



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE "DR. ANTONIO  
FRAGA MOURET"

Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) durante el período 2018-2022 en pacientes hematológicos.

## TESIS

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

## PRESENTA:

Dra. Nadia Vanessa Ortiz Reyes

## ASESORES DE TESIS:

D. en C. Rosa González Vázquez

Dra. Laura López Pelcastre

**Número de Registro Institucional: R-2023-3501-060**

**Ciudad Universitaria, CDMX., 2023**





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.

Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) durante el período 2018-2022 en pacientes hematológicos.

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de Educación e Investigación en Salud

U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" C. M. N. "La Raza"

Firma: \_\_\_\_\_

Dr. Oscar Zamudio Chávez

Profesor titular de la especialidad en Patología Clínica UNAM de

la U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" C. M. N. "La Raza"

Firma: \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

D. en C. Rosa González Vázquez

Químico Clínico adscrito al Laboratorio Central, Hospital de Especialidades

Matrícula: 99365950 Teléfono: 5591077834 Correo: [rosa.gonzvalezva@imss.gob.mx](mailto:rosa.gonzvalezva@imss.gob.mx)

Firma: \_\_\_\_\_

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

D en C. María Guadalupe Córdova Espinoza

Químico Clínico 08

Matrícula: 97365094 Teléfono: 55 1068 2821 Correo [mixtlipp@gmail.com](mailto:mixtlipp@gmail.com)

Firma: \_\_\_\_\_

Dr. en C. Alejandro Escamilla Gutiérrez,

Químico Jefe de Sección adscrito al servicio de Microbiología del Hospital General CMNR

Matrícula: 99363691 Teléfono: 5529060853. Extensión: 23454. Correo electrónico: [alejandrosescamillag@imss.gob.mx](mailto:alejandrosescamillag@imss.gob.mx).

Firma: \_\_\_\_\_

Dra. Laura López Pelcastre

Jefe del Laboratorio Central, Hospital de Especialidades

Matrícula: 99360335 Teléfono: 57820129 Correo: [laura.lopezp@imss.gob.mx](mailto:laura.lopezp@imss.gob.mx)

Firma: \_\_\_\_\_

Dra. Wendoline Torres Cubillas

Patóloga clínica, Hospital de especialidades CMNR

Matrícula 98367621, Teléfono: 2221273469, Correo: [wendoline.torres@imss.gob.mx](mailto:wendoline.torres@imss.gob.mx)

Firma: \_\_\_\_\_

QFB. Patricia Escorza Meneses

Sección de Bacteriología

Matrícula: 98361111 Teléfono: 5566943700 Correo: [pat.escorza@gmail.com](mailto:pat.escorza@gmail.com)

Firma: \_\_\_\_\_

**ALUMNA:**

Dra. Nadia Vanessa Ortiz Reyes

Residente de 3° de la Especialidad de Patología Clínica

Matrícula: 97369557 Teléfono: 5531195369 Correo: [nadia.051154@gmail.com](mailto:nadia.051154@gmail.com)

Firma: \_\_\_\_\_

México, CDMX., 2023

**INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ASESOR:**

**Dra. en C. Rosa González Vázquez**, Químico Clínico adscrita al servicio de laboratorio clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 99365950 Teléfono: 5591077834 Conmutador 57821088 y 57245900. Extensión: 29107 y 29108. Correo electrónico: [rosagonzvazq@yahoo.com.mx](mailto:rosagonzvazq@yahoo.com.mx)

**ALUMNA:**

**Nadia Vanessa Ortiz Reyes**, Residente de Especialización en Patología Clínica en el Hospital de General, Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 97369557 Teléfono: 5531195369 Conmutador 57821088 y 57245900. Celular: 5531195369 Correo electrónico: [nadia.051154@gmail.com](mailto:nadia.051154@gmail.com)

## **INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

**Dr. en C. María Guadalupe Córdova Espinoza**, Químico clínico 08. Matrícula: 97365094 Teléfono: 55 1068 2821 Correo [mixtlipp@gmail.com](mailto:mixtlipp@gmail.com)

**Dr. en C. Alejandro Escamilla Gutiérrez**, Químico Jefe de Sección adscrito al servicio de Microbiología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 99363691 Teléfono: 5529060853. Conmutador: 557246000. Extensión: 23454. Correo electrónico: [alejandro.escamillag@imss.gob.mx](mailto:alejandro.escamillag@imss.gob.mx).

**Dra. Laura López Pelcastre**, jefa de Laboratorio Central Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. Seris S/N Col. La Raza Del. Azcapotzalco. México D.F. Teléfono: 57820129. Ext.23090. Correo electrónico: [laura.lopezp@imss.gob.mx](mailto:laura.lopezp@imss.gob.mx)

**Dra. Wendoline Torres Cubillas**, Patóloga clínica, Laboratorio Central Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. Seris S/N Col. La Raza Del. Azcapotzalco. México D.F. Teléfono: 57820129. Ext.23090. Correo electrónico: [wendoline.torres@imss.gob.mx](mailto:wendoline.torres@imss.gob.mx)

**Q. Ana Patricia Escorza Meneses**, Química clínica adscrita al servicio de laboratorio clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 99365950 Teléfono: 5529226032 Conmutador 57821088 y 57245900. Extensión: 29107 y 29108. Correo electrónico: [pat.escorza@gmail.com](mailto:pat.escorza@gmail.com)



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3501.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Martes, 09 de mayo de 2023

**Dra. ROSA GONZALEZ VAZQUEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de "Klebsiella pneumoniae" resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) durante el periodo 2018-2022 en pacientes hematológicos.** 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3501-060

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

**Dr. ANDRES GARCIA RINCON**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Resumen

### **Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) durante el periodo 2018-2022 en pacientes hematológicos.**

**Antecedentes:** *K. pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES) y carbapenemasas (CR-KP) se ha incrementado en infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) como neumonía, infecciones del torrente sanguíneo, de sitio quirúrgico y del tracto urinario, los factores de riesgo son el inmunocompromiso, edad avanzada, pacientes con ventilación mecánica invasiva, utilización de sondas vesicales, tubos endotraqueales y catéteres intravenosos; en pacientes con neoplasias hematológicas se han realizado mejoras en el tratamiento pero las infecciones entorpecen el curso de este, la tasa de mortalidad asociada a bacteriemia por CR-KP va en aumento por el uso irracional de antibióticos.

**Objetivo:** Describir la prevalencia de *K. pneumoniae* resistente carbapenemes (CR-KPN) y productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) durante el periodo 2018-2022 en pacientes hematológicos

**Material y métodos:** Estudio transversal, descriptivo, observacional que se realizó en el laboratorio central a través de la consulta de resultados de *K. pneumoniae* resistente carbapenemes (CR-KPN) y BLEES+ en bitácoras y el sistema informático MODULAB, durante el periodo 2018-2022 en pacientes hematológicos.

**Resultados:** Se incluyeron 178 pacientes en el estudio durante el periodo 2018-2022 de los cuales 55.1% (98) fueron mujeres y 44.9% (80) fueron hombres, con una mediana de edad de 42 años (P25-P75) (26-57.25). El porcentaje de *K. pneumoniae* sensible se obtuvo fue el siguiente para el año 2018 (88.9%), 2019 (60.9%), 2020 (83.9%), 2021 (73.1%), 2022 (69.5%), para *K. pneumoniae* BLEES+ 2018 (11.1%), 2019 (34.8%), 2020 (12.9%), 2021 (25%), 2022 (22.2%) y para CR-KPN fue para el 2018 (0%), 2019 (4.3%), 2020 (3.2%), 2021 (1.9%) y 2022 (8.3%).

**Conclusiones:** La prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes y productora de betalactamasas de espectro extendido incrementó notablemente del año 2018 (11.1%) al año 2022 (30.5%).

**Recursos e infraestructura:** Tesista, Instalaciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza para su estudio, no se requieren recursos financieros para este estudio.

**Experiencia del grupo:** El grupo de investigación está conformado por profesionistas docentes e investigadores, formadores de talento humano. La experiencia del grupo es en Microbiología, Biología Molecular, Filogeografía y relación huésped-parásito, abarca el estudio de microorganismos oportunistas (grupo ESKAPE-E, "*S. maltophilia*") relacionados a Infecciones Asociadas a la atención de la salud, además de bacterias exigentes nutricionalmente como "*Helicobacter pylori*", "*Campylobacter jejuni*" y "*Streptococcus spp.*" al realizar proyectos que involucran la descripción de factores de virulencia por PCR, PCR-tiempo real, marcadores de resistencia (PCR, perfil plasmídico), biofilm, cultivo celular y estudios filogenéticos aplicando técnicas de Biología Molecular (PFGE, MLST, Secuenciación) para determinar la huella genética de estos microorganismos y relacionarlos con diversas patologías y las características del huésped.

