



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES NOSOCOMIALES CAUSADAS
POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE β -LACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA

CARLOS DIAZ HUERTA

TUTOR: DRA. EN C. MARIA DOLORES ALCANTAR CURIEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "EDUADRDO LICEAGA"

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2014



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.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones nosocomiales (INs) causadas por bacterias multirresistentes se han relacionado con un incremento en la morbilidad y mortalidad dentro de los hospitales.

Objetivos. Identificar los factores de riesgo asociados a las INs causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -Lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) en el Hospital General de México (HGM). Determinar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana y fenotipo de expresión de BLEEs en las cepas aisladas.

Métodos. Se realizó un estudio tipo Casos y Controles con base en la producción o no de BLEEs. Se identificaron las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN de septiembre 2012 a agosto 2013 en el HGM. Se obtuvieron los datos clínicos y epidemiológicos. Se analizó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana y se determinó el fenotipo de expresión de BLEEs mediante el sistema Vitek 2 y la prueba de sinergia con doble disco respectivamente. Se calculó la Razón de Momios para múltiples factores de riesgo. Se realizó la caracterización molecular de las BLEEs.

Resultados. Se identificaron 120 cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN. El 86.6% se presentaron en servicios de adultos y el 13.3% en unidades pediátricas. El tipo de infección más frecuente fue la bacteriemia (38.3%). Los factores de riesgo asociados en adultos fueron: presencia de catéter venoso central (RM=7.8 IC95% 2.8-21.5), estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (RM=5.5 IC95% 1.7-17.6), sonda urinaria (RM=5.1 IC95% 1.9-13.6), ventilación mecánica (RM=3.88 IC95% 1.21-12.4) y el uso previo de ceftriaxona (RM= 3.4 IC95% 1.1-10.1). En la población pediátrica la ventilación mecánica (RM=4 IC95% 1.5-10.6), el uso previo de antibióticos (RM=3.0 IC95% 0.85-31.6) y la estancia en UCI (RM=2.4 IC95% 1.22-4.68) fueron los factores de riesgo asociados. Se observó alta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas especialmente a ciprofloxacino y aminoglucósidos excepto amikacina. La susceptibilidad a carbapenemes fue del 98.3%. El 74.1% de las cepas fueron productoras de BLEEs. Se identificaron 2 clonas endémicas en el HGM.

Conclusiones

El factor de riesgo más importante en adultos fue la presencia de catéter venoso central y en población pediátrica la ventilación mecánica. Se encontró un incremento en la resistencia a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento empírico contra *K. pneumoniae* en comparación con estudios previos. La diseminación de clonas resistentes sugiere acciones específicas para el control de INs en el HGM.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, infección nosocomial, β -Lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs).

Abstract

Introduction. Nosocomial infections caused by multi-drug-resistant bacteria have been related to an increase in morbidity and mortality in several hospitals.

Objectives. To identify the risk factors associated to Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* infections in the General Hospital of Mexico (GHM). To describe patterns of antimicrobial resistance of the isolates and their expression of ESBL.

Methods. A Case Control study was conducted according to the expression or not of ESBL. *K. pneumoniae* nosocomial infections were identified from September 2012 to August 2013. Clinical and epidemiological data were collected. Antimicrobial susceptibility patterns and expression of ESBL were analyzed with Vitek 2 and E-test respectively. Odds Ratio was calculated for multiple risk factors. Molecular characterization of the ESBL was performed.

Results. One hundred and twenty nosocomial infections due to *K. pneumoniae* were identified. Eighty six per cent of the infections were identified in adult facilities and thirteen per cent in pediatric facilities. The most common type of infection was bacteremia (38.3%). The risk factors associated in adults were: central venous catheter (OR=7.8 CI95% 2.8-21.5), stay in Intensive Care Unit (ICU) (OR=5.5 CI95% 1.7-17.6), urinary catheter (OR=5.1 CI95% 1.9-13.6), mechanical ventilation (OR=3.88 CI95% 1.21-12.41) and previous use of ceftriaxone (OR=3.4 CI95% 1.1-10.1). In children, mechanical ventilation (OR=4 CI95% 1.5-10.6), previous use of antibiotics (OR=3.0 CI95% 0.85-31.6) and stay in ICU (OR 2.40 CI95% 1.22-4.68) were the risk factors associated. High resistance to third and fourth generation cephalosporins, quinolones, specially ciprofloxacin, aminoglycosides except amikacin, was identified. The susceptibility to carbapenems was 98.3%. Seventy four per cent of strains produced ESBL. Two endemic strains were identified in the GHM.

Conclusions

The most important risk factor in adults was the presence of central venous catheter and mechanical ventilation in children. According to previous studies, there is an increase in the resistance to third and fourth generation cephalosporins, quinolones and aminoglycosides except amikacin. There is still high susceptibility to carbapenems. Dissemination of resistant clones suggests specific actions for the control of nosocomial infections in the GHM.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, nosocomial infection, Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)

TITULO	1
1. DEDICATORIA	7
2. AGRADECIMIENTOS	8
3. INTRODUCCION	9
4. REVISION DE LA LITERATURA	12
a. MARCO TEORICO	12
4a.1 Infecciones Nosocomiales	12
4a.2 Factores de riesgo	13
4a.3 Factores de riesgo para Infecciones Nosocomiales causadas por <i>K. pneumoniae</i> productora de BLEEs	14
4a.4 Resistencia antimicrobiana	15
4a.5 β -lactamasas	16
b. ANTECEDENTES	19
4b.1 <i>K. pneumoniae</i> como agente etiológico de Infecciones Nosocomiales	19
4b.2 Antecedentes de <i>K. pneumoniae</i> en el HGM	20
4b.3 El Hospital General de México	22
4b.4 Patrón de susceptibilidad de <i>K. pneumoniae</i> causante de IN	23
5. DEFINICION DEL PROBLEMA	24
6. JUSTIFICACION	24
7. HIPOTESIS	25
8.1 OBJETIVO GENERAL	26
8.2 OBJETIVOS PARTICULARES	26
9 METODOLOGIA	26
9.1 Tipo y diseño del estudio	26
9.2 Esquema general de trabajo	27
9.3 Población y tamaño de la muestra	29
9.4 Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	32
9.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	33
10 RESULTADOS	39
10.1 Características clínicas y epidemiológicas de la muestra	39
10.2 Factores de riesgo	42
10.3 Susceptibilidad antimicrobiana	45
10.4 Producción de BLEEs	48
10.5 Variabilidad clonal	48
10.6 Expresión de genes codificantes para BLEEs	49
11 DISCUSION	51
11.1 Aceptación o rechazo de la Hipótesis	51
11.2 Aportaciones en comparación con otros estudios	54
11.3 Limitaciones y sesgos	56
11.4 Perspectivas	60
12 CONCLUSIONES	61
13 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	62
14 Anexo 1 Glosario	67
Anexo 2 Hoja de recolección de datos	70
Anexo 3 Aspectos éticos y de bioseguridad	71

