad de los 63 Controles, con una media de 49.56, una mediana de 49 y una desviación estándar de 14.73. Lo cual podemos observar en la siguiente grafica numero 4



Estadísticas de grupo

Resistencia a Carbapenemicos		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Edad	SI	93	51.83	18.408	1.909
	NO	63	49.56	14.736	1.857

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	4.679	.032	.818	154	.415	2.272	2.778	-3.216	7.760
	No se asumen varianzas iguales			.853	149.657	.395	2.272	2.663	-2.989	7.534

En la comparación de medias de ambos grupos vemos que, aunque las medias de cada grupo son diferentes, al realizar la prueba de T para comparación de medias de muestras independientes se establece que las medias de ambos grupos son iguales. Al analizar todas las variables del estudio encontramos las siguientes frecuencias (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de las Características Sociodemográficas y Clínicas en 156 Cultivos de heridas de pacientes atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González	
Variables de Estudio	Numero de Sujetos (Porcentaje)
Sexo	
Femenino	87 (55.8)
Masculino	69 (44.2)
Hospitalizaciones previas a la infección	
Si	19 (12.2)
No	137 (87.8)
Comorbilidades	
Si	100 (64.1)
No	56 (35.9)
Tipo de comorbilidades	
Aguda	23 (14.7)
Crónica	77 (49.4)
Ninguna	56 (35.9)
Comorbilidades	
Ninguna	56 (35.9)
Diabetes Mellitus	53 (34)
Pancreatitis	9 (5.8)
Oclusión Intestinal	9 (5.8)
COVID19	4 (2.6)
Cáncer de Colon	4 (2.6)
Cáncer de Próstata	3 (1.9)
Hipertensión Arterial	3 (1.9)
Linfoma Hodkin / Polimiositis	3 (1.9)
Hipotiroidismo	2 (1.3)
Reemplazo Valvular	2 (1.3)
Insuficiencia Renal	2 (1.3)
Insuficiencia Cardíaca	1 (0.6)
Prótesis Articular	1 (0.6)
Lupus y Síndrome Antifosfolípido	1 (0.6)
Fractura Expuesta	1 (0.6)
Obesidad	1 (0.6)
EPOC	1 (0.6)
Infección previa a la cirugía	
Si	108 (69.2)
No	48 (30.8)
Tipo de infección previa a la cirugía	
Abdominal	78 (50)
Otra región	30 (19.2)
Ninguna	48 (30.8)
Uso de antibiótico previo a cultivo	
Si	124 (79.5)

No	32 (20.5)
Tipo de antibiótico utilizado previo a cultivo ^A	
Ninguno	32 (20.9)
Carbapenémico	64 (41.8)
Cefalosporina	28 (18.3)
Otro	29 (19)
Endoscopia previa al cultivo	
Si	53 (34)
No	103 (66)
Tipo de endoscopia	
Ninguna	103 (66)
Panendoscopia	26 (16.7)
Colonoscopia	7 (4.5)
CPRE	13 (8.3)
Broncoscopia	7 (4.5)
IBP previo al cultivo	
Si	133 (85.3)
No	23 (14.7)
Antibiótico profiláctico en la cirugía	
Si	51 (32.7)
No	105 (67.3)
Cirugía de Urgencia	
Si	131 (84)
No	25 (16)
Tipo de abordaje de la cirugía	
Laparoscopia	11 (7.1)
Tradicional	145 (92.9)
Tipo de contaminación de la cirugía	
Limpia	17 (10.9)
Limpia y contaminada	65 (41.7)
Contaminada	61 (39.1)
Sucia	13 (8.3)
Uso de sonda o drenaje	
Si	124 (79.5)
No	32 (20.5)
Tipo de sonda o drenaje	
Ninguno	32 (20.5)
BIOVAC	29 (18.6)
VAC	25 (16)
Abdomen abierto	20 (12.8)
Gastrostomía	16 (10.3)
Penrose	8 (5.1)
Tenchkof	6 (3.8)
Drenovac	6 (3.8)
Traqueostomía	4 (2.6)
Sonda endopleural	4 (2.6)
Saratoga	3 (1.9)
Nefrostomía	2 (1.3)
Majurka	1 (0.6)
Tipo de sonda o drenaje	
Cerrado	71 (45.5)
Abierto	53 (34)