**Tiempo para desarrollarse:** Febrero: 2023- agosto 2023

**Palabras clave:** carbapenemasa, betalactamasas, *K. pneumoniae*, pacientes hematológicos.



## **Lista de abreviaturas**

AMR genes de resistencia a antimicrobianos

BLEES betalactamasas de espectro extendido

CEF ceftazidime

CFX ceftriaxona

CIP ciprofloxacino

CPM cefepime

CR resistente a carbapenemes

CR-KPN *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes

ERT ertapenem

GEN gentamicina

HGT transferencia horizontal de genes

IAAS infecciones asociadas a la atención de la salud

IVU infección de vías urinarias

LMA leucemia mieloide aguda

MBL metalobetalactamasas

MDR multidrogoresistente

MER meropenem

PDR pandrogoresistente

PIP/TAZ Piperacilina/tazobactam

TIG tigeciclina

XDR extremodrogoresistente

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres por la motivación cada día y el apoyo que me han brindado siempre para lograr mis metas.*

*A mi hermano por sus consejos y palabras de aliento.*

*A mi asesora Rosa González Vázquez por su tiempo, compromiso y apoyo incondicional a lo largo del desarrollo de este trabajo.*

*A mis maestros y maestras por sus enseñanzas, su paciencia y ser parte de mi formación a lo largo de estos tres años.*

## Índice

Resumen.....	6
Lista de abreviaturas.....	8
1. Marco teórico.....	12
1.1 Resistencia de <i>K. pneumoniae</i> .....	13
1.2 Paciente hematológico y <i>K. pneumoniae</i> .....	14
2. Planteamiento del problema.....	16
2.1 Pregunta de investigación.....	16
3. Justificación.....	17
4. Objetivos.....	18
4.1. Objetivo General.....	18
4.2. Objetivos específicos.....	18
5. Hipótesis.....	19
6. Material y métodos.....	19
6.1. Diseño del estudio.....	19
6.2. Universo de trabajo:.....	19
6.3. Sitio del estudio:.....	19
6.4. Criterios de selección de la muestra.....	19
6.4.1. Criterios de inclusión.....	19
6.4.2. Criterios de no inclusión:.....	19
6.4.3. Criterios de exclusión.....	19
6.5. Tamaño de la muestra.....	20
6.6. Análisis estadístico.....	20
6.6.1. Sistema de captación de la información.....	20
6.6.2 Análisis de datos.....	21
6.7. Variables de estudio.....	22
6.7.1. Variables independientes.....	22
6.7.2. Variables dependientes.....	23
7. Descripción del programa de trabajo.....	23
8. Resultados.....	25
9. Discusión.....	36
10. Conclusiones.....	38
11. Recursos humanos, físicos y financieros.....	38

12. Factibilidad.....	38
13. Aspectos éticos .....	39
18. Referencias bibliográficas .....	42
19. Hoja de recolección de datos.....	46

## Índice de cuadros y figuras

Cuadro 1. Taxonomía de <i>K. pneumoniae</i> .....	12
Figura 1. Porcentaje de sensibilidad y resistencia anual de <i>Klebsiella pneumoniae</i> . .....	25
Cuadro 2. Correlación entre variables y mecanismo de resistencia.....	26
Figura 2. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de <i>K. pneumoniae</i> por tipo de muestra.....	27
Figura 3. Porcentaje de sensibilidad y resistencia anual en muestras de hemocultivos.....	28
Figura 4. Porcentaje de sensibilidad y resistencia en muestras de urocultivos.....	28
Figura 5. Porcentaje de sensibilidad y resistencia en muestras de secreciones.....	29
Figura 6. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de los antibióticos utilizados en las tarjetas de VITEK 2XL para microorganismos Gram negativos, de los años 2018 a 2022. ....	33
Figura 7. Prevalencia de sensibilidad y resistencia por antibiótico.....	34
Cuadro 3. Grupos de antibióticos, utilizados para la clasificación en MDR, XDR, PDR.....	35

## 1. Marco teórico

La familia *Enterobacteriaceae*, está compuesta por bacilos Gram negativos, anaerobios facultativos, fermentadores de la glucosa, oxidasa variable, reductores de nitratos a nitritos, movilidad variable, no formadores de esporas, *Klebsiella pneumoniae* forma parte de esta familia y es considerada un microorganismo oportunista (1).

La taxonomía actual sobre el género *Klebsiella* sp. se indica en el cuadro 1.

Cuadro 1. Taxonomía de *K. pneumoniae*.

Reino: <i>Bacteria</i>
Filo: <i>Proteobacteria</i>
Clase: <i>Gammaproteobacteria</i>
Orden: <i>Enterobacterales</i>
Familia: <i>Enterobacteriaceae</i>
Género: <i>Klebsiella</i>
Especie: <i>K. pneumoniae</i>
Subespecie: <i>Klebsiella pneumoniae</i> sp <i>pneumoniae</i>

Tomado de Murray (2).

La morfología colonial de *K. pneumoniae* en medios de cultivo ricos o enriquecidos corresponde a colonias grandes, de consistencia mucóide (por la presencia de cápsula) que crecen a una temperatura óptima de 37°C durante 24-48 hrs., microscópicamente se observa en forma de bacilo corto (1-2 por 0.5-0.8 µm), se agrupa en pares, cadenas o puede encontrarse aislado (2).

Las infecciones más frecuentes asociadas a la atención sanitaria (IAAS) relacionadas con *K. pneumoniae* son: neumonía, bacteriemia primaria, infecciones gastrointestinales, infecciones de heridas y del tracto urinario, los principales factores de riesgo son el inmunocompromiso, edad avanzada, pacientes con ventilación mecánica invasiva, utilización de sondas vesicales, tubos endotraqueales y catéteres intravenosos (3, 4, 5).

Los mecanismos principales de patogenicidad de *K. pneumoniae* son la evasión de la respuesta inmunológica del huésped mediante su cápsula al eludir la fagocitosis, afinidad por el hierro del huésped por los sideróforos, la formación de biofilm que promueve la persistencia y resistencia a antimicrobianos, las fimbrias tipo 1 y 3 que median *in vivo* la formación de biofilm (6).

Las tasas de portadores de *K. pneumoniae* en la comunidad varían de 5 a 38% en heces y de 1 a 6% en la nasofaringe; aumentan claramente en pacientes hospitalizados donde se observa el incremento de las tasas en heces de 77%, faringe 19% y manos en 42%, las tasas más altas de colonización se relacionan con el uso previo de antibióticos, el aumento en la prevalencia es de gran relevancia ya que, de las IAAS son cuatro veces mayor en los portadores que en los no portadores. (6, 7)

El cuadro clínico dependerá del sitio donde se encuentre. *K. pneumoniae* es el único microorganismo que causa neumonía lobular, representa el 1 % de las neumonías adquiridas en la comunidad; ocasiona del 1-2 % de casos de cistitis no complicada y del 5 a 17% de los casos de IVU (Infección de vías urinarias) complicada; las cepas hipervirulentas se han convertido en una causa común de absceso hepático monomicrobiano adquirido en la comunidad; se asocia también a infección secundaria en portadores de catéteres; en pacientes con antecedentes de neurocirugía se asocia a meningitis y absceso cerebral, también se relaciona con infección de tejidos blandos, endoftalmitis, sinusitis y osteomielitis (6, 7).

### **1.1 Resistencia de *K. pneumoniae***

#### **Clasificación de Ambler y Bush**

Las betalactamasas se clasifican según Ambler en clase A ejemplos son las enzimas SHV (excepto SHV-1), enzimas tipo TEM (excepto TEM-1 y TEM-2), tipo CTX-M, otras enzimas BLEE's son PER, GES, VER; en la clase D se tiene las enzimas OXA de espectro extendido (OXA-11, OXA-13, OXA-15, OXA-18), que son efectivas contra antibióticos betalactámicos, incluyendo a penicilinas, cefalosporinas, de primera, segunda, tercera generación y monobáctamicos (8).

Las carbapenemasas se clasifican de acuerdo con la homología de aminoácidos, según Ambler, en dos grupos: serin carbapenemasas de la clase molecular A o D de y metalobetalactamasas (MBL's) de la clase B, estas enzimas requieren zinc como cofactor (9).

La acumulación de genes de resistencia a antimicrobianos (AMR) se debe principalmente a la transferencia horizontal de genes (HGT) con la ayuda de plásmidos conjugativos y elementos genéticos móviles, se considera como propagador de genes AMR de fuentes ambientales a poblaciones de patógenos humanos. La resistencia a los carbapenémicos involucra mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana externa mediada por la pérdida de porinas, hiperproducción de betalactamasas AmpC o betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o frecuentemente la producción de carbapenemasas (10, 11,12).

Al establecer el diagnóstico de una infección por *K. pneumoniae* el tratamiento con antibioticoterapia se decide de acuerdo con el resultado de las pruebas de sensibilidad, sin embargo, en el caso de microorganismos productores de carbapenemasas las opciones de antimicrobianos son limitadas (13).

### **1.2 Paciente hematológico y *K. pneumoniae***

Se han realizado mejoras en el tratamiento de las neoplasias hematológicas pero las infecciones entorpecen el curso de este, la tasa de mortalidad asociada a bacteriemia por CR-KP (*K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos) reportada en pacientes hematológicos neutropénicos es de alrededor del 60% (14).

En un estudio realizado por Treçarichi y colaboradores en 2016 se encontró que 57.9% de los aislamientos de *K. pneumoniae* que ocasionaron infección del torrente sanguíneo en pacientes con neoplasias hematológicas, fueron resistentes a carbapenémicos, mostrando una tendencia del 21.4 % en 2010, al 75.9% en 2013, además se obtuvieron mejores resultados en la administración de dos antibióticos activos como terapia dirigida en comparación con la monoterapia (15).

Micozzi y colaboradores en 2017 evaluaron las condiciones que favorecen la propagación de CR-KP en una unidad hematológica, 58% de los portadores

desarrollaron bacteriemia, principalmente durante la neutropenia, en el 71.4% de los casos fue mortal, el 50% de los pacientes fallecieron dentro de las 72-96 horas posteriores, desde el inicio de la bacteriemia, el diagnóstico más frecuentemente asociado fue “Leucemia Mieloide Aguda” (LMA), sólo 20% de pacientes recibió fármacos activos como tratamiento inicial (14).

En otro estudio realizado por Assimakopoulos y colaboradores en 2020 donde predominó la bacteriemia primaria, se observó mayor supervivencia en tratamiento dirigido con doble esquema de antibióticos y una previa vigilancia activa de la colonización rectal, la mortalidad a los 30 días fue del 31%, la bacteriemia por KPC-KP en pacientes neutropénicos se asoció a una alta mortalidad (16).