II. INDICE DE FIGURAS TABLAS Y GRAFICAS

TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para infecciones asociadas a cuidados de la salud y factores de riesgo para infecciones por bacterias multirresistentes	10
Tabla 2. Mecanismos de resistencia de las bacterias Gram-negativas	15
Tabla 3. Clasificación de β -lactamasas por Bush, Jacoby y Medeiros β -lactamasas	17
Tabla 4. Principales familias de carbapenemasas, AmpC β -lactamasas y BLEEs	18
Tabla 5. Medidas de tendencia central con respecto a la edad	40
Tabla 6. Frecuencias de los factores de riesgo por edad	42
Tabla 7. Cálculo de la RM para los factores de riesgo en adultos	44
Tabla 8. Cálculo de la RM para otras variables clínicas	44
Tabla 9. Cálculo de la RM para los factores de riesgo en pediatría	44
Tabla 10. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana en 120 aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> causante de IN en el HGM	45
Tabla 11. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> de acuerdo a la producción de BLEEs	46

FIGURAS

Figura 1. Pareto de los servicios que con mayor frecuencia presentaron infección nosocomial por <i>K. pneumoniae</i> en el 2011	20
Figura 2. Flujograma del esquema general de trabajo	28
Figura 3. Tamaño de la muestra en función del poder estadístico	30
Figura 4A y 4B. Patrón electroforético de las 69 clonas de <i>K. pneumoniae</i> causante de IN en el HGM	48
Figura 5A, 5B y 5C. Productos de amplificación por PCR de los genes <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{CTX} y <i>bla</i> _{TEM} de los aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> en el HGM	50

GRAFICAS

Gráfica 1. Número de casos de Infecciones Nosocomiales por <i>K. pneumoniae</i> por edad	39
Gráfica 2. Número de casos de Infecciones Nosocomiales por <i>K. pneumoniae</i> por Servicio o Unidad en el HGM	40
Gráfica 3. Fuentes de aislamiento	41
Gráfica 4. Tipos de infecciones nosocomiales	41
Gráfica 5. Frecuencias de los factores de riesgo	43
Gráfica 6a y 6b. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de acuerdo a la producción de BLEEs	47
Gráfica 7. Detección de genes <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{CTX} y <i>bla</i> _{TEM} en los aislamientos De <i>K. pneumoniae</i> del HGM	49

DEDICATORIA

In Memoriam Salomón Díaz Huerta

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se llevó a cabo con el apoyo de la beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) No. 433747/271039; en el Laboratorio de Microbiología, Infectología e Inmunología Clínicas de la Unidad en Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Dra. María Dolores Alcántar Curiel, por su apoyo científico para el desarrollo y terminación del presente trabajo.

Al Dr. Juan Miguel Abdo Francis, por fungir como coordinador y responsable del proyecto ante el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Al Dr. Fiacro Jiménez Ponce, por su apoyo para realizar el presente trabajo en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

A todo el personal, compañeros y amigos del Laboratorio de Microbiología, Infectología e Inmunología Clínicas de la Facultad de Medicina ubicado en el Hospital General de México, especialmente:

A la Q.F.B. Catalina Gayosso Vázquez, experta en la realización de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana realizadas en el estudio.

A la Q.F:B. María Dolores Jarillo Quijada, por su colaboración en la genotipificación de las cepas.

3. INTRODUCCION

El presente estudio se centra en la descripción de los factores de riesgo asociados a la adquisición de una infección nosocomial (IN) causada por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en el HGM.

De acuerdo al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos (EUA) en 2013, las enterobacterias productoras de BLEEs, además de *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente son consideradas como “amenazas serias”.¹

Las INs se asocian regularmente a la presencia de dispositivos invasivos o procedimientos quirúrgicos. Las infecciones del tracto respiratorio y bacteriemias son las de mayor letalidad; sin embargo, las infecciones del tracto urinario son las más frecuentes. Se estima que las INs por Gram-negativos son responsables de más del 30% de las mismas, predominando las neumonías asociadas a ventilador (47%) e infecciones del tracto urinario (45%). En las UCI, los Gram-negativos comprenden hasta el 70% de las INs, con datos similares en otras partes del mundo. La familia *Enterobacteriaceae* es de las más frecuentes y la producción de BLEEs se considera su principal mecanismo de resistencia. Se estima que un tercio o más de las INs son prevenibles.²

Se han descrito factores de riesgo en diferentes escenarios clínicos y epidemiológicos, por lo cual es necesario precisar los analizados en este estudio. Existen factores de riesgo “generales” para adquirir una IN independientemente del agente causal, por ejemplo: el inadecuado lavado de manos, la inadecuada descontaminación de las manos, falta de capacitación de los servicios de intendencia, lavandería y dietología, inadecuada instalación y manejo de dispositivos invasivos, etcétera. Estos factores de riesgo se combaten con las medidas conocidas como universales y son difíciles de evaluar en los estudios epidemiológicos, sin embargo, no existe duda en que dichas medidas evitan la transmisión de microorganismos potencialmente causantes de enfermedad.³

Tabla 1. Factores de riesgo para infecciones asociadas a cuidados de la salud y

factores de riesgo para infección por bacterias multirresistentes⁴

A) Factores de riesgo para infecciones asociadas a cuidados de la salud

Hospitalización por 2 o más días en los últimos 90 días

Residencia en un asilo o similar

Tratamiento intravenoso domiciliario, incluyendo antibióticos

Tratamiento con diálisis continua en los últimos 30 días

Tratamiento domiciliario de heridas

Infección por patógeno multirresistente

B) Factores de riesgo para infección por bacterias multirresistentes

Tratamiento antimicrobiano en los últimos 90 días

Hospitalización por 5 días o más

Frecuencia elevada de resistencia antimicrobiana en la región o en una unidad hospitalaria específica

Inmunosupresión

De acuerdo a los diferentes tipos de IN se han descrito factores de riesgo específicos; por ejemplo, para neumonía nosocomial, los factores de riesgo más importantes se consideran la hospitalización reciente, la exposición previa a antibióticos y el residir en un asilo o similar. La bacteriemia puede ser mortal y es comúnmente asociada a la presencia de un catéter venoso central, pero también puede asociarse a la presencia de infección por Gram-negativos en otros tejidos, como el pulmón, tracto genitourinario, abdomen (bacteriemia secundaria). La mayoría de las INs urinarias son causadas por Gram-negativos y casi todas asociadas a la presencia de una sonda urinaria. Después del segundo día de la colocación de la sonda, se estima que el riesgo de bacteriuria se incrementa de 5% a 10% por día.⁵

Por otra parte, se han tratado de identificar factores de riesgo asociados específicamente a bacterias de relevancia clínica y epidemiológica. Este es el caso de los factores de riesgo para IN por bacterias multirresistentes. En diferentes estudios se han analizado las diferencias entre los casos de IN por el mismo agente con y sin ciertos mecanismos de resistencia, como la producción de BLEEs, o producción o no de metalo- β -lactamasas (“carbapenemasas”) o la

combinación de diferentes mecanismos de resistencia. Esto va en relación a que por ejemplo la resistencia a carbapenemes en *K. pneumoniae* está dada mayormente por la combinación de diferentes mecanismos de resistencia como la producción de BLEEs, más la mutación en genes que alteran las porinas de la membrana externa (Omp-K) y no por la producción de Metallo- β -lactamasas como único mecanismo de resistencia a dichos antibióticos.⁶ Los factores de riesgo que se han asociado a IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs son: la presencia de dispositivos invasivos, sobre todo catéter venoso central, ventilación mecánica, uso previo de antibióticos de amplio espectro, estancia prolongada y el antecedente de hospitalización previa, principalmente.^{7,8}

En relación a la resistencia antimicrobiana, el uso de antibióticos es por sí mismo el factor más importante. Los antibióticos son de los medicamentos más prescritos en medicina humana. Sin embargo, alrededor del 50% de todos los antibióticos prescritos no son necesarios o no tienen un efecto óptimo. Los antibióticos también son utilizados comúnmente en la industria alimentaria para promover el crecimiento de los animales, lo cual se considera innecesario. Existe evidencia de que se utilizan más antibióticos en animales (industria alimentaria) que en humanos. Además del uso de antibióticos, otro de los factores más importantes relacionados a la resistencia es la diseminación de bacterias resistentes de una persona a otra, o de fuentes no humanas en el ambiente, incluyendo alimentos.^{1,9}

Existen cuatro acciones centrales que ayudan a combatir las INs:¹

1. Prevención de infecciones y prevención de diseminación de la resistencia
2. Identificación y seguimiento de bacterias resistentes
3. Mejora en el uso de antibióticos actuales
4. Promover la creación de nuevos antibióticos y desarrollar nuevos métodos diagnósticos para bacterias resistentes.