Ninguno	32 (20.5)
Tipo de bacteria identificada en el cultivo	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53 (34)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38 (24.4)
<i>Acinetobacter baumani/haemolyticus</i>	26 (16.7)
<i>Escherichia coli</i>	22 (14.1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5 (3.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1.9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1.3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1.3)
<i>Acinetobacter baumani Complex</i>	1 (0.6)
<i>Proteus Mirabilis</i>	1 (0.6)
<i>Citrobacter freundii Complex</i>	1 (0.6)
<i>Pseudomonas fluorecens/putida</i>	1 (0.6)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.6)
Tipo de bacteria identificada en el cultivo	
Enterobacteria	90 (57.7)
No fermentadora	66 (42.3)
Resultado del Carba NP test ^B	
Positivo	27 (73)
Negativo	10 (27)
Resistencia a carbapenémicos	
Si	93 (59.6)
No	63 (40.4)
Tipo de resistencia ^C	
Plásmido	14 (34.1)
Cromosómica	27 (65.9)
Gen carbapenemsa ^D	
KPC3	9 (64.3)
KPC2	4 (28.6)
NDM1	1 (7.1)
Mortalidad	
Si	80 (51.3)
No	76 (48.7)

^A Expedientes sin información = 3

^B Expedientes sin información = 119

^C Expedientes sin información = 115

^D Expedientes sin información = 142

En el cuadro 2 define si existe asociación entre los factores de riesgo evaluados y la presencia de resistencia a carbapenémicos, así como la fuerza de esta asociación.

Cuadro 2. Distribución de las Características Sociodemográficas y Clínicas en Función de la Resistencia a los Carbapenémicos en 156 Cultivos de heridas de pacientes atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González

Variables de Estudio	CON Resistencia a los Carbapenémicos	SIN Resistencia a los Carbapenémicos	Medida de Asociación OR	Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Numero de Sujetos (Porcentaje)	Numero de Sujetos (Porcentaje)	IC95%	
Sexo				
Femenino	49 (52.7)	38 (60.3)	0.73	$\chi^2= 0.886$ P = 0.347
Masculino	44 (47.3)	25 (39.7)	0.38 a 1.40	
Hospitalizaciones previas a la infección				
Si	14 (15.1)	5 (7.9)	2.05	$\chi^2= 1.779$ P = 0.182
No	79 (84.9)	58 (92.1)	0.70 a 6.02	
Comorbilidades				
Si	61 (65.6)	39 (61.9)	1.17	$\chi^2= 0.222$ P = 0.638
No	32 (34.4)	24 (38.1)	0.60 a 2.28	
Tipo de comorbilidades				
Aguda	15 (16.1)	8 (12.7)	Aguda vs Crónica	$\chi^2=0.443$ P =0.802
Crónica	46 (49.5)	31 (49.2)	1.26	
Ninguna	32 (34.4)	24 (38.1)	0.47 a 3.33	
Infección previa a la cirugía				
Si	67 (72)	41 (65.1)	1.38	$\chi^2=0.855$ P =0.355
No	26 (28)	22 (34.9)	0.69 a 2.75	
Tipo de infección previa a la cirugía				
Abdominal	46 (49.5)	32 (50.8)	Abdominal vs Otra región	$\chi^2=1.949$ P =0.377
Otra región	21 (22.5)	9 (14.3)	0.62	
Ninguna	26 (28)	22 (34.9)	0.25 a 1.54	
Uso de antibiótico previo a cultivo				
Si	85 (91.4)	39 (61.9)	6.53	$\chi^2= 20.036$ P = 0.000
No	8 (8.6)	24 (38.1)	2.69 a 15.84	
Tipo de antibiótico utilizado previo a cultivo				
Ninguno	8 (8.6)	24 (40)	Carbapenémico 18.33	$\chi^2=35.927$ P =0.000
Carbapenémico	55 (59.1)	9 (15)	6.31 a 53.25	
Cefalosporina	14 (15.1)	14 (23.3)	Cefalosporina 3.00	
Otro	16 (17.2)	13 (21.7)	1.00 a 8.92	
			Otro 3.69	
			1.24 a 10.92	
Endoscopia previa al cultivo				
Si	37 (39.8)	16 (25.4)	1.94	$\chi^2=3.466$ P =0.063
No	56 (60.2)	47 (74.6)	0.96 a 3.92	
Tipo de endoscopia				
Ninguna	56 (60.2)	47 (74.6)	Panendoscopia 2.27	$\chi^2=9.717$ P =0.045
Panendoscopia	19 (20.4)	7 (11.1)	0.88 a 5.88	
Colonoscopia	2 (2.2)	5 (7.9)	Colonoscopia 0.33	
CPRE	11 (11.8)	2 (3.2)	0.06 a 1.81	
Broncoscopia	5 (5.4)	2 (3.2)	CPRE 4.6	