## **2. Planteamiento del problema**

En la actualidad, la resistencia antimicrobiana es un problema de salud relevante a nivel mundial. La automedicación, el uso descontrolado y excesivo de antibióticos ha incrementado el número de cepas multiresistentes, disminuyendo las opciones terapéuticas e incrementando la morbilidad y mortalidad. En México, el 21% de los pacientes hospitalizados desarrollan una IAA. *K. pneumoniae* es una bacteria que adquiere genes de resistencia a antimicrobianos; en la población general la prevalencia de *K. pneumoniae* oscila entre el 1 y 38% dependiendo el tipo de muestra (heces o nasofaríngeo), se desconoce esta prevalencia en pacientes hematológicos. La mortalidad reportada asociada a infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN), es del 50%.

### **2.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) en pacientes hematológicos del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el periodo de 2018-2022?

### **3. Justificación**

*K. pneumoniae* es una bacteria oportunista, que, puede aislarse de pacientes hospitalizados por su estado de inmunocompromiso, colonización bacteriana previa, quimioterapia y neutropenia grave lo que predispone al paciente al desarrollo de IAAS, ocasionando aumento en la morbilidad y mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y elevación de costos en la atención hospitalaria. El propósito de este estudio fue conocer la prevalencia en el periodo enero 2018 a diciembre 2022 de *K. pneumoniae* BLEES+ y CR-KPN, en pacientes hematológicos del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza a partir de diferentes tipos de muestras con la intención de tener un contexto epidemiológico local, optimizar medidas de selección de antibióticos, evitar brotes, aportar estrategias para la disminución de la mortalidad del paciente hematológico y la diseminación de aislados resistentes en el ambiente hospitalario.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo General**

Describir la prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) en pacientes hematológicos en el Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el período 2018-2022.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Describir la prevalencia de aislamientos de *K. pneumoniae* sensible en pacientes hematológicos.
- Describir la frecuencia de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) en cada tipo de muestra de pacientes hematológicos (sangre, orina, tejido, secreción, o dispositivo obtenido del paciente al momento del estudio para realización de cultivo).
- Determinar patrones de resistencia a antimicrobianos en aislados clínicos de *K. pneumoniae* provenientes de pacientes hematológicos.
- Describir la frecuencia de aislamientos de *K. pneumoniae* en pacientes hematológicos con y sin infección por COVID 19.

## 5. Hipótesis

La prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (CR-KPN) y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEES+) en pacientes hematológicos será en un 25%, en el período comprendido del 1 de enero 2018 al 31 de diciembre 2022.

## 6. Material y métodos

### 6.1. Diseño del estudio

- **Por el control de la maniobra por el investigador:** Observacional
- **Por la medición del fenómeno en el tiempo y dirección del análisis:** Transversal.
- **Por la captación de la información:** Retrospectivo
- **Por la presencia de grupo control:** Descriptivo

**6.2. Universo de trabajo:** Se incluyeron resultados obtenidos de cultivo y perfil de antibiograma de *K. pneumoniae* aislada a partir de muestras de pacientes hematológicos procesadas en el laboratorio de Bacteriología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN “La Raza”, en la Ciudad de México D.F, durante el periodo de 1ero de enero 2018 al 31 de diciembre 2022.

### 6.3. Sitio del estudio:

El estudio se realizó en el laboratorio central del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN “La Raza”, en la Ciudad de México D.F.

### 6.4. Criterios de selección de la muestra

#### 6.4.1. Criterios de inclusión

Resultados de cultivo y antibiograma de *K. pneumoniae* (Bacilos Gram negativos, oxidasa negativos, lactosa positivos), obtenidos a partir del proceso de muestras provenientes de pacientes hematológicos mayores de 18 años, de ambos sexos.

**6.4.2. Criterios de no inclusión:** Resultados de aislamientos bacterianos de diferente género y especie a *K. pneumoniae*.

#### 6.4.3. Criterios de exclusión

- Resultados de aislamientos bacterianos de *K. pneumoniae* incompletos.

## 6.5. Tamaño de la muestra

Para la determinación del tamaño de muestra se seleccionó una población finita, para ello se consultaron referencias previas, donde reportan el 16.1% de prevalencia del microorganismo (proporción) (16), se consideró el 95% de confianza, por lo que el valor de Z fue de 1.96, q es igual a 1-p; la precisión fue del 5%. Con datos previos obtenidos de los datos del laboratorio de Bacteriología, el número de aislamientos de *K. pneumoniae* anual fue de N=362

Se aplicó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N Z^2 p q}{d^2 (N - 1) + Z^2 p q}$$

Valores:

<b>Z</b>	<b>1.96</b>
<b>p</b>	<b>0.161</b>
<b>q</b>	<b>0.839</b>
<b>d</b>	<b>0.05</b>

Después de aplicar la fórmula para la determinación de una población finita, el tamaño de muestra debe ser de 130 aislamientos.

## 6.6. Análisis estadístico

### 6.6.1. Sistema de captación de la información

Los resultados sobre el aislamiento y antibiograma de *K. pneumoniae*, se obtuvieron a partir de la revisión de bitácoras del servicio de Bacteriología y datos digitales del sistema MODULAB, versión 4.1.00 (build 5) donde se registraron automáticamente. Los resultados se capturaron en una hoja de recolección de datos diseñada en EXCEL para cada aislado clínico de *K. pneumoniae* reportado. Los datos que se revisaron incluyeron, información demográfica, tipo de muestra, aislamiento,

antibiograma, co-cultivo (otros microorganismos diferentes a *pneumoniae*), infección por virus SARS-CoV2.

K.

### **6.6.2 Análisis de datos**

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico (*IBM SPSS Statistics*). Se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias simples o porcentajes con intervalos de confianza al 95%. Las variables cuantitativas, se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (percentiles 25-75), según la distribución de los datos. La distribución de datos se determinó mediante la prueba “Kolmogorov-Smirnov”, se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para correlación de variables dependientes e independientes.

## 6.7. Variables de estudio

### 6.7.1. Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Años cumplidos al momento de la realización del estudio.	Cuantitativa finita	Años	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, hace referencia o relativo al hombre y a la mujer respectivamente	Hombre o mujer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer	1 2
Diagnóstico hematológico	El proceso de identificar una enfermedad, condición o lesión a partir de sus signos y síntomas.	Enfermedad presente al momento del estudio.	Cualitativa Nominal Dicotómica	No Sí	1 2
Tipo de muestra	Material biológico excretado o extraído del paciente, recogido para ser analizado con utilidad diagnóstica.	Sangre, orina, tejido, secreción, o dispositivo obtenido del paciente al momento del estudio para realización de cultivo.	Cualitativa Nominal Politómica	Hemocultivo Urocultivo Secreciones respiratorias Biopsias Puntas de catéter	1 2 3 4 5
Servicio hospitalario	Atención médica especializada, agrupada en un hospital.	Servicio en donde se realizó el aislamiento	Cualitativa Nominal Politómica	Cardiología Cirugía general Endocrinología Gastroenterología Hematología Medicina interna Nefrología Reumatología SPPST IMSS Unidad de terapia intensiva Terapia intensiva quirófano Unidad de trasplante renal Unidad de trasplante médula ósea Admisión continua Urología	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Infección por COVID 19	Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-COV-2	Paciente positivo a SARS-COV-2 en PCR al momento del estudio	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia Ausencia	0 1

### 6.7.2. Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
<i>K. pneumoniae</i> sensible	Aislado de <i>K. pneumoniae</i> susceptible a $\beta$ -lactámicos incluyendo carbapenemes	Sensibilidad a $\beta$ -lactámicos incluyendo carbapenemes	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sensible Resistente	1 0
<i>K. pneumoniae</i> BLEE+ (Enzimas Betalactamasas de espectro extendido)	Aislado de <i>K. pneumoniae</i> que expresa enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas	Resistencia a antibióticos $\beta$ -lactámicos (excepto carbapenemes)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia Ausencia	1 0
CR-KPN ( <i>K. pneumoniae</i> carbapenemasas)	Son enzimas que inactivan todos los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes)	Resistencia a antibióticos $\beta$ -lactámicos (carbapenemes)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia Ausencia	1 0

## 7. Descripción del programa de trabajo

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN “La Raza”, en la Ciudad de México D.F. Después de la autorización del proyecto de investigación por el Comité Local de Investigación, CLIEIS, se procedió a la realización del proyecto.

Se incluyeron todos los resultados de cultivo y antibiograma de *K. pneumoniae* proveniente de diversos tipos de muestras de pacientes Hematológicos y que fueron recibidas y procesadas en el laboratorio de Bacteriología durante el periodo de 1ero de enero 2018 al 31 de diciembre 2022.

La identificación de género y especie, así como la prueba de susceptibilidad o resistencia antimicrobiana (concentración mínima inhibitoria “CMI”), se realizó con el equipo automatizado Vitek 2XL® (*Biomerieux*), en la sección de Bacteriología. Los antibióticos incluidos para Bacilos Gram negativos fueron: cefepime,



ceftazidime, ceftriaxona, piperacilina/tazobactam, meropenem, ertapenem, imipenem, gentamicina, ciprofloxacina y tigeciclina.

Los datos se obtuvieron de la revisión de bitácoras del servicio de Bacteriología y del sistema informático MODULAB. Los resultados seleccionados fueron de pacientes con diagnóstico de padecimientos hematológicos. Para los pacientes con múltiples episodios de colonización e infección por CR-KPN sólo se recopilaron y analizaron los datos del primer episodio.

## 8. Resultados

En este estudio se incluyeron 178 pacientes hematológicos durante el periodo 2018-2022 de los cuales 55.1% (98) fueron mujeres y 44.9% (80) fueron hombres, con una mediana de edad de 42 años (P25-P75) (26-57.25).