Tradicionalmente, se considera que las BLEEs tipo SHV y TEM han predominado en los organismos causantes de IN; actualmente esto parece continuar siendo válido para algunas regiones, en particular la de América del Norte.¹ En México se

ha reportado predominio de BLEEs tipo SHV de forma similar a lo reportado en la región.¹⁰ La epidemiología de las BLEEs también ha cambiado, en el caso de las BLEEs tipo CTX-M, actualmente se considera la más frecuente en todo el mundo, en particular CTX-M-15. Este tipo de β -lactamasa ha sido frecuentemente asociada con una clona de *E. coli* uropatógena conocida como “la secuencia 131”.¹¹

El objetivo principal de este estudio es identificar los factores de riesgo para adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs, se da un panorama global sobre las INs causadas por *K. pneumoniae* en el HGM, se describe el tipo de población susceptible y los factores de riesgo más importantes. Además se realiza un análisis del perfil de susceptibilidad antimicrobiana, fenotipo de expresión de BLEEs, determinación de los genes de resistencia, así como la variabilidad clonal. Esta información es indispensable para identificar brotes y/o cepas endémicas.

4. REVISION DE LA LITERATURA

4a. Marco teórico

4a.1 Infecciones nosocomiales (INs)

Las INs son el evento adverso más común asociado a la atención hospitalaria, generan costos excesivos, prolongan la estancia hospitalaria, incrementan la morbilidad y mortalidad hospitalarias, además de afectar la calidad de vida del individuo durante la recuperación de su enfermedad.¹² Más del 80% de éstas se pueden englobar en cuatro tipos de infecciones: del tracto urinario, del sitio de herida quirúrgica, por dispositivos invasivos (bacteriemia) y neumonía.¹³

Las INs se definen como la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso. Dependiendo del periodo de incubación, las INs bacterianas pueden aparecer desde las 48 a 72 horas del ingreso del paciente, y las micóticas después de los 5 días de estancia,

aunque puede acortarse el tiempo debido a los procedimientos invasivos y la terapia intravascular.^{3,14} En los Estados Unidos, las INs son la sexta causa de muerte¹⁵, datos similares se ha reportado en Europa.¹⁵ De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), un estudio que incluyó a 55 hospitales de 14 países diferentes, estimó la prevalencia de las INs en 8.7%.¹⁷ En EUA se estima que las INs se presentan en el 5% de todos los hospitalizados, con una prevalencia del 11% en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos.^{18,19,20,21} En un estudio realizado en el Hospital General de San Luis Potosí, México, en 2007, en el que se incluyeron niños menores de 15 años, se encontró una incidencia promedio de bacteriemia nosocomial de 2.94 casos por cada 100 egresos durante 15 años, con las mayores tasas de IN en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (hasta 6 casos por cada 100 egresos).²²

Entre los microorganismos resistentes más frecuentes que causan IN se encuentran los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, en especial las productoras de BLEEs como *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* multirresistente.²³

4a.2 Factores de riesgo

Desde hace casi tres décadas, se han realizado estudios para determinar los factores de riesgo para IN en diferentes países y diferentes tipos de hospitales, generando resultados variables. De acuerdo a la definición de la Norma Oficial Mexicana 045, los factores de riesgo para IN se refiere a las condiciones que se asocian con la probabilidad de ocurrencia de IN dentro de las que se encuentran el diagnóstico de ingreso, la enfermedad de base o enfermedades concomitantes del paciente, el área física, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el propio sistema hospitalario, el paciente mismo, la presencia de microorganismos o sus toxinas, la falta de capacitación y disponibilidad de personal, evaluación médica, contar con los insumos necesarios, la estandarización de los procesos y la calidad de éstos.³

4a.3 Factores de riesgo para INs causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEEs

Se han estudiado los factores de riesgo específicos para las INs que son causadas por microorganismos multirresistentes. Algunos estudios han reportado que el uso de dispositivos invasivos, especialmente el catéter venoso central y la ventilación mecánica son factores de riesgo independientes para adquirir IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs.⁷ Otros reportes han identificado como factores de riesgo el tiempo prolongado de estancia hospitalaria, la gravedad de la enfermedad o el requerimiento de una UCI.²⁴ Cabe mencionar que no todos los factores de riesgo mencionados han resultado significativos en todos los estudios, por ejemplo el tiempo de estancia hospitalaria previo a la documentación de la bacteriemia. En algunos estudios se ha indicado que la adquisición de la IN causada por *K. pneumoniae* productora de BLEEs se puede presentar de forma temprana, probablemente mediante la colonización previa a través del tracto gastrointestinal, tracto respiratorio superior o tracto urinario inferior. El tratamiento empírico inadecuado ha sido considerado otro factor de riesgo para adquirir IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs, sin embargo, existen reportes donde el tratamiento empírico inadecuado no ha resultado significativo para adquirir este tipo de IN.^{25,26}

El uso previo de antibióticos es un factor de riesgo conocido para la adquisición de una IN por agentes multirresistentes; diferentes tipos de antibióticos han sido asociados a un mayor riesgo de infecciones, en relación sobre todo con el uso y control regional de los mismos. Por ejemplo, en un estudio Brasileño el uso previo de cefepime resultó estar asociado con cepas productoras de BLEEs, probablemente por el uso frecuente de éste antibiótico para tratar neumonía en esa región.²⁴ El incremento en el uso de cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos se ha asociado con un aumento en la incidencia de bacterias Gram-negativas resistentes a estos antibióticos.²³ En algunos estudios de casos y controles se ha sugerido que el uso de fluoroquinolonas y penicilinas anti-*Pseudomonas* podría estar asociado a la presencia de cepas resistentes a carbapenemes.²⁷

4a.4 Resistencia antimicrobiana

La resistencia bacteriana puede ser definida como la capacidad de un microorganismo para evitar la acción inhibitoria o letal del agente antimicrobiano, se presenta tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como hospitalarias. Sin embargo, en las INs el problema de la resistencia es más acentuado. Se conocen diferentes mecanismos por los cuales una bacteria puede resistir el efecto de los antibióticos: a) disminución de la accesibilidad del antibiótico al blanco de acción ya sea por alteración en la permeabilidad o por disminución en la concentración del antibiótico a través de bombas de transporte activo hacia el exterior, b) inactivación del antibiótico por hidrólisis o modificación enzimática y c) alteración del blanco de acción. Estos mecanismos de resistencia son producto de variaciones genéticas en el material cromosómico y extracromosómico. De estos mecanismos de transferencia de material genético destacan la transmisión de plásmidos de resistencia que ha sido demostrado *in vivo* especialmente entre las diferentes especies de enterobacterias.^{28,29,30,31}