			0.97 a 21.87 Broncoscopia 2.09 0.38 a 11.31	
IBP previo al cultivo				
Si	90 (96.8)	43 (68.3)	13.95	X²= 24.304 P = 0.000
No	3 (3.2)	20 (31.7)	3.93 a 49.52	
Antibiótico profiláctico en la cirugía				
Si	20 (21.5)	31 (49.2)	0.28	X²= 13.097 P = 0.000
No	73 (78.5)	32 (50.8)	0.14 a 0.56	
Cirugía de urgencia				
Si	82 (88.2)	49 (77.8)	2.13	X ² =3.015 P =0.082
No	11 (11.8)	14 (22.2)	0.89 a 5.06	
Tipo de abordaje de la cirugía				
Laparoscopia	5 (5.4)	6 (9.5)	0.54	X ² =0.986 P =0.321
Tradicional	88 (94.6)	57 (90.5)	0.15 a 1.85	
Tipo de contaminación de la cirugía				
Limpia	9 (9.7)	8 (12.7)	Limpia vs Sucia	X ² =0.827 P =0.843
Limpia y contaminada	41 (44.1)	24 (38.1)	1.03	
Contaminada	36 (38.7)	25 (39.7)	0.24 a 4.41	
Sucia	7 (7.5)	6 (9.5)		
Uso de sonda o drenaje				
Si	76 (81.7)	48 (76.2)	1.39	X ² =0.704 P =0.401
No	17 (18.3)	15 (23.8)	0.63 a 3.05	
Tipo de drenaje				
Cerrado	45 (48.4)	26 (41.3)	1.22	X ² =1.006 P =0.605
Abierto	31 (33.3)	22 (34.9)	0.59 a 2.54	
Ninguno	17 (18.3)	15 (23.8)		
Tipo de bacteria identificada en el cultivo				
Enterobacteria	50 (53.8)	40 (63.5)	0.66	X ² =1.456 P =0.228
No fermentadora	43 (46.2)	23 (36.5)	0.34 a 1.28	
Resultado del Carba NP test				
Positivo	27 (68.4)	0 (0)		
Negativo	10 (31.6)	0 (0)		
Mortalidad				
Si	55(59.1)	25 (39.7)	2.2	X²= 5.691 P = 0.017
No	38 (40.9)	38 (60.3)	1.14 a 4.22	

Se estableció como factores de riesgo para la presentación de resistencia a carbapenémicos con una gran significancia en la prueba estadística: el uso previo de IBP, el uso de antibiótico previo y el tipo de antibiótico previo. Como factores de riesgo con significancia en la prueba estadística: la endoscopia previa al cultivo y el tipo de endoscopia

previa al cultivo. De igual manera se definió como factor protector para la resistencia a carbapenémicos con una gran significancia en la prueba estadística al uso de antibiótico profiláctico en la cirugía. Por último, se estableció una significancia en la relación entre la presencia de resistencia a carbapenémicos y la mortalidad.

Al establecer la fuerza de la asociación entre los factores de riesgo que tuvieron significancia estadística encontramos que el factor de riesgo con mayor fuerza fue el uso de carbapenémico previo al cultivo con un OR 18.33 (IC 6.31 a 53.25), el uso de IBP previo al cultivo OR 13.95 (IC 3.93 a 49.52), el uso de antibióticos previo al cultivo con un OR 6.53 (IC 2.69 a 15.84) y teniendo una asociación con la mortalidad con un OR 2.2 (IC 1.14 a 4.22). Así mismo se estableció el uso de antibiótico profiláctico como un factor protector con un OR 0.28 (IC 0.14 a 0.56). En el modelo de análisis multivariado con una regresión logística analizando las variables previamente identificadas como factores de riesgo y realizando un modelo inclusivo por pasos, se obtuvieron los siguientes resultados (Cuadro 3).