En el siguiente gráfico se expresa, el porcentaje de sensibilidad y resistencia por año de los aislamientos de *K. pneumoniae* en pacientes hematológicos considerando del año 2018 a 2022 (figura 1).

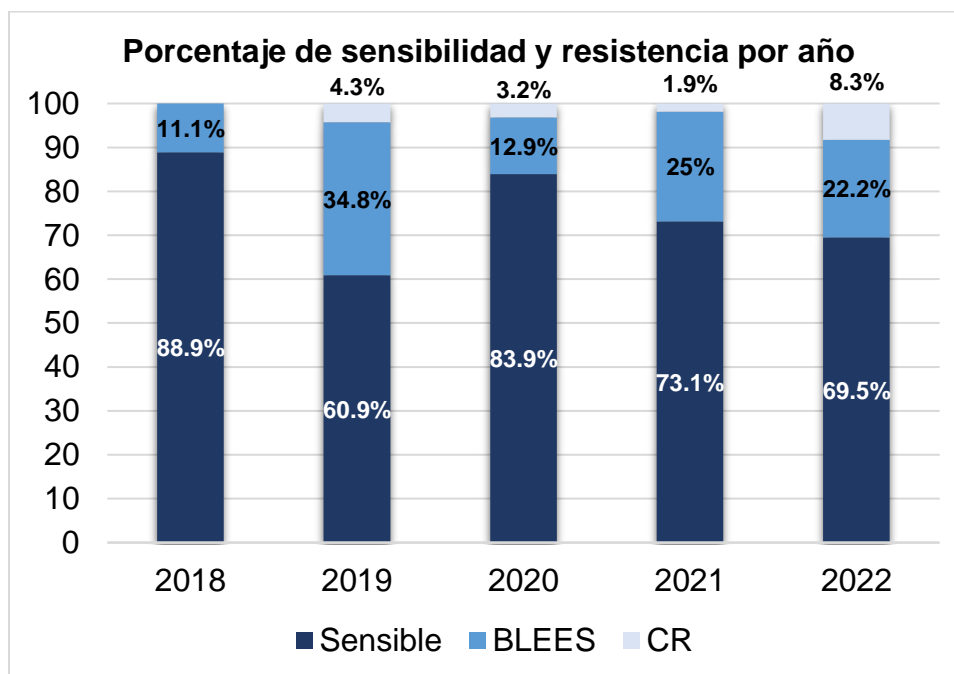


Figura 1. Porcentaje de sensibilidad y resistencia anual de *K. pneumoniae*. BLEES: betalactamasas de espectro extendido, CR-KP: *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes.

En la figura 1 se aprecia que la mayoría de los aislados de *K. pneumoniae* fueron sensibles a betalactámicos y carbapenemes sin embargo, se observó un incremento del 8.3% de aislados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes durante el año 2022, mientras que en el año 2019 se obtuvo el mayor porcentaje de aislados BLEES+.

El método estadístico “Chi-cuadrado de Pearson” se hizo para la correlación de las variables de sexo, edad, diagnóstico, co-cultivo, infección por COVID y mecanismo de resistencia. En el siguiente cuadro se muestran los valores obtenidos, que

indican que no hay correlación entre las variables antes mencionadas y el mecanismo de resistencia (cuadro 1).

Cuadro 2. Correlación entre variables y mecanismo de resistencia.

<b>Correlación con mecanismo de resistencia</b>	<b>Valor de p</b>
Sexo	0.246 (IC 0.16-0.32)
Edad	0.553 (IC 0.55-0.09)
Diagnóstico	0.689 (IC 0.62-0.75)
Co-cultivo	0.282 (IC 0.23-0.33)
Infección COVID-19	0.898 (IC 0.85-0.94)

Resultados obtenidos a través de la aplicación de “Chi-cuadrado de Pearson”

En el gráfico 2, se presenta el porcentaje de sensibilidad y resistencia (BLEES, CP-KPN) de los aislados clínicos de *K. pneumoniae*, para los diferentes tipos de muestra de pacientes hematológicos que fueron: como puntas de catéter, biopsias, secreciones, urocultivos y hemocultivos.

Se observó mayor resistencia a betalactámicos en puntas de catéter (50%) y sólo en muestras de hemocultivos resistencia a carbapenémicos (4.2%).

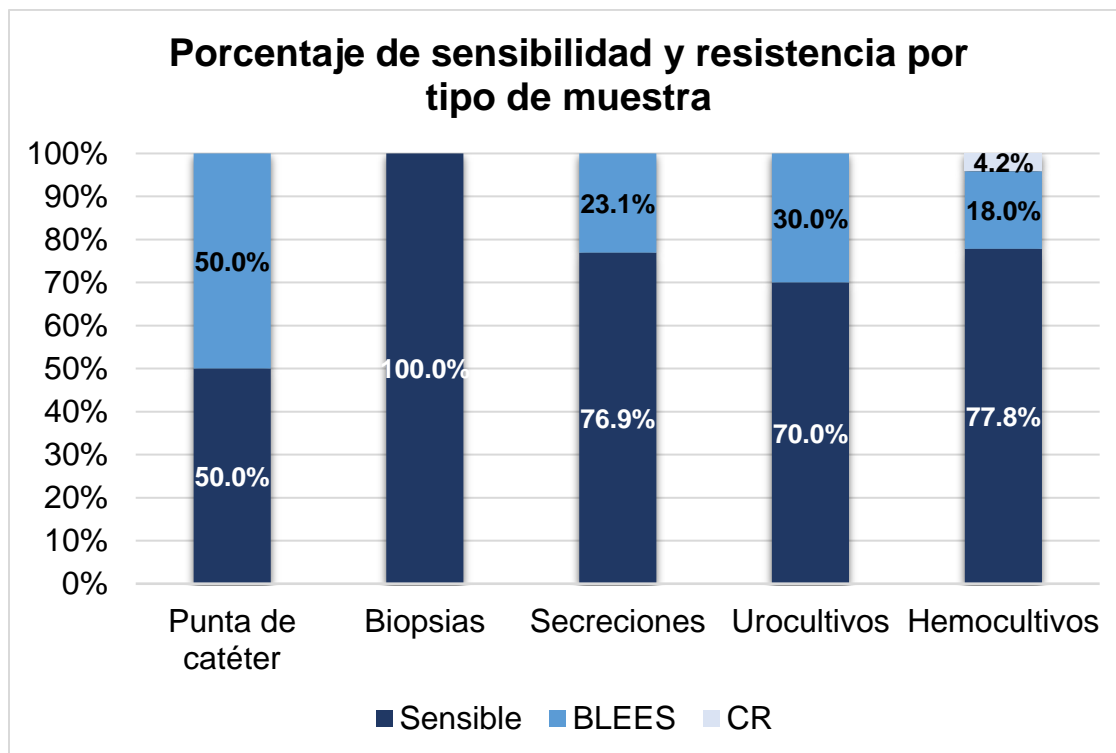


Figura 2. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de *K. pneumoniae* por tipo de muestra. BLEES: betalactamasas de espectro extendido, CR-KP: *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes.

En los siguientes gráficos (figura 3,4,5) se aprecia la sensibilidad y resistencia por año de *K. pneumoniae* en muestras de hemocultivos, secreciones y urocultivos. Se observó mayor porcentaje de resistencia a betalactámicos en muestras de hemocultivos en el año 2019, sin embargo, incrementó la resistencia a carbapenémicos en 2022; en muestras de urocultivos y secreciones no se registraron aislados clínicos resistentes a carbapenémicos. A partir de los resultados obtenidos del análisis de aislados clínicos provenientes de urocultivo (figura 4), se ha incrementado la resistencia a betalactámicos (40%) a través de la expresión de BLEES (año 2022).

En el caso de los aislados clínicos obtenidos a partir de secreciones se observó también un incremento en la resistencia considerando un aumento del 33.3% en la expresión de BLEES (año 2022) (figura 5).

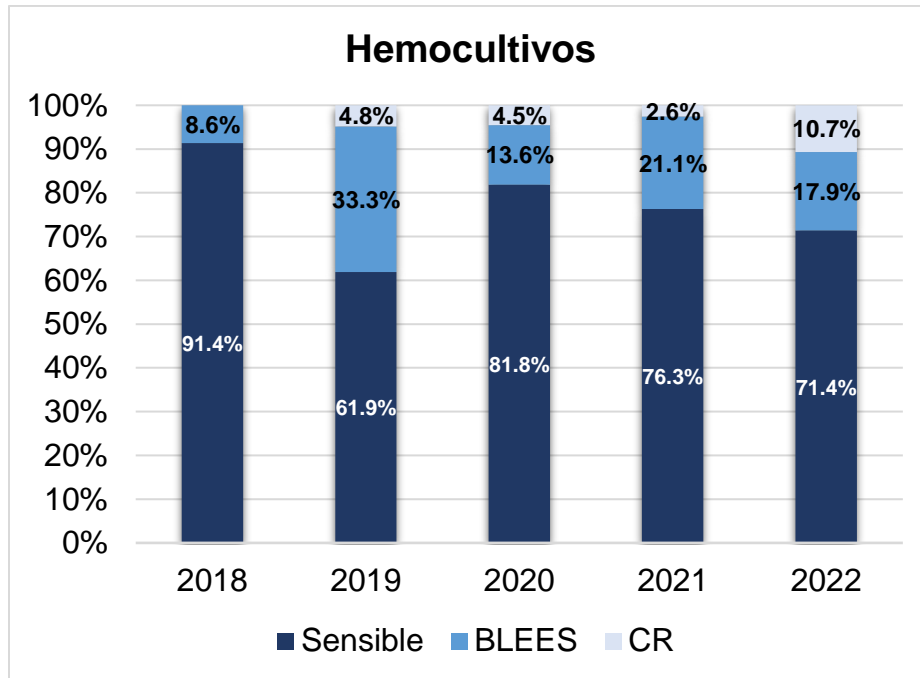


Figura 3. Porcentaje de sensibilidad y resistencia anual en muestras de hemocultivos. BLEES: betalactamasas de espectro extendido, CR-KP: *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes.