Tabla 2. Principales mecanismos de resistencia de las bacterias Gram-negativas son los siguientes:¹

1. Pérdida de porinas, lo cual reduce la entrada del antibiótico a través de la membrana celular.
 2. Aumento de la expresión de las bombas de eflujo transmembrana, que expelen el antibiótico antes de que ocasionen su efecto.
 3. Presencia de enzimas que modifican al antibiótico, que hacen al antibiótico incapaz de interactuar con su blanco (BLEEs en espacio periplásmico)
 4. Mutación de sitios diana que evitan que el antibiótico se una a su sitio de acción.
 5. Mutaciones ribosomales o modificaciones que evitan la unión del antibiótico e inhiben síntesis de proteínas.
 6. Mecanismos metabólicos colaterales, que utilizan una enzima alterna para evitar el efecto inhibitor del antibiótico.
 7. Mutación en el lipopolisacárido, que evita que las polimixinas se unan a su blanco.
- Algunos de estos mecanismos son mediados por plásmidos móviles.

La resistencia a las cefalosporinas, así como a otros β -lactámicos, puede ser mediada por tres mecanismos: a) alteración del sitio blanco que se conoce como proteínas fijadoras de penicilina (PBP), b) producción de β -lactamasas que inactivan la cefalosporina y c) cambios en la pared bacteriana que impiden el ingreso del antibiótico.²⁸

4a.5 β -lactamasas

Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, carbapenemes, monobactámicos y de inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico. Estas enzimas son la principal causa de resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos. Se han descrito más de 190 proteínas bacterianas con la capacidad de interactuar con moléculas que tienen un anillo β -lactámico. Algunas β -lactamasas utilizan iones zinc para romper el anillo β -lactámico, pero un gran número de ellas opera por un mecanismo vía la formación de un enlace éster serina, en donde la enzima primero se asocia no covalentemente con el antibiótico para producir el complejo no covalente de Michaelis; éste facilita que el anillo β -lactámico sea atacado por un hidroxilo libre de la cadena lateral de la serina, formando un enlace covalente éster acil. La hidrólisis del éster finalmente libera el sitio activo de la enzima hidrolizando e inactivando la droga. Este mecanismo es seguido por β -lactamasas de las clases moleculares A, C y D.^{32,33,34}

Clasificación de las β -lactamasas.

La clasificación tradicionalmente utilizada es la molecular, fue propuesta por primera vez por Ambler en 1980; este investigador propuso que de acuerdo a la secuencia de las enzimas, se reconocen cuatro clases moleculares de β -lactamasas designadas como A, B, C y D. Las clases A, C y D comprenden grupos con distintos contenidos de serina y la clase B contiene átomos de Zinc. Se propuso otra clasificación por Bush y col., en 1988, que incluye a enzimas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. En este esquema se clasificó a las β -lactamasas por su preferencia al substrato: penicilina, oxacilina, carbenicilina, cefalosporina de espectro extendido e imipenem y por su susceptibilidad a la

inhibición por clavulanato. La clasificación actual es una modificación de las clasificaciones de Bush de 1988 y 1989, se basa en las llamadas características funcionales de las β lactamasas^{35,36,37,38} (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de β -lactamasas por Buhs, Jacoby y Medeiros³⁷

Grupo Bush, Jacoby y Medeiros	Grupo de Bush	Clase molecular	Preferencia al sustrato	Perfil de inhibición por ácido clavulánico	Tipo de BLEEs
1	1	C	Cefalosporinas	-	Amp C
2 a	2a	A	Penicilinas	+	Penicilinas
2b	2b	A	Penicilinas y cefalosporinas	+	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b'	A	Penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro	+	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6
2br	No incluida	A	Penicilinas	+/-	TEM-30 a TEM-36, TRC-1
2c	2c	A	Penicilinas y carbecilina	+	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	D	Penicilinas y cloxacilina	+/-	OXA-1 a OXA-11, PSE-2
2e	2e	A	Cefalosporinas	+	Cefalosporinasa inducible de <i>Proteus vulgaris</i>
2f	No incluida	A	Penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes	+	NMC-A de <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 de <i>Serratia marcescens</i>
3	3	B	β -lactamasas, carbapenemes	-	L1 de <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA de <i>Bacteroides fragilis</i>
4	4	?	Penicilinas	-	Penicilinas de <i>Pseudomonas cepacia</i>

Importancia de conocer el tipo de β -lactamasa

Es importante desde un punto de vista epidemiológico, ya que si el gen que codifica la resistencia se acarrea en un plásmido transferible o en el cromosoma tiene diferentes implicaciones en las estrategias para el control de las infecciones. Además se puede seguir una ruta epidemiológica con mayor seguridad para evaluar como se ha diseminado este problema evolutivamente en una región, entre diferentes hospitales o dentro del mismo hospital. Adicionalmente, el conocimiento de los tipos de enzimas presentes, puede servir para guiar al clínico a definir la terapia empírica apropiada o para implementar Programas de Control

de Antibióticos en el hospital con el fin de disminuir la presión de cepas resistentes.³⁸

Las principales familias de β -lactamasas descritas en la actualidad se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Principales familias de carbapenemasas, AmpC β -lactamasas y BLEEs³⁹

Carbapenemasas Clase A	Metaloenzimas clase B	AmpC β -lactamasas	Oxacilinasas class D	BLEEs
KPC	IMP-1	CMY	OXA-48-type	SHV
NMC	IMP-2	DHA-1		Grupo CTX-M-1
IMI	VIM-1			Grupo CTX-M-2
SME	VIM-2			Grupo CTX-M-9
GES	SPM-1			TEM
	GIM-1			
	SIM-1			
	NDM			

Importancia del origen clonal en bacterias causantes de IN

En el estudio de las INs es fundamental determinar si los microorganismos que las causan están epidemiológicamente relacionados, por lo que se requiere de una caracterización molecular.^{35,36} En la actualidad la técnica de Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE) se utiliza para la tipificación genética de bacterias, con lo que se determina si dos aislados son idénticos, es decir si pertenecen a la misma clona, con lo que se infiere que tienen un origen común. Debido a su poder discriminatorio, reproductibilidad y a la gran variedad de microorganismos que pueden ser valorados por ésta técnica, actualmente se considera el estándar de oro para el análisis epidemiológico de clonas causantes de IN.³⁷ Estudios de las INs durante periodos no epidémicos han encontrado gran diversidad clonal entre los microorganismos Gram-negativos, sólo el 10 a 20% de las infecciones se han podido atribuir a la transmisión de un enfermo a otro es decir por transmisión cruzada. En el HGM no se cuenta con estudios que determinen cuál es el comportamiento de las INs durante periodos endémicos, los pocos estudios que se han realizado en cepas productoras de BLEEs en México han sido durante brotes.⁴⁰