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	IBP previo a Cultivo	2.708	.648	17.484	1	.000	15.000	4.215	53.379
	Constante	-3.519	.726	23.463	1	.000	.030		
Paso 2 ^b	Antibiotico previo a Cultivo	1.242	.514	5.847	1	.016	3.463	1.265	9.477
	IBP previo a Cultivo	2.070	.695	8.872	1	.003	7.928	2.030	30.963
	Constante	-4.287	.832	26.545	1	.000	.014		
Paso 3 ^c	Antibiotico previo a Cultivo	2.911	.707	16.933	1	.000	18.367	4.592	73.467
	Tipo de Antibiótico previo a Cultivo	.941	.257	13.402	1	.000	2.561	1.548	4.238
	IBP previo a Cultivo	2.369	.714	11.005	1	.001	10.683	2.636	43.297
	Constante	-7.997	1.408	32.250	1	.000	.000		
Paso 4 ^d	Antibiotico previo a Cultivo	3.160	.744	18.051	1	.000	23.573	5.487	101.285
	Tipo de Antibiótico previo a Cultivo	.983	.266	13.677	1	.000	2.672	1.587	4.498
	IBP previo a Cultivo	2.061	.744	7.676	1	.006	7.851	1.827	33.729
	Antibiotico profilactico Qx	-.952	.443	4.619	1	.032	.386	.162	.920
	Constante	-6.403	1.586	16.303	1	.000	.002		

a. Variables especificadas en el paso 1: IBP previo a Cultivo.

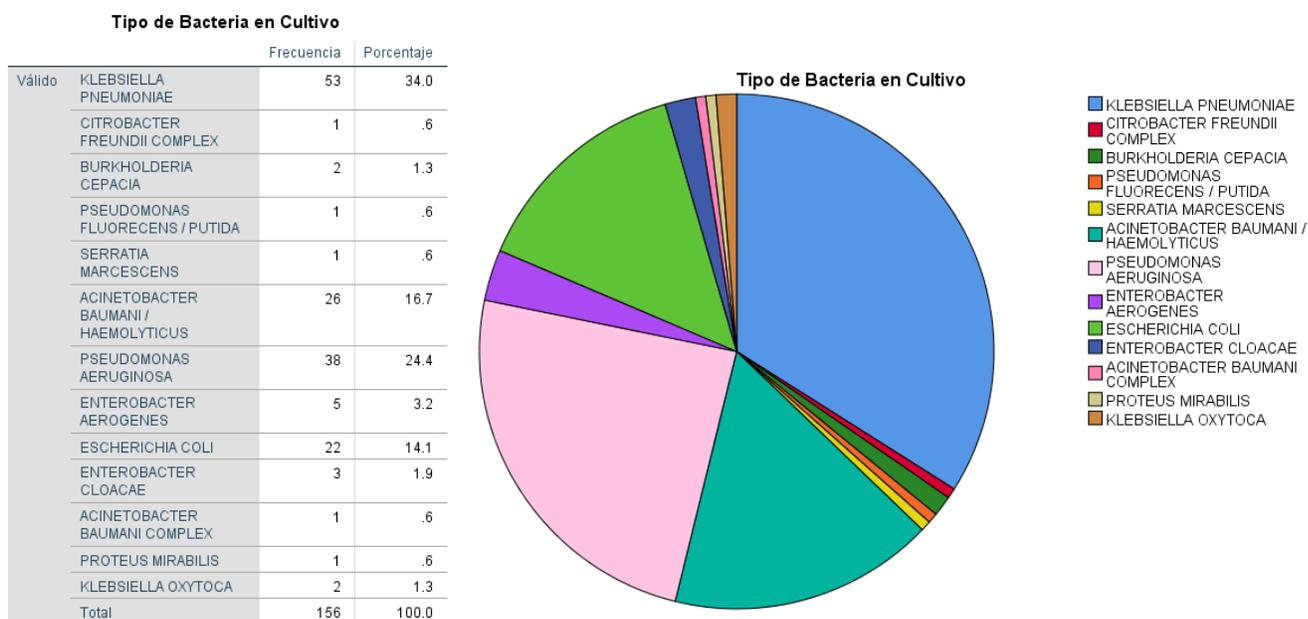
b. Variables especificadas en el paso 2: Antibiotico previo a Cultivo.

c. Variables especificadas en el paso 3: Tipo de Antibiótico previo a Cultivo.

d. Variables especificadas en el paso 4: Antibiotico profilactico Qx.