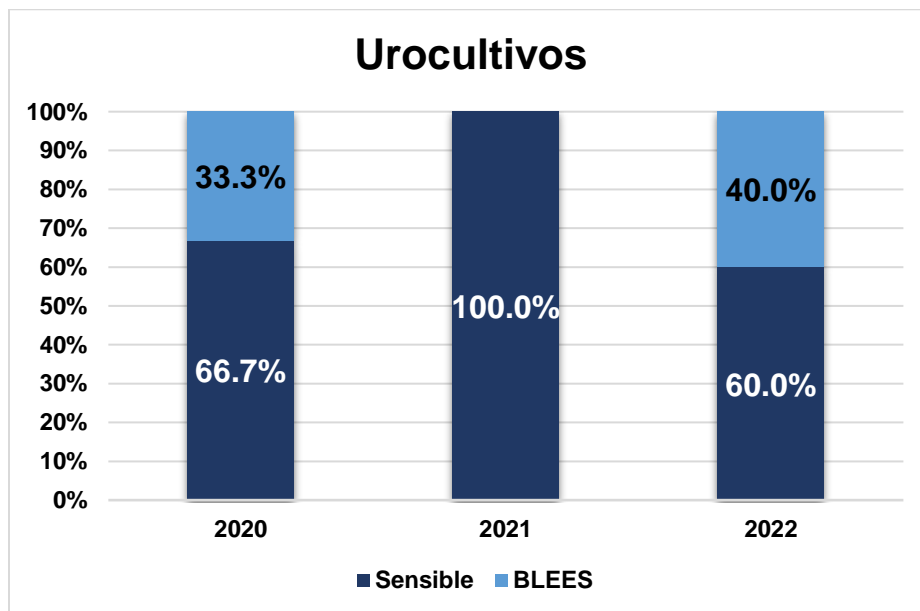


Figura 4. Porcentaje de sensibilidad y resistencia en muestras de urocultivos. BLEES: betalactamasas de espectro extendido, CR-KP: *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes.

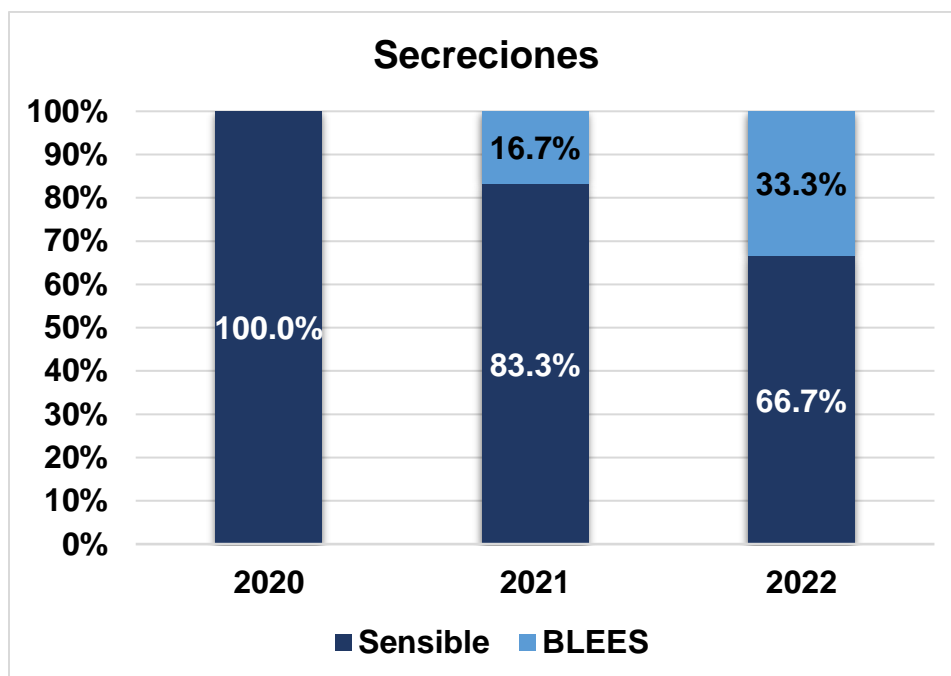


Figura 5. Porcentaje de sensibilidad y resistencia en muestras de secreciones. BLEES: betalactamasas de espectro extendido, CR-KP: *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes.

### Co-cultivo

Del total de muestras clínicas analizadas, en el 12.3% (22/178) de hemocultivos, se reportaron otros géneros microbianos además de *K. pneumoniae*. Los aislados clínicos que se informaron incluyeron: cocos Gram positivos [*Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium*], bacilos Gram negativos (*Escherichia coli* BLEES+, resistente a carbapenémicos, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila*); en muestras de secreciones se aislaron otros géneros en 4.5% (8/178) entre ellos cocos Gram positivos (*E. faecalis*, *S. aureus*), bacilos Gram negativos (*Acinetobacter baumannii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*), levaduras (*Candida kefyr*, *C. dubliniensis*); sólo en una muestra de biopsia 0.5% (1/178) se aisló (*P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *S. aureus*); en una muestra de urocultivo el 1.1% (2/178) reportó *E. coli*.

La presencia de BLEES+, se reportó en *E. coli* e incluso resistencia a carbapenemes en un aislado de *E. coli*, también se informó resistencia a meticilina en el caso de *Staphylococcus aureus* (MRSA) y en *S. epidermidis*.

En la figura 6 se presenta el porcentaje de sensibilidad y resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos utilizados a partir del antibiograma (concentración mínima inhibitoria) obtenido a través del instrumento automatizado VITEK 2XL y la tarjeta de pruebas de susceptibilidad a Gram negativos.

Se emplearon los siguientes antibióticos:

Betalactámico e inhibidor de b-lactamasas

- ✓ Piperacilina/Tazobactam (betalactámico e inhibidor de b-lactamasas) (PIP/TAZ)

Cefalosporinas

- ✓ Cefepime (CPM)
- ✓ Ceftazidime (CEF)
- ✓ Ceftriaxona (CFX)

Carbapenémicos

- ✓ Ertapenem (ERT)
- ✓ Meropenem (MER)

Aminoglucósidos

- ✓ Gentamicina (GEN)

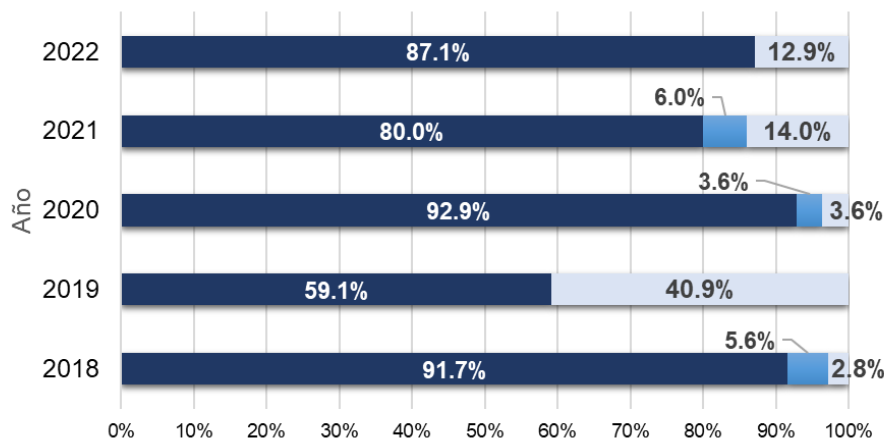
Fluoroquinolonas

- ✓ Ciprofloxacino (CIP)

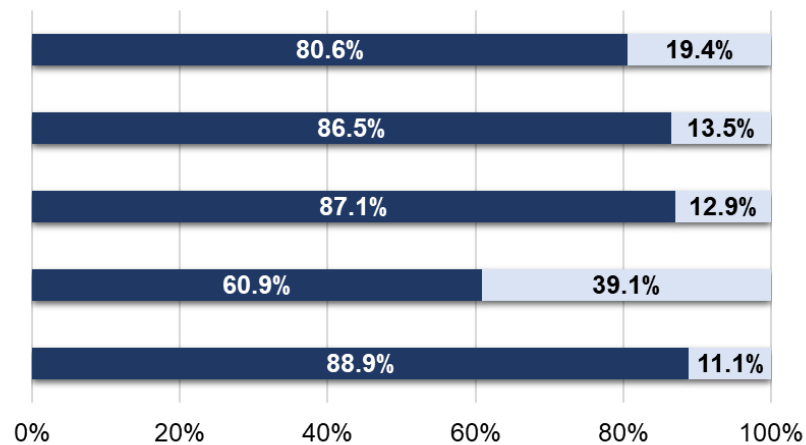
Glicilciclinas

- ✓ Tigeciclina (TIG)