4b. Antecedentes

4b.1 *K. pneumoniae* como agente etiológico de IN

K. pneumoniae es un bacilo Gram-negativo que forma parte de la flora normal del tracto respiratorio superior del humano. Presenta varios mecanismos de patogenicidad como la producción de cápsula que la protege de la fagocitosis, adherencia a las células del huésped, producción de biopelículas, resistencia al efecto bactericida del suero, producción de sideróforos y resistencia a los antimicrobianos, principalmente por la producción de BLEEs. Las cepas nosocomiales de *K. pneumoniae* son resistentes a un gran número de antibióticos como resultado de la adquisición de plásmidos portadores de genes de resistencia antimicrobiana y las bacteriemias asociadas a éstas cepas presentan una alta tasa de falla al tratamiento y muerte.²³

K. pneumoniae es una enterobacteria que ha tomado relevancia en los últimos años no sólo por ser causante de un gran número de brotes sino también por su capacidad de multiresistencia a los antimicrobianos.⁴¹ *K. pneumoniae* es el segundo agente causal más importante de bacteriemia por Gram-negativos después de *Escherichia coli* (*E. coli*) y la bacteria productora de BLEEs más importante.^{16,23,41} La mayoría de las INs causadas por *K. pneumoniae* ocurren en personas debilitadas por diversas condiciones como cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, enfermedades del tracto biliar, cirrosis hepática, uso crónico de glucocorticoides o inmunosupresores. En México el problema de INs asociadas a *K. pneumoniae* multiresistente se ha documentado en áreas de cuidados intensivos, en particular en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, con una mortalidad elevada.^{24,41,42,43}

Importancia de *K. pneumoniae* productora de BLEEs en América Latina.

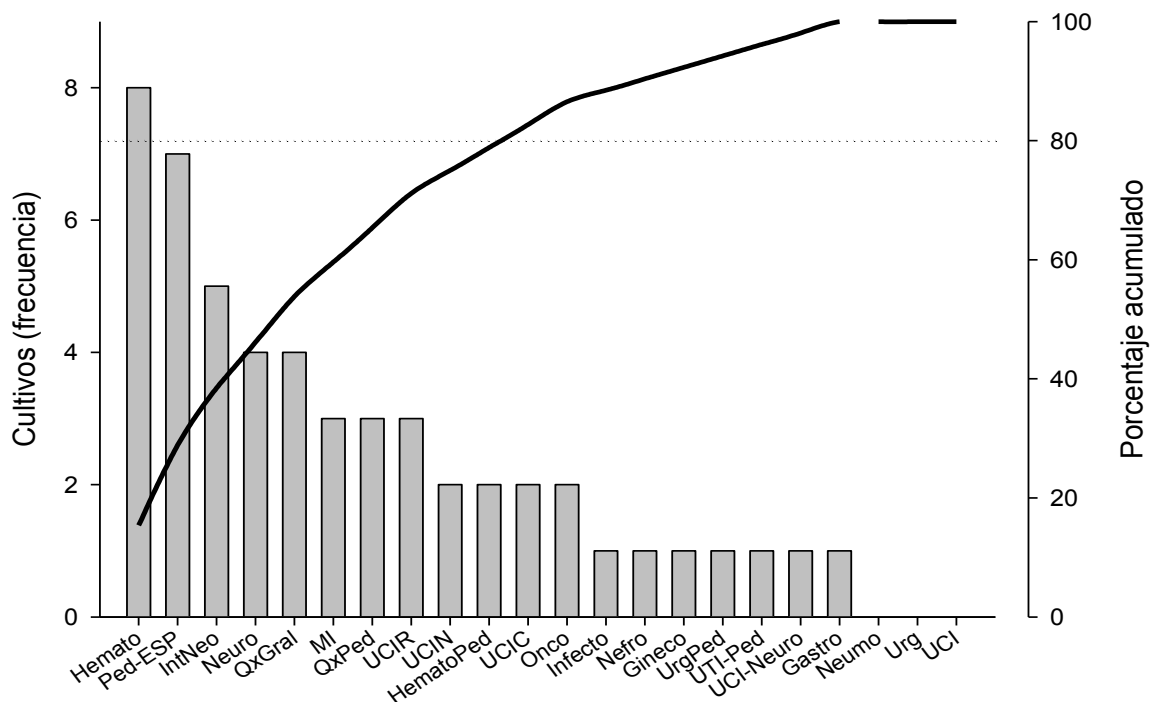
En el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY llevado a cabo de 1997 a 2002, se encontró que en Latinoamérica existe la mayor prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEEs (40-60%), seguida de la región del Pacífico Oeste (25%), Europa (23%) los Estados Unidos (8%) y Canadá (5%). La

producción de dichas BLEEs es el principal mecanismo de resistencia a los antibióticos, presentes predominantemente en *K. pneumoniae* y *E. coli*.^{44,45}

4b.2 Antecedentes de *K. pneumoniae* en el HGM.

En el año 2011, la tasa de incidencia de IN en el HGM fue de 3.54 casos por cada 100 egresos.⁴⁶ De acuerdo al informe de Vigilancia Epidemiológica del HGM dentro de los agentes etiológicos causantes de IN durante 2011, *K. pneumoniae* ocasionó el 3.04% de las INs, de las cuales el 59.6% se presentaron en adultos y 40.3% en áreas pediátricas.^{46,47} Los datos sobre IN en nuestro país son escasos.

Figura 1. Pareto de los servicios que con mayor frecuencia presentaron infección por *K. pneumoniae* en 2011, en el HGM.⁴⁷



Para 2012 las principales causas de defunción en camas censables fueron:⁴⁷

1. Neoplasias malignas
2. Insuficiencia renal crónica
3. Septicemia
4. Neumonía
5. Estado de choque

El tipo y el número de microorganismos más frecuentemente aislados en los casos de IN en el HGM en 2012 fueron:⁴⁷

1. No se cultivó	651
2. <i>Escherichia coli</i>	231
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	176
4. No se aisló	141
5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91
6. Otros gérmenes	77
7. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	70
8. <i>Candida spp</i>	74
9. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	64
10. <i>Acinetobacter spp</i>	54
11. <i>Enterobacter cloacae</i>	41
12. <i>Serratia marcescens</i>	26

La incidencia de IN para 2012 fue de 3.24 casos por cada 100 egresos. En este año se identificaron 1627 casos de IN, 64 casos atribuidos a *K. pneumoniae* (3.9%). La mayor tasa de IN la presentan los grupos de 1-11 meses (27.9 por cada 100 egresos), 1-4 años (15.5) y de 5 a 15 años (7.3). Debido a la gran cantidad de servicios y heterogeneidad de los pacientes, la tasa varió desde 0% en los servicios de Anestesiología y Radiología, 0.2% en Otorrinolaringología, 0.1% en Hematología, 0.3% en Oftalmología, hasta tasas más altas en los servicios de Terapia Intensiva Central 17.8%, Neurología y Neurocirugía 15.7%, Dermatología 9.1%, Nefrología 11.9% y Neumología 8.2%. La tasa de IN por cada 100 egresos, no rebasó el 5%, por lo que se podría considerar que la tasa de IN

en el HGM no es superior a lo reportado en otros hospitales similares.⁴⁷ Ponce de León y cols, han estimado la frecuencia de las INs entre el 10 y 15% en los hospitales de segundo y tercer nivel.⁸