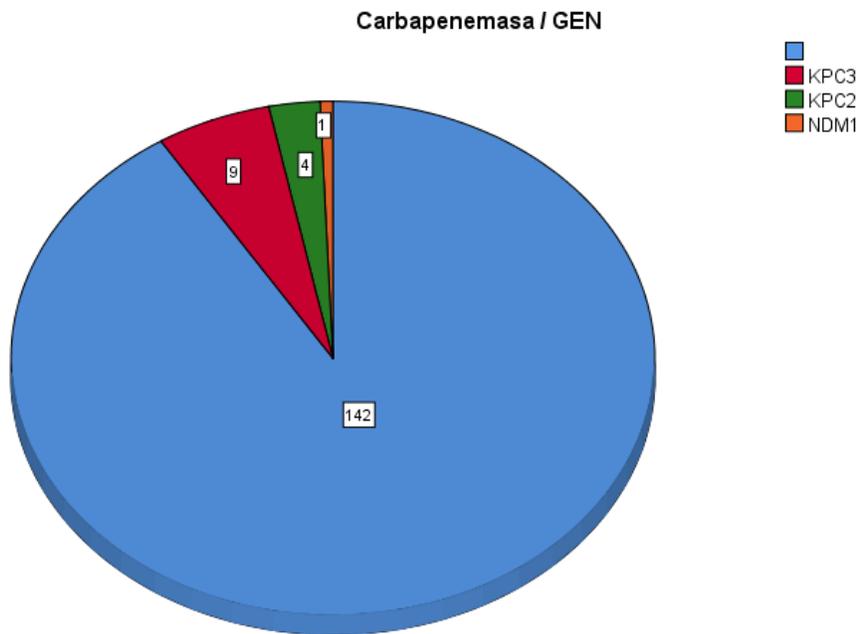
Al realizar este análisis corroboramos los resultados previamente mencionados, donde las variables continúan presentando significancia estadística y fuerza en la asociación la cual se expresó como OR del modelo multivariado. Al final del modelo se observaron las variables en orden por su fuerza de asociación, las cuales consideramos como factores de riesgo en este estudio: uso de antibiótico previo al cultivo con p 0.000, OR 23.57 (IC 5.48 a 101.28); uso de IBP previo al cultivo con p 0.006, OR 7.85 (IC 1.82 a 33.72); y el tipo de antibiótico previo al cultivo con p 0.000, OR 2.67 (IC 1.58 a 4.49). Así mismo continúa siendo un factor protector en este modelo el uso de antibiótico profiláctico durante la cirugía con p 0.032, OR 0.38 (IC 0.16 a 0.92). Siendo estos 3 los factores de riesgo encontrados en el estudio y encontrando un factor protector.

Las bacterias que se encontraron en este estudio, así como sus porcentajes, se expresan en el siguiente cuadro 4, así como en el grafico 5:



Siendo las bacterias más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii / haemolyticus*, *Escherichia coli* y *Enterobacter aerogenes*.

Dentro de los resultados en el grupo de resistencia a carbapenémicos se encontró que 27 aislamientos presentaron una prueba de carba NP test positiva y 10 presentaron una prueba carba NP test negativa. Dentro de las resistencias identificadas se presentó una resistencia mediada por plásmidos en 14 cepas, encontrando los siguientes genes de resistencia (Grafica 6).



Dentro de estos genes es importante mencionar que el hallazgo del gen de la carbapenemasa tipo KPC-2, ya que fue un tipo de carbapenemasa no tenía reporte previo dentro de los perfiles de resistencia en nuestro hospital.

8. DISCUSIÓN

Un factor de riesgo en salud es una circunstancia o característica la cual incrementa las posibilidades de que se presente un determinado problema o alguna enfermedad. Lo cual aplicado a nuestro estudio es importante para poder determinar las características o condiciones con las cuales cuenta o las cuales presenta un paciente postoperado y con las que podríamos inferir que este paciente al presentar una infección postquirúrgica, ésta infección podría tratarse de una infección por bacterias resistentes a carbapenémicos, con ésta inferencia se podría optimizar el abordaje y tratamiento de la infección, y así hacer una mejor contención de los mecanismos de diseminación intrahospitalaria y de brotes de infecciones nosocomiales.