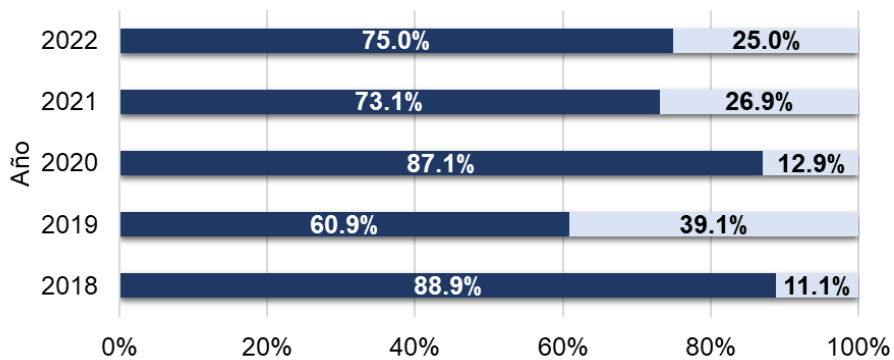
**Piperacilina/Tazobactam**



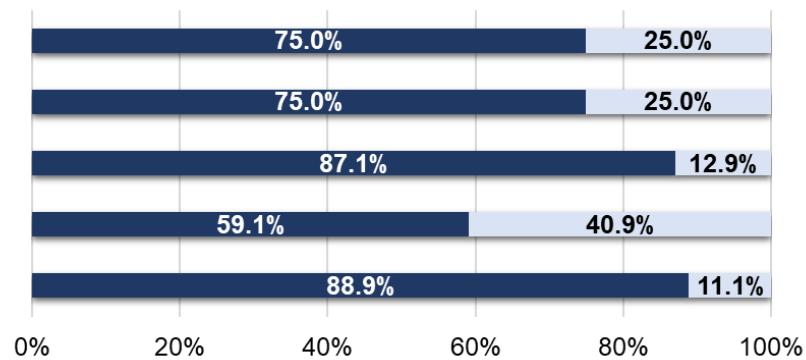
**Cefepime**



**Ceftriaxona**



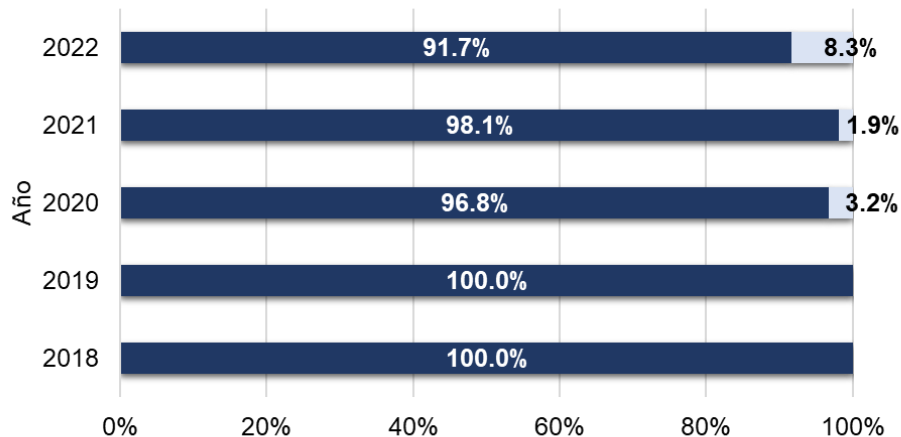
**Ceftazidime**



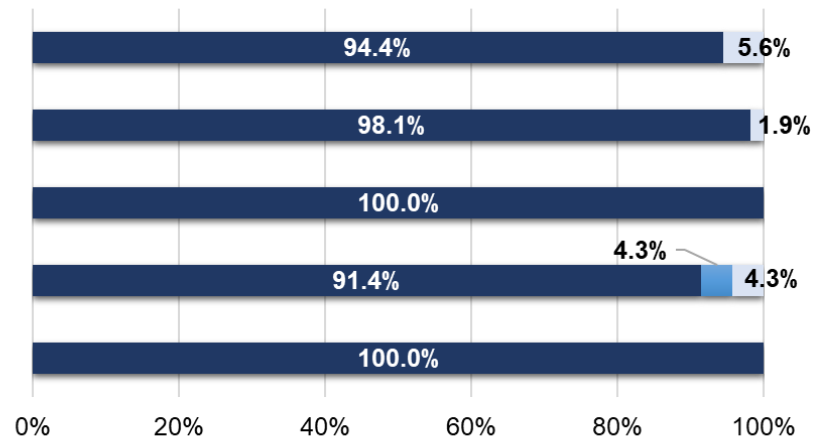
■ Sensible ■ Intermedio ■ Resistente



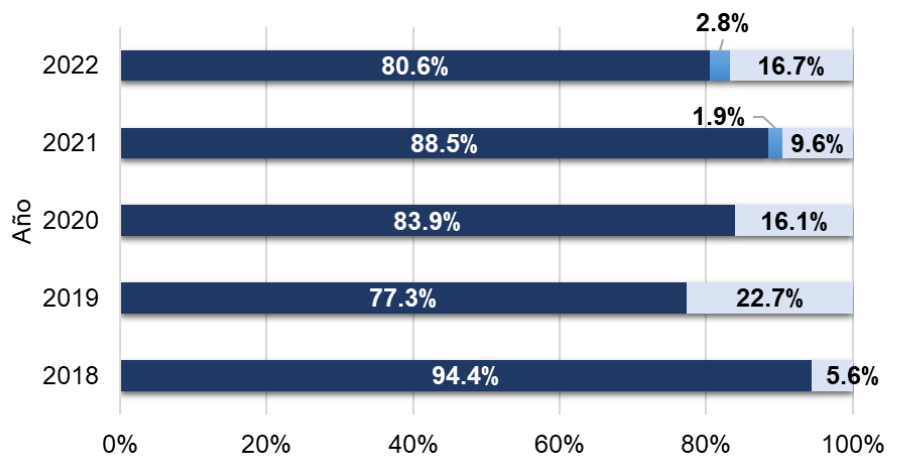
### Ertapenem



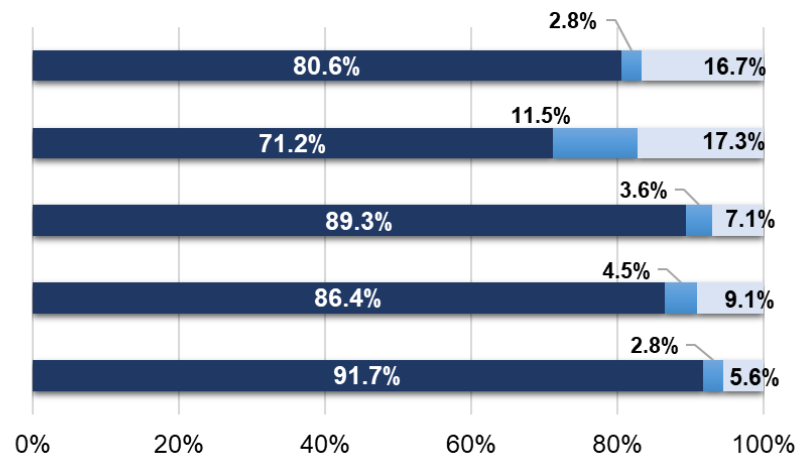
### Meropenem



### Gentamicina



### Ciprofloxacino



■ Sensible ■ Intermedio ■ Resistente

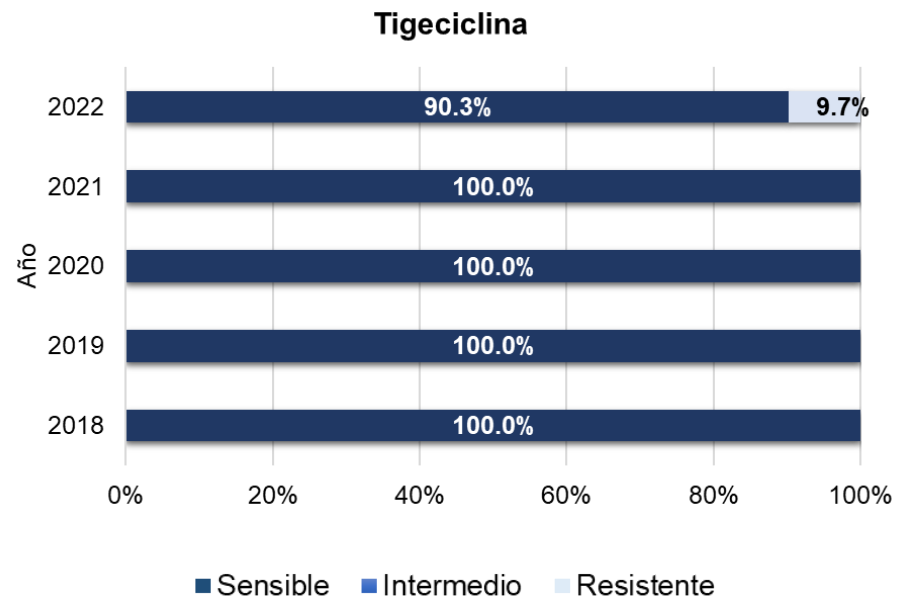


Figura 6. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de los antibióticos utilizados en las tarjetas de VITEK 2XL para microorganismos Gram negativos, de los años 2018 a 2022.

En la figura 6, se estima que la mayor resistencia se presentó en el año 2019 para antibióticos betalactámicos. En los años 2021 y 2022 se incrementó la resistencia a betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, incluso en tigeciclina que en años previos donde se apreciaba la susceptibilidad de los aislados de *K. pneumoniae* a estos antibióticos, por otra parte se incrementó notablemente entre los años 2020 a 2022 la resistencia a carbapenémicos, que son de primera línea para infecciones por microorganismos Gram negativos resistentes a betalactámicos, más notable en meropenem durante el año 2019.

En el siguiente gráfico (figura 7), se muestra el porcentaje de sensibilidad y resistencia de *K. pneumoniae* por antibiótico de los años 2018 a 2022.