De los casos confirmados de IN en el HGM en 2012, los sitios de infección más importantes fueron: neumonía (413), infección de vías urinarias (293), infección de herida quirúrgica superficial (190), peritonitis (174), bacteriemia primaria (110), infección de sitio de inserción de catéter túnel a puerto subclavio (117), Infección de órganos y espacios (96), infección de herida quirúrgica profunda (70), bacteriemia no demostrada en niños (51), infección de tejidos blandos (51), bacteriemia relacionada a tratamiento intravenoso (42), bacteriemia secundaria (41), infección de vías aéreas superiores (29), bacteriemia no demostrada en adultos (28 casos).⁴⁷

4b.3 Hospital General de México

El HGM es un hospital de especialidades (tercer nivel), sin embargo otorga los tres niveles de atención definidos para los Hospitales Generales. Históricamente se atiende especialmente a pacientes de escasos recursos económicos, aquellos que no están registrados en la seguridad social y que no tienen acceso a la medicina privada, aunque actualmente muchos de ellos acuden incorporados al Seguro Popular. El HGM tiene registrado un promedio de 45,000 ingresos por año, con un número similar de egresos, en 2012 se registraron 45,847 egresos. La capacidad física instalada aproximada (hasta 2012) es de 1245 camas, de las cuales 987 son censables y 258 no censables, 35 especialidades, 10 quirófanos con 33 salas de operaciones, 4 salas de expulsión y 4 salas de labor, 20 centros de esterilización de instrumental y equipo médico, 9 salas de terapia intensiva, 2 cuneros, 2 salas de admisión, 38 camas de recuperación, 190 consultorios, 37 salas de espera, 27 gabinetes de rayos X, 3 tomógrafos, 3 resonadores, 8 salas de laboratorio, 1 sala de aféresis, 1 sala de sangría, 12 equipos de ultrasonido, 8 salas de endoscopia, 7 cubículos de terapia del lenguaje, 6 salas de anatomía patológica, 2 auditorios y 48 aulas. Las 67 camas de terapia intensiva están distribuidas (hasta 2012) de la siguiente forma: Oncología 5, Gineco-Obstetricia 5, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 14, Unidad de Cuidados Intensivos

(UCI "Central") 10, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos (UCIC) 8, Unidad de Cuidados Intensivos neurológicos (UCIN) 8, Unidad de Cuidados Intensivos de Infectología 4, Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios 7, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica 6.⁴⁷

4b.4 Patrón de susceptibilidad de *K. pneumoniae* causante de IN

En México, estudios previos realizados en cepas de *K. pneumoniae*, reportaron baja susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y monobactámicos, especialmente ceftazidima, cefotaxima, amikacina, gentamicina y aztreonam (<40%) y alta susceptibilidad a ciprofloxacino (92.7%) e imipenem (100%).^{40,41,42} En la actualidad, estudios realizados en diferentes partes del mundo han demostrado que la resistencia a antibióticos ha ido en aumento y se ha reportado el aislamiento de cepas resistentes a quinolonas, especialmente a ciprofloxacino, asociado a la presencia de genes de resistencia *qnrB*, los cuales también se asocian a la coproducción de BLEEs. Adicionalmente, se ha reportado resistencia a carbapenemes asociado a la producción de metalo- β -lactamasas (MBL), problema inicialmente confinado a *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁴ En un estudio norteamericano se observó que de 483 aislamientos de hemocultivos, 27.1% fueron resistentes a cefalosporinas de 3^a generación y de 452 aislamientos, el 10.8% fueron resistentes a carbapenemes.² De acuerdo a estudios realizados en Grecia, *K. pneumoniae* ha incrementado la resistencia a imipenem, del 1% en 2001 al 50% en 2006 en cepas aisladas en UCI.²⁷ En cuanto a la caracterización de las BLEEs producidas por *K. pneumoniae* aisladas en México, se ha encontrado con mayor frecuencia los tipos SHV, TEM, y TLA. En Estados Unidos los tipos SHV y TEM son los que se han encontrado con mayor frecuencia^{48,49}, a diferencia de Sudamérica donde CTX es la BLEE que se ha encontrado con mayor frecuencia.^{26,32,50,51}

5. DEFINICION DEL PROBLEMA

En el HGM se tiene escasa información sobre el comportamiento epidemiológico y microbiológico de bacterias multirresistentes causantes de IN. Existen pocos reportes sobre INs causadas por *K. pneumoniae* en el HGM, la información se ha restringido a episodios de brote y en servicios específicos; pero sobre todo no existe actualización de la información epidemiológica, microbiológica o molecular. Por lo tanto se definió el problema a través de las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en el HGM?
2. ¿Cuál es el espectro de resistencia antimicrobiana de las cepas aisladas?
3. ¿Cuál es la frecuencia y tipo de BLEEs expresadas en las cepas aisladas?
4. ¿Los aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de IN en el HGM presentan variabilidad clonal?

6. JUSTIFICACION

En México se ha identificado a *K. pneumoniae* como uno de los principales agentes implicados en las INs en diversos centros hospitalarios, en la mayoría de los casos las cepas han sido multirresistentes, llamando la atención la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos⁴⁰. En el HGM esta bacteria se encuentra dentro de las principales bacterias Gram-negativas causantes de IN⁴⁶. Debido a la variabilidad de los factores de riesgo implicados en la adquisición de una IN, sería de gran utilidad determinar cuáles son los factores de riesgo presentes en nuestro ambiente hospitalario para el manejo oportuno del paciente, evitar la diseminación de bacterias multirresistentes y como apoyo para los Programas de Vigilancia y Control de las INs. Aunque se han realizado estudios que incluyen caracterización molecular de cepas de *K. pneumoniae* en el HGM, los estudios más recientes de del 2001 y 2004. En la actualidad desconocemos los niveles de resistencia a los antimicrobianos y las bases moleculares de la resistencia antimicrobiana de esta bacteria en nuestro hospital, lo que genera riesgo de incremento en los niveles de resistencia y disminución en

la eficacia terapéutica. Este estudio aportará nuevo conocimiento sobre el problema de la resistencia antimicrobiana en cepas de *K. pneumoniae* aisladas en el HGM, lo que permitirá guiar al clínico en la selección de la terapia empírica inicial y sobre todo disminuiría costos en el tratamiento y atención hospitalaria de las INs y sus complicaciones. Asimismo, desconocemos si las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN en el HGM presentan variabilidad o predominancia clonal, la genotipificación de los aislamientos clínicos permitirá conocer la frecuencia y variación de las clonas lo que aportará conocimiento para los Programas de Vigilancia y Control de las INs.

7.0 HIPOTESIS

1. Si el uso previo de antibióticos de amplio espectro, la presencia de dispositivos invasivos, la estancia en una UCI, la hospitalización prolongada y/o la hospitalización previa son factores de riesgo conocidos para adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs; entonces, al identificar los factores de riesgo en los pacientes con IN por *K. pneumoniae* en el HGM, se observará que dichos factores de riesgo conferirán un riesgo al menos 3 veces mayor en los pacientes con IN causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en comparación con los aislamientos negativos para la producción de BLEEs.

2. Si en México existe un patrón de susceptibilidad antimicrobiana en las cepas de *K. pneumoniae* similar a lo reportado en América Latina, entonces las cepas aisladas de *K. pneumoniae* causantes de IN en el HGM mostrarán alta sensibilidad a carbapenemes y quinolonas, pero baja susceptibilidad (menor del 50%) a cefalosporinas de tercera generación así como a aminoglucósidos y aztreonam.