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones que pueden establecer riesgos de sesgos en los resultados obtenidos. La limitación principal fue el número de muestras mínima calculada para ambos grupos de estudio, consecuencia de la pandemia por COVID 19, la cual aún estamos cursando. Sin embargo, durante el análisis de resultados se obtuvieron valores de 3 factores de riesgo asociados a la presentación de resistencia a carbapenémicos en pacientes postoperados. El primero fue el uso de antibióticos previo al cultivo. El segundo fue el tipo de antibiótico utilizado, siendo este último el que tiene la asociación con mayor fuerza; de este factor en el análisis de los diferentes antibióticos analizados el que mayor asociación y fuerza presentó fue el uso de carbapenémicos con un OR de 18.33 (análisis bivariado) y en el análisis multivariado se observó la mayor fuerza dentro de este grupo. El uso de IBP previo al cultivo fue el tercer factor de riesgo establecido en este estudio.

El uso de antibióticos previos a los cultivos en pacientes es un factor de riesgo altamente reportado en múltiples estudios realizados en grupos quirúrgicos (21,28) (art resist Qx 2015 y 16), principalmente en endoscopías, cirugías de tipo abdominal, hospitalizaciones previas, admisión a cuidados intensivos, cirugía de trasplantes y admisión a cuidados intensivos. En

nuestro trabajo se valoraron variables semejantes a las reportadas, sin embargo no alcanzaron significancia al realizar el análisis multivariado, lo cual puede ser consecuencia del tamaño de la muestra de nuestro trabajo, probablemente incrementando la muestra en los grupos estudiados algunas otras variables pudieran alcanzar la significancia estadística y aumentar el poder de asociación en otras variables, específicamente en nuestro estudio refiriéndonos al uso de endoscopia ya que esta estuvo cerca de tener fuerza de asociación para considerarse un factor de riesgo.

Comparando nuestro estudio con los datos de la revisión sistemática y metanálisis utilizada como base del presente trabajo (23), los resultados obtenidos de los factores de riesgo previamente mencionados son similares a los reportados, principalmente en el factor de riesgo del uso de antibióticos en los pacientes previo al cultivo, específicamente el uso de carbapenémicos ya que presenta la mayor fuerza de asociación. Otros factores de riesgo importantes en la revisión sistemática fueron el uso de dispositivos médicos (Endoscopios), como otro factor de riesgo el realizar procedimientos invasivos, lo cual no es valorado en nuestro estudio ya que todos los pacientes de nuestro estudio son pacientes postoperatorios, lo cual le confiere ese factor de riesgo a toda nuestra población.

En cuanto a los otros hallazgos de nuestro estudio fue el uso de IBP previo al cultivo como factor de riesgo, este factor es un resultado novedoso sin reporte previo en la literatura revisada; sin embargo, Poole, 2016 (29) (fact riesgo 2016 Active case) reporta el uso de IBP como un riesgo de colonización por bacterias, así como el uso de antibióticos en estos pacientes, pero al realizar un estudio en el subgrupo de pacientes con resistencia a carbapenémicos este no es un factor de riesgo reportado. Al ser un factor de riesgo para colonización y sobre producción bacteriana el uso de IBP, podríamos inferir que, si un género bacteriano de las enterobacterias presentara algún plásmido con genes de resistencia a carbapenémicos, este plásmido pudiera ser transferido de manera horizontal

a bacterias del mismo género o incluso de géneros diferentes de enterobacterias de estos pacientes, y diseminar la resistencia a carbapenémicos.

Por último, el factor protector encontrado en nuestro estudio para el desarrollo de resistencia a carbapenémicos, fue el uso de antibiótico profiláctico previo al procedimiento quirúrgico, al igual es algo novedoso como hallazgo en este tipo de estudios, sin encontrar en la literatura información similar. Haciendo un análisis de los casos y datos obtenidos en nuestro estudio pudiera ser que éste resultado se tratara de un resultado no real ya que el uso de antibióticos profilácticos durante un procedimiento quirúrgico se aplica a pacientes que no están bajo un esquema de antibiótico previo a la cirugía, al ser el uso de antibióticos un factor de riesgo ya comentado tanto en nuestro estudio como en múltiples estudios previos, no podemos afirmar con certeza que el uso del antibiótico profiláctico le confiera protección para el desarrollo de resistencia a carbapenémicos, se requieren más estudios diseñados para confirmar este hallazgo.