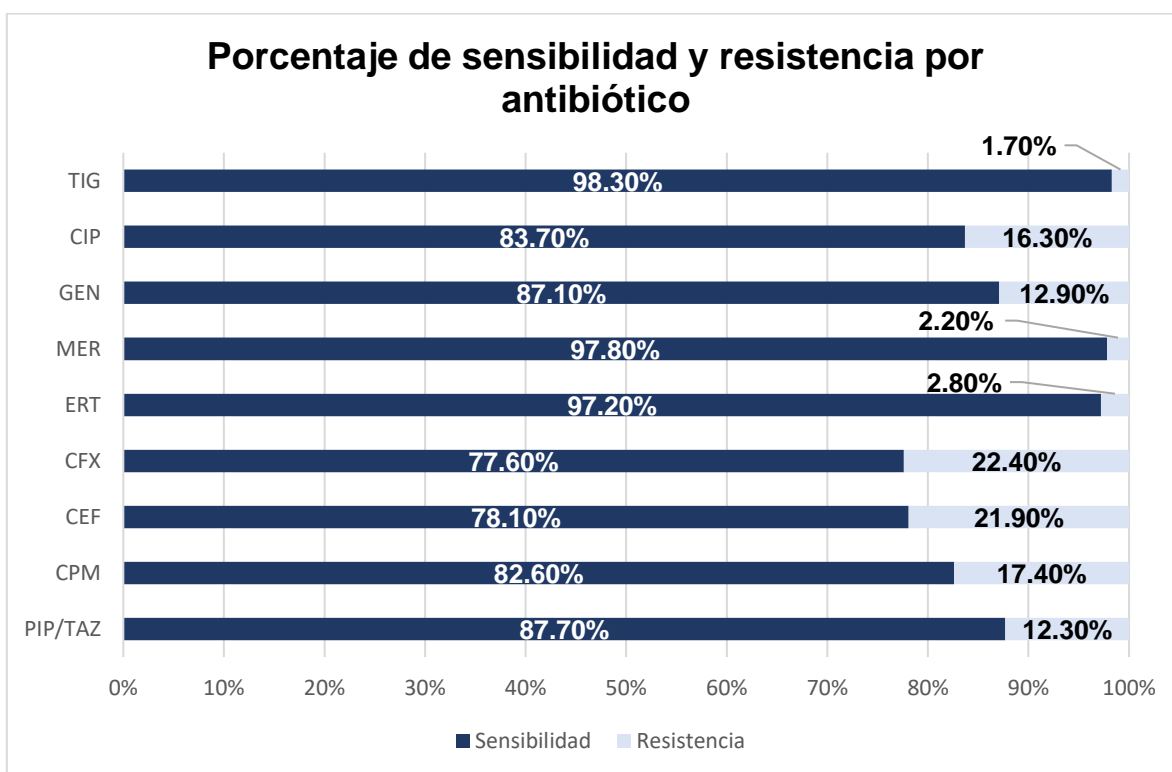


Figura 7. Prevalencia de sensibilidad y resistencia por antibiótico. Piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ), cefepime (CPM), ceftazidime (CEF), ceftriaxona (CFX), ertapenem (ERT), meropenem (MER), gentamicina (GEN), ciprofloxacino (CIP), tigeciclina (TIG).

Se observa mayor resistencia a ceftriaxona, ceftazidime, cefepime y sensibilidad en tigeciclina.

Las cepas de *K. pneumoniae*, se clasifican en tres categorías de acuerdo con la resistencia a diferentes clases de antibióticos. Los aislados multidrogoresistentes (MDR) son aquellos que son resistentes a 3 de los 12 grupos de antibióticos. Los aislados extremodrogoresistentes (XDR) son resistentes a 10 u 11 de los 12 grupos de antibióticos, por último, las cepas pandrogoresistentes (PDR) son aquellas resistentes a todos los grupos de antibióticos. En el cuadro 2, se indican los antibióticos utilizados para realizar la clasificación.

Cuadro 3. Grupos de antibióticos, utilizados para la clasificación en MDR, XDR, PDR.

<b>Grupos de antibióticos</b>
Amoxicilina-ácido clavulánico o Ampicilina-sulbactam
Piperacilina-tazobactam
Ceftzidima o cefotaxima/Ceftriaxona o cefepima
Imipenem o meropenem
Aztreonam
Gentamicina
Amikacina
Ciprofloxacino
Trimetoprima/sulfametoxazol
Fosfomicina
Tigeciclina
Colistina

Tomado de (23).

Del total de cultivos realizados de los diferentes tipos de muestras, el 16.8% (30/178) fueron MDR, no se pudo analizar si hubiese aislamientos de *K. pneumoniae* XDR o PDR debido a la modificación constante de las tarjetas utilizadas o falta de información y registro.

## 9. Discusión

Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen factores de riesgo como accesos intravasculares, inmunosupresión, la quimioterapia que ocasiona citotoxicidad, a su vez neutropenia grave y mayor predisposición a infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la atención de la salud ocasionadas por microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, entre estos se encuentra *K. pneumoniae* objeto de nuestro estudio dónde se observó un aumento considerable de BLEES y CR-KPN del año 2018 al año 2022.

La prescripción de un tratamiento antimicrobiano puede llegar a complicarse más cuando los resultados del antibiograma arrojan un microorganismo multidrogoresistente, extremodrogoresistente o pandrogoresistente, por lo que es de vital importancia optimizar la selección de antibióticos como tratamiento empírico pues esto puede ocasionar que se presente resistencia posteriormente debido a la transferencia de plásmidos y presencia de brotes entre pacientes.

En un estudio de prevalencia de *K. pneumoniae* en infecciones de vías urinarias realizado de 2012 a 2016 se observó incremento de cepas tipo BLEE de 7.86% en 2012 a 28.12% en 2016, además del aumento de la resistencia en antibióticos como ciprofloxacino y trimetoprima/sulfametoxazol de 89.47% y 94.74% respectivamente (21); en nuestro estudio se observó incremento de cepas tipo BLEE en 2018 de 11.1% a 22.2% en 2022 y de CR-KPN de 4.3% a 8.3%, duplicándose la resistencia en 5 años, y mayor resistencia a ciprofloxacino en los años 2021 y 2022 con 17.3% y 16.7% respectivamente.

En el estado de Sonora se realizó un estudio en los años 2008-2009 donde se obtuvo un aumento de prevalencia de 25.4% de *K. pneumoniae* productora de BLEE en aislamientos hospitalarios, similar a lo encontrado en nuestro estudio, se obtuvo mayor sensibilidad a quinolonas y trimetoprima/sulfametoxazol en 91% y 94% respectivamente, contrario a nuestro estudio donde se incrementó la resistencia a fluoroquinolonas (17).

En un estudio realizado de 2009 a 2015 en Australia en pacientes con neoplasias malignas y neutropenia grave e infección del torrente sanguíneo se detectaron

episodios polimicrobianos con más de un microorganismo aislado de muestras sanguíneas. La mayoría de los pacientes tuvieron una infección monomicrobiana 88.7%, sólo en 11.3% se aisló más de un microorganismo de los hemocultivos, los microorganismos gramnegativos constituyeron el 45.6% de todos los aislados, *Klebsiella spp.* se encontró como el segundo microorganismo en frecuencia de bacilos Gram negativos fermentativos con 5.4% de aislamientos, además se detectó doble resistencia en 3.7% de aislados a piperacilina/tazobactam y Gentamicina, solo resistencia a Gentamicina en 14.8% de los casos. Se detectó resistencia a la ciprofloxacina que osciló de 11.1% a 15.2% para bacilos gramnegativos (22). De los 178 pacientes de distintos tipos de muestras donde se aisló *K. pneumoniae*, sólo el 18.5% presentaron co-cultivo positivo, siendo esto relevante ya que se asocia más de un microorganismo al proceso infeccioso presentado por el paciente al momento del estudio, se observó como co-cultivo presencia de bacilos Gram negativos BLEES, Gram positivos meticilino resistentes y algunas levaduras, esto predispone a estancias hospitalarias prolongadas, mal pronóstico para el paciente, tratamientos más agresivos y aumento de la mortalidad.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron los datos incompletos para algunas muestras de urocultivos, secreciones, biopsias, ya que no se pudo analizar en su totalidad el mecanismo de resistencia presentado en estos pacientes; al no contar con pruebas de RT-PCR para SARS-CoV-2 durante el año 2020, se estuvieron realizando pruebas rápidas para el diagnóstico de COVID 19 por lo que los reportes de resultados durante ese año de RT-PCR fueron escasos y no se cuenta con el resultado de todos los pacientes; del año 2018 al año 2022 se realizaron cambios en las tarjetas de susceptibilidad antimicrobiana para Gram negativos del equipo Vitek 2XL por lo que no fue posible realizar un análisis más detallado de todos los antibióticos utilizados durante ese período a falta de algunos en ciertos años, sin embargo obtuvimos la mayor parte de resultados del antibiograma de los antibióticos de interés para nuestro estudio.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que nos permite observar la tendencia desde el año 2018 hasta 2022 de la sensibilidad y resistencia de *K. pneumoniae* a betalactámicos y carbapenémicos y nos orienta a una mejor prescripción de estos.

## **10. Conclusiones**

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública que pone en peligro la eficacia de los tratamientos y aumenta la complejidad para abordar infecciones, el incremento del 11.1% al 30.5% en la prevalencia de *K. pneumoniae* BLEE y CR-KPN durante 5 años, indica una tendencia alarmante hacia la resistencia, esto podría incluir un uso excesivo e inadecuado de antibióticos, falta de cumplimiento de las prácticas de control de infecciones, propagación de cepas resistentes entre pacientes y entornos de atención médica para llevar a cabo estrategias de prevención y control efectivas.

En pacientes con neoplasias hematológicas, sospechosos de infecciones del torrente sanguíneo causadas por microorganismos Gram negativos fermentativos, el tratamiento con cefalosporinas y fluoroquinolonas no se recomienda debido al creciente problema de resistencia en los últimos años, esta elección de tratamiento podría dificultar la evolución del paciente, aumentar los costos y empeorar el pronóstico.