3. Si se determina la producción de BLEEs en los aislamientos de *K. pneumoniae* entonces se demostrará que la frecuencia de expresión de dichas enzimas será del 50% o mayor en dichos aislamientos.

4. Si las INs causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEEs no se deben a transmisión cruzada o a un brote; entonces los aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de IN presentarán variabilidad clonal.

8.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo para la adquisición de una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en el HGM.

8.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar los factores de riesgo para adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs.
2. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio con IN por *K. pneumoniae*.
3. Determinar la sensibilidad antimicrobiana de las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN.
4. Determinar la frecuencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEEs y no productoras de BLEEs.
5. Caracterizar los tipos de BLEEs en las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN.
6. Genotipificar los aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de IN para determinar su variabilidad clonal.

9. METODOLOGIA

9.1 Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio tipo Casos y Controles con base en la producción o no de BLEEs, para calcular la Razón de Momios y determinar los factores de riesgo relacionados con las INs causadas por *K. pneumoniae* multirresistente en el HGM.

Se realizó la recolección consecutiva de todas las muestras con aislamiento confirmado de *K. pneumoniae* en el Laboratorio de Bacteriología del HGM de

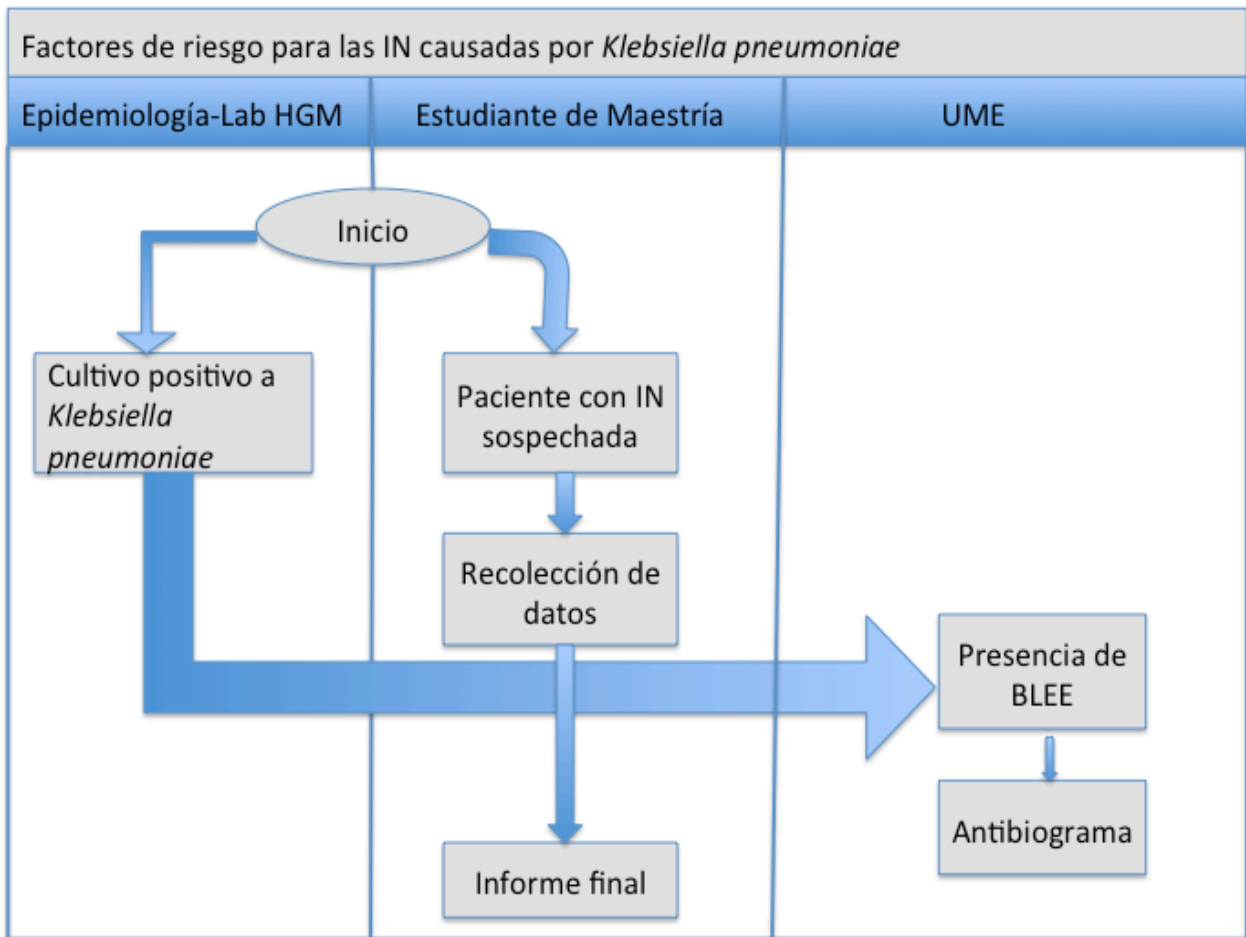
septiembre del 2012 a agosto del 2013. Con apoyo del Departamento de Epidemiología e Infectología del HGM se corroboró cuáles de éstos aislamientos se identificaron como causantes de IN, después de lo cual se procedió a la recolección de datos demográficos y clínicos mediante un cuestionario estructurado (anexo 2) a partir del expediente clínico y la hoja de recolección de datos de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). El cuestionario fue diseñado por la Dra. en C. María Dolores Alcántar Curiel y el alumno de Maestría Carlos Díaz Huerta enfocado a la identificación de factores de riesgo para IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs, con base en los antecedentes más relevantes de la literatura internacional. Con base en la producción o no de BLEEs, se determinaron los casos y los controles respectivamente. Se realizó la prueba de chi-cuadrada para las variables categóricas así como el cálculo de la Razón de Momios para la identificación de los factores de riesgo.

9.2 Esquema general de trabajo

1. El laboratorio de Bacteriología Clínica del HGM realizó la identificación de género y especie de *K. pneumoniae* aislada de cualquier tipo de muestra (hemocultivo, cultivo de secreciones, líquido cefalorraquídeo, etc.) solicitadas por los médicos tratantes de los diferentes servicios del HGM y notificada a un integrante del proyecto de investigación (Carlos Díaz Huerta).
2. Se confirmó la IN en el Departamento de Epidemiología y/o Infectología del HGM.
3. Se realizó la recolección de datos con base en un cuestionario estructurado (anexo 2) de acuerdo a la información del Expediente Clínico de cada paciente y la hoja de recolección de datos de la RHOVE o información otorgada por el Servicio de Epidemiología del HGM.
4. Posteriormente los aislamientos se trasladaron al LIMIC-UIME-UNAM, ubicado en el HGM, bajo los lineamientos de bioseguridad previamente descritos,³ donde se realizó la re-identificación de género y especie.