También se debe comentar otras limitaciones las cuales establecen riesgos de sesgos en nuestro estudio, relacionadas directamente con el tipo de estudio realizado en el cual se realizó una revisión de expedientes de varios años atrás durante brotes epidemiológicos de bacterias con resistencia a carbapenémicos con el hospital, por lo cual alguno de los cuales pudiera no estar completo, de igual manera la obtención indirecta de la evidencia analizada en el estudio. Asimismo, los resultados obtenidos a pesar de presentar significancia y poder de asociación si observamos los intervalos de confianza son muy amplios, esto debido principalmente a la muestra pequeña del estudio y con lo cual pudiéramos presentar algún tipo de imprecisión o error aleatorio en los resultados aquí presentados.

9. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio demostró la asociación de factores de riesgo para presentar infecciones postquirúrgicas con bacterias Gram negativas/enterobacterias con resistencia a carbapenémicos, dentro de los cuales destacan el uso de IBP previo al cultivo el cual, como ya mencionamos, es algo novedoso sin reporte previo encontrado, y otros factores de riesgo ya reportados en la literatura, los cuales encontramos asociados en nuestro estudio como: el uso de antibiótico previo al cultivo y el tipo de antibiótico utilizado previo al cultivo.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
2. Azoury S, Farrow N, Hu Q, Soares K, Hicks C, Azar F, Rodriguez-Unda N, Poruk K, Cornell P, Burce K, Cooney C, Nguyen H, Eckhauser F. Postoperative abdominal wound infection – epidemiology, risk factors, identification, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015;2:137-148. doi: 10.2147/CWCMR.S62514.
3. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, Altaf A, Aljiffry M. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg*. 2019 Apr 1;62(2):111-117. doi: 10.1503/cjs.004818.
4. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams MV, Tsai TC, Ko CY, Bilimoria KY. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA*. 2015 Feb 3;313(5):483-95. doi: 10.1001/jama.2014.18614.
5. Nordmann P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Overview of a mayor public health challenge. *Médecine et maladies infectieuses* 44 (2014) 51-56.
6. David Tafur J, Andrés Torres J, Virginia Villegas M. Mecanismos de Resistencia a los antibióticos en bacterias Gram Negativas, Asociación Colombiana de Infectología 2008, Vol 12; No 3, 217-226.
7. Moreno Monge KM, Carbapenemicos: Tipos y Mecanismos de Resistencia bacterianos, *Revista médica de costa rica y centroamerica LXX*, 2013 (608) 599-605.
8. Torres-González P, Cevera-Hernández ME, Niembro-Ortega MD, et al. Factos Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. *PLoS ONE*, 2015; 10: 1- 13.
9. Torres-González P, Ortiz-Brizuela E, Cevera-Hernández ME, et al. Associated factors and outcomes for OXA-232 Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a tertiary care centre in México City: A case-control-control study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2016: 243-248.
10. Nordmann P. and Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; 68: 487-489.
11. Nordmann P. and Poirel L. Protocole: Rapid detection of carbapenemase activity in *Enterobacteriaceae*: The Carba NP (Nordmann-Poirel) test using bacterial colonies.
12. Tijet N., Boyd D., Patel S., Mulvey M. and Melano R. Evaluation of the Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 57(9): 4578-4580.
13. Dortet L., Poirel L. and Nordmann P. 2012. Rapid Identification of Carbapenemase Types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. By Using a Biochemical Test. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 56(12): 6437-6440.
14. Kumar N., Singh VA., Beniwal V., et al. Modified Carba NP test: Simple and rapid method to differentiate KPC-and MBL-producing *Klebsiella* species. *J Clin Lab Anal*, 2018, e22448: 1 – 5.
15. Nordmann P., Naas T. and Poirel L. 2011. Global Spread of Carbapenemase- producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases* 17(10): 1791-1798.
16. Rodríguez P., Silva J., Barrio H., Reyes J., Velez F., Arroyo S., Ochoa L., Delgado G., Morales M., Tamayo E., Hernandez R. and Garza U. 2013. First Outbreak of KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) Clinical Isolates in a Mexican Medical Center. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 57(8): 4086-4088.