## **11. Recursos humanos, físicos y financieros**

- Humanos: Tesista, médico residente del 2º año de Patología Clínica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, realizó la recolección de datos.
- Físicos: Instalaciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza para su estudio.
- Financieros: No se requirieron recursos financieros para el desarrollo de este protocolo de investigación.

## **12. Factibilidad**

El estudio fue factible, ya que se contaron con los recursos humanos, físicos y financieros que proporcionó la Institución

### **13. Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación, ha sido diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; de la declaración de Helsinki de la asamblea medica mundial, adoptada por la 18 asamblea Medica Mundial de Helsinki , Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29a asamblea Medica Mundial de Tokio, Japón en octubre de 1975; la 35a Asamblea Medica mundial de Venecia, Italia en Octubre de 1983; la 41a Asamblea Medica Mundial Hong Kong, septiembre 1989; 48a Asamblea General de Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52a Asamblea general de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

Debido al carácter científico que conlleva este proyecto de investigación, se respetarán al pie de la letra la Ley General de Salud Federal de nuestro país (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984), en base al artículo 100, que estipula que la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a bases que consisten en la adaptación a los principios científicos y éticos, realizarse solo cuando el conocimiento a producir no pueda obtenerse por otro método idóneo, una razonable seguridad de no exponer a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación, consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizara la investigación (para el caso de experimentación), así mismo solo es realizable por profesionales en instituciones médicas que actúen bajo vigilancia de autoridades sanitarias competentes, también estipula que se deberá suspender la investigación en cualquier momento si sobreviene riesgo de lesiones graves, y que es responsabilidad de la institución proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de indemnización que legalmente corresponda. Así también, cabe mencionar que en acorde al artículo 101 de la misma Ley, de realizarse la investigación en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se será acreedor de las sanciones correspondientes. Cabe mencionar que además se apega al artículo 102, si correspondiera para el presente estudio, que estipula sobre la autorización por la Secretaría de Salud para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. También, si correspondiera para el presente estudio, apego al artículo 103 que estipula que el médico podrá utilizar recursos terapéuticos o de diagnóstico bajo investigación cuando exista posibilidad fundada de salvar la vida. Continuando, de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración



de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) se busca proteger ante todo la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en esta investigación, protegiendo la información obtenida del paciente y de los datos obtenidos del expediente clínico, así como de los resultados obtenidos del estudio.

El presente estudio usa como herramienta principal para la obtención de datos un cuestionario, que, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud Federal, sobre la clasificación del riesgo de las investigaciones, la presente investigación entra en la clasificación de Investigación sin riesgo, además de acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012 , que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la Salud en Seres Humanos, se menciona que durante el proceso de la investigación los participantes deben aceptar participar voluntariamente cuando sea aplicada una maniobra experimental, por lo que en el caso de las herramientas tipo Cuestionario (maniobra no experimental), sin implicaciones éticas, no es necesario que los pacientes firmen consentimiento informado para su aplicación (18,19,20).

El presente proyecto salvaguarda la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal del paciente derechohabiente. Será sometido a evaluación y aprobación por los Comités Locales del Hospital: Comité de Investigación (CI) y Comité de Ética en Investigación (CEI) con número de registro del CLIS 3501.

Se respetarán los lineamientos derivados del Informe Belmont (18 Abril 1979), de los cuales se desprenden a continuación los siguientes principios éticos en investigación en seres humanos:

El principio de **respeto** testifica dos convicciones éticas; “1º que toda persona debe de ser tratada como agente autónomo y el 2º que todas las personas con autonomía disminuida deben ser protegidas”. En el presente proyecto de investigación el personal de salud (médicos de base, médicos residentes, personal de enfermería y trabajo social como asistentes médicas) fomentará el respeto, se reconocerá la autonomía, intimidad y protegerá la confidencialidad de sus datos personales a través de su resguardo, cegando la identificación personal de cada paciente; 1º NO se anotará el nombre, domicilio particular y teléfono en la hoja de captura de datos y 2º de los resultados que se deriven de esta investigación y se presenten en la publicación final tampoco se mencionarán o darán a conocer.

Referente al principio de **beneficencia**, hace la notación “-que las personas, pacientes, o participantes en la investigación deben de recibir un trato digno donde se respeten sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino también de asegurarse de su bienestar-”: el presente protocolo tiene como objetivo describir la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes hematológicos. En consecuencia, no se causará daño físico, orgánico o metabólico o inmunológico.

El último principio de **justicia** “en investigación en seres humanos, hace alusión a que los participantes deben de ser tratados con equidad en la distribución o en igualdad”, derivado de este principio ético, durante la fase de recolección de información de datos, todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección al mismo, no se hará distinción por su sexo, preferencias sexuales, estado socioeconómico, nivel cultural, coeficiente intelectual, creencia religiosa o distinción por algún partido político.

En cuanto al manejo de la **confidencialidad de los datos personales**, el siguiente protocolo, se rige por medio de los principios de confidencialidad establecidos por la “LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales siendo este la disociación y citando textualmente:

**Disociación**: Es el procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular, ni permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo. Por lo tanto, apegándonos al Capítulo II, Artículo 10 “De los Principios de Protección de Datos Personales”

## 18. Referencias bibliográficas

1. Mahon, CR, & Lehman, DC Diagnóstico Microbiológico. Medellín, Colombia: Amolca; 2020.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8a ed. Elsevier; 2015.
3. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Harrison. Manual de Medicina. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2020.
4. van Effenterre R Coriat P Puybasset L KABTGJ. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006;59(1):126.
5. Emanuel Rubin, David S. Strayer, Jeffrey E. Saffitz. RUBIN'S PATHOLOGY MECHANISMS OF HUMAN DISEASE. EUA: Wolters Kluwer; 2019.
6. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. As nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1998;11(4):589–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.11.4.589>
7. Selden R, Lee S, Wang WL, Bennett JV, Eickhoff TC. Nosocomial klebsiella infections: intestinal colonization as a reservoir. *Ann Intern Med* [Internet]. 1971;74(5):657–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-74-5-657>.
8. Urquizo, G., & Arce, J. (2018). Resistencia Bacteriana por Betalactamasas de Espectro Extendido: Un Problema Creciente. *Rev Med La Paz*, 24(2), 77–83.
9. Guillermo Urquizo Ayala, Dra. Jackeline Arce Chuquimia, Dra. Gladys Alanoca Mamani. RESISTENCIA BACTERIANA POR BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: UN PROBLEMA CRECIENTE. *Rev Med La Paz*. 2018;24(2):77–83.

10. Monge KMM. Carbapenémicos: Tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*. 2013;LXX(608):599–605.
11. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2018;45:131–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2018.04.004>
12. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol* [Internet]. 2014;22(12):686–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.003>
13. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010;65(6):1119–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq108>
14. Micozzi, A., Gentile, G., Minotti, C., Cartoni, C., Capria, S., Ballarò, D., Santilli, S., Pacetti, E., Grammatico, S., Bucaneve, G., & Foà, R. (2017). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infectious Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2297-9>
15. Trecarichi, E. M., Tumbarello, M., di Blasi, R., Fianchi, L., Sica, S., Martino, B., Candoni, A., Nadali, G., Pastore, D., Perriello, V., Busca, A., Aversa, F., Fanci, R., Melillo, L., Lessi, F., del Principe, M. I., Cattaneo, C., & Pagano, L. (2015). Bloodstream Infections Caused By *Klebsiella pneumoniae* in Onco-Hematological Patients: Incidence and Clinical Impact of Carbapenem Resistance in a Multicentre Prospective Survey. *Blood*, 126(23), 3757. <https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.3757.3757>
16. Assimakopoulos, S. F., Lazaris, V., Papadimitriou-Olivgeris, M., Lagadinou, M., Verigou, E., Tzouvara, E., Kolonitsiou, F., Christofidou, M., Symeonidis, A., & Marangos, M. (2020). Predictors of mortality for KPC-producing

- Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in adult neutropenic patients with haematological malignancies. *Infectious Diseases*, 52(6), 446–449. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1741676>
17. Navarro-Navarro M., Robles-Zepeda RE, Garibay-Escobar A & Ruiz-Bustos Eduardo. (2011). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitaria sy hospitalarias productoras de b-lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud pública de México* 53(4),341-344.
  18. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en I Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Ene 11]. Disponible en: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf\\_mov/Ley\\_General\\_de\\_Salud.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf)
  19. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Ene 11] Disponible en: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)
  20. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Ene11]. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos).
  21. G. Jiménez, V. Heras, L. Béjar, A. Sorlózano, J. Navarro, J. Gutiérrez. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasade espectro extendido en infecciones de vías urinarias: evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas. *Med Clin Ba*. 2017;150(7):262–5.

22. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infect Dis Health* [Internet]. 2020;25(1):22–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idh.2019.08.006>
23. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2019;1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2019.65>

### 19. Hoja de recolección de datos

<b>Folio/Número de cultivo</b>		
<b>Género</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Tipo de muestra</b>		
<b>Diagnóstico hematológico</b>		
<b>Fecha de aislamiento</b>		
<b>Servicio</b>		
<b>Co-cultivo</b>		
<b>Tipo de muestra cocultivo</b>		
<b>COVID 19</b>		
<b>Antibiograma</b>	<b>CMI µg/mL</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Cefepime</b>		
<b>Ceftazidime</b>		
<b>Ceftriaxona</b>		
<b>Ciprofloxacino</b>		
<b>Ertapenem</b>		
<b>Gentamicina</b>		
<b>Meropenem</b>		
<b>Piperacilina/Tazobactam</b>		
<b>Tigeciclina</b>		
<b>Mecanismo de resistencia</b>		
<b>BLEES</b>		
<b>CR-KPN</b>		
<b>Otros</b>		