17. Nordmann P., Gniadkowski M., Giske C.G., Poirel L., et al. Identification and screening of carbapenemases-producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18: 432-438.
18. Doyle D., Peirano G., Lascols C., Lloyd T., et al. Laboratory Detection of *Enterobacteriaceae* That Produce Carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012, 50(12): 3877
19. Martinez-Martinez L. and Gonzalez-Lopez JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(Supl 4): 4-9
20. El-Kholy, A. A., Elanany, M. G., Sherif, M. M., & Gad, M. A. (2018). High Prevalence of VIM, KPC, and NDM Expression among Surgical Site Infection Pathogens in Patients Having Emergency Surgery. *Surgical Infections*, 19(6), 629–633.
21. Maseda, E., Salgado, P., Anillo, V., Ruiz-Carrascoso, G., Gómez-Gil, R., Martín-Funke, C., ... Gilsanz, F. (2017). Factores de riesgo para la colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas en el momento de admisión en una UCI quirúrgica: estudio retrospectivo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(6), 333–337. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.017>
22. Pan, H., Lou, Y., Zeng, L., Wang, L., Zhang, J., Yu, W., & Qiu, Y. (2019). Infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological characteristics and risk factors. *Microbial Drug Resistance*, 25(2), 287–296.
23. Van Loon K, Voor In'T Holt AF, Vos MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1):1-18. doi:10.1128/AAC.01730-17
24. Nicolas-Chanoine, M.-H., Vigan, M., Laouénan, C., & Robert, J. (2019). Risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control-control study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(2), 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>
25. Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, et al. Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(6):635-640.
26. Rojo, V., Vázquez, P., Reyes, S., Fuertes, L. P., & Cervero, M. (2018). Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 31(5), 427–434.
27. Cronin, K. M., Poy Lorenzo, Y. S., Olenski, M. E., Bloch, A. E., Visvanathan, K., Waters, M. J., & Busing, K. L. (2017). Risk factors for KPC-producing *Enterobacteriaceae* acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *Journal of Hospital Infection*, 96(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>
28. Freire MP, Abdala E, Moura ML, de Paula FJ, Spadão F, Caiaffa-Filho HH, David-Neto E, Nahas WC, Pierrotti LC. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection*. 2015 Jun;43(3):315-23. doi: 10.1007/s15010-015-0743-4.
29. Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage N, Welfare W, Dodgson A. Active case finding for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect*. 2016 Oct;94(2):125-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.06.019.

ANEXO: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (versión 2)

NOMBRE: _____

EDAD: _____ años

EXPEDIENTE: _____

FECHA DE NAC: _____

SEXO: FEMENINO / MASCULINO

INTERNAMIENTOS / HOSP. PREVIAS AL INTERNAMIENTO CON INFECCIÓN (CULTIVO): SI (1) / NO (0)

CO MORBILIDADES: _____

INFECCIÓN DEL PACIENTE PREVIA A CIRUGIA: SI (1) / NO (0) **Tipo de infección:** _____

USO DE ANTIBIÓTICO PREVIO A CIRUGÍA: SI (1) / NO (0) **Antibiótico:** CARBAPENÉMICO (1) / CEFALOSPORINA (2)

PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO PREVIO A LA INFECCIÓN (CULTIVO): SI (1) / NO (0)

Tipo de procedimiento: PANENDO (1) COLONOS (2) CPRE (3)

USO DE INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES PREVIO A LA INFECCIÓN (CULTIVO): SI (1) / NO (0)

USO DE ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO (CEFALOSPORINA) PARA LA CIRUGÍA: SI (1) / NO (0)

FUE CIRUGÍA DE URGENCIA: SI (1) / NO (0)

CIRUGÍA REALIZADA: Abierta/Tradicional (1), Laparoscópica/Endoscópica (2)

TIPO DE HERIDA / CIRUGÍA: Limpia (1) / Limpia - contaminada (2) / Contaminada (3) / Sucias e infectadas (4)

DRENAJES / SONDAS POSTQUIRÚRGICOS: SI (1) / NO (0) **Tipo:** _____

TIPO DE BACTERIA: _____

CARBA NP TEST: POSITIVO (1) / NEGATIVO (0)

RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS: SI (1) / NO (0)

TIPO DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS: PLASMÍDICA(CARBAPENEMASA +) (1) / CROMOSÓMICA (2)

PRESENCIA DE CARBAPENEMASA (GEN / PLASMIDO) TIPO: _____

MORTALIDAD: SI (1) / NO (0)