5. Patrón de susceptibilidad a antimicrobianos. La prueba de susceptibilidad se realizó por el método de difusión con disco (Kirby-Baüer). Se probaron 22 antibióticos mediante método automatizado Vitek 2, incluyendo: ampicilina (AMP), ampicilina-sulbactam (SAM), ticarcilina-clavulanato (TIM), amikacina (AMK), aztreonam (ATM), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO), cefotaxima (CTX), nitrofurantoína (NIT), cefepima (FEP), cefotetán (CTT), gentamicina (GEN), imipenem (IPM), meropenem (MEM), ertapenem (ETP), levofloxacino (LVX), ciprofloxacino (CIP), tobramicina (TOB), trimetoprim-sulfametoxazol (STX), ticarcilina-clavulanato (TIM), piperacilina-tazobactam (TZP), tigeciclina (TIGE), utilizando como control de calidad la cepa de *E. coli* ATCC25922, bajo las normas del CLSI/2013⁵².
6. Determinación de producción de BLEEs. La determinación de BLEEs se realizó por medio de la prueba de sinergia con doble disco (CLSI/2013)⁵². El tipo de BLEEs se determinó por amplificación del DNA bacteriano mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), utilizando iniciadores específicos para los genes: *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM} y *bla*_{CTX-M}.
7. Genotipificación de *K. pneumoniae*. La genotipificación de los diferentes aislamientos se realizó mediante PFGE. El DNA genómico se aisló de un cultivo de toda la noche para su digestión con la enzima de restricción *Xba*I. La electroforesis se llevó a cabo en el sistema CHEF-DRII marca BIO-RAD. Los geles se tiñeron con bromuro de etidio y se observaron bajo luz UV. El análisis de los patrones de bandas se realizó visualmente y se interpretó de acuerdo a los criterios sugeridos por Goering y Tenover, utilizados para definir la clonalidad y la relación epidemiológica.⁵⁴ Se identificaron los genes de las BLEEs tipo *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX}, *bla*_{TEM}.

Figura 2. Flujograma del esquema general de trabajo. Proceso de recolección de datos del paciente. Hubo un trabajo estrecho entre el Laboratorio de Bacteriología Clínica del HGM, el LIMIC-UIME-UNAM y los diferentes Servicios del HGM, incluyendo Epidemiología.



9.3 Población y tamaño de la muestra

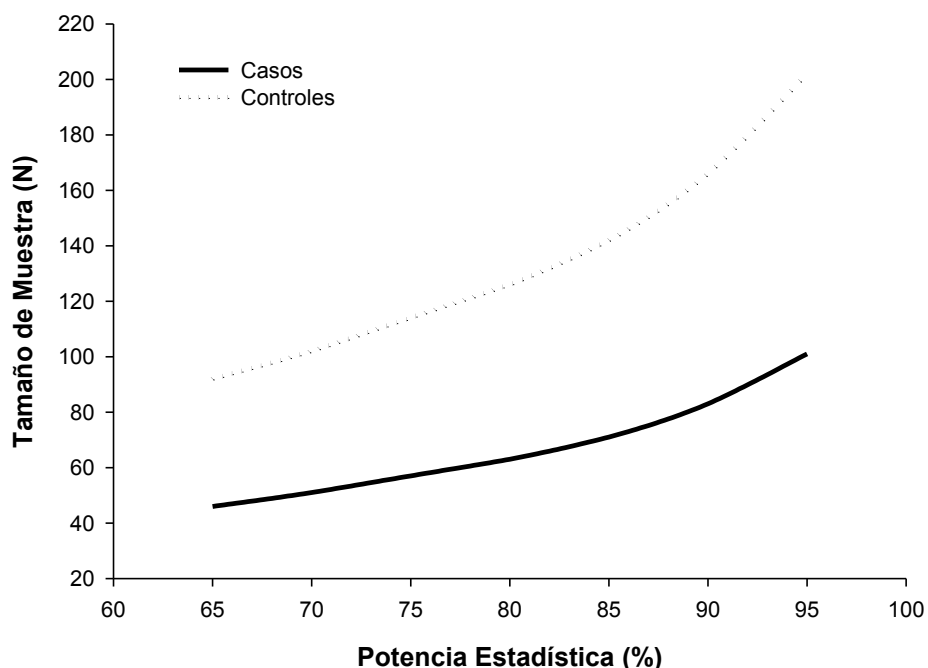
La población de estudio fueron todos los pacientes que ingresaron al HGM con riesgo de presentar una IN por *K. pneumoniae*. Para la muestra de este estudio, se tomaron todos los aislamientos consecutivos de *K. pneumoniae* causante de IN durante un año, es decir, el muestreo fue a conveniencia del investigador por factibilidad.

Los casos fueron todas las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN que en la prueba de sinergia con doble disco resultaron productoras de BLEEs. Las características clínico-epidemiológicas fueron comparadas con el grupo control, que fueron las cepas de *K. pneumoniae* identificadas como causantes de IN pero que resultaron negativas para la producción de BLEEs.

Estimando encontrar un número de INs causadas por *K. pneumoniae* similar a lo reportado en 2011 y 2012, (34-64 casos en un año), se calculó el tamaño de la muestra de dos formas, la primera de acuerdo a la tasa de incidencia de INs causadas por *K. pneumoniae* en el HGM (3.24 por cada 100 egresos), con un nivel de confianza del 95%, se determinó una n=18, con un nivel de confianza del 99% una n=87. Este cálculo del tamaño de la muestra no es útil para nuestro estudio, ya que por definición, en un estudio tipo casos y controles no se puede determinar incidencia, sin embargo, por la baja frecuencia del evento, con un número relativamente pequeño se puede tener una idea clara de la incidencia del evento en estudio.

Además se realizó el cálculo del tamaño de la muestra en función del poder estadístico mediante Software STATA, con una Razón de Momios (RM) esperada de 3.⁵³ Considerando una RM mayor o igual a 3, con obtener 60 casos y los respectivos controles (120) se consideró suficiente para un poder estadístico mínimo de 80%.

Figura 3. Tamaño de la muestra en función del poder estadístico. La RM esperada es de al menos 3.0. Se muestra una relación de casos-controles de 1:1.⁵³



Además se realizó el cálculo del tamaño de la muestra para estudios Casos y controles con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z\alpha^2 \sqrt{2p(1-p)} + ZB \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z α = nivel de confianza 95% (1.96)

ZB = poder (0.80)

p₁ = probabilidad de exposición en casos

p₂ = probabilidad de exposición en controles

p = (p₁+p₂)/2

De acuerdo a la frecuencia de exposición en los controles en 25%:

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2} \quad \text{Donde } w = \text{OR esperado} = 3$$

$$= \frac{3 \times 0.25}{(1-0.30) + 3 \times 0.25} = \frac{0.75}{0.7+0.75} = \frac{0.75}{1.45} = 0.51$$

Es decir, se estima que el 51 % de los casos presentan BLEEs (25% de los controles no presentan BLEEs).

Por lo tanto:

$$n = \frac{(Z\alpha (\sqrt{2p(1-p)}) + ZB (\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Para:

p₁ = 0.51

p₂ = 0.25

p = 0.38

Tomando en cuenta que el estudio se incluyeron diversas fuentes de aislamiento y prácticamente el total de pacientes del HGM, se estimó que el 50% o más de los

casos presentaran BLEE. Para el cálculo del tamaño de la muestra, se requiere el valor de probabilidad del evento en los controles (p2), por lo que para este estudio se estimó en 25%, es decir, menor o igual a la mitad de lo esperado en los casos. Por lo que aplicando la fórmula con dichos valores, se obtiene lo siguiente:

$$n = \frac{(1.96 \sqrt{2} \times 0.38 \times (1-0.38) + 0.84 \sqrt{2} \times 0.51 \times (1-0.51) + 0.25 \times (1-0.25)^2}{(0.51 - 0.25)^2} = 69$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

p1 = 0.51

p2 = 0.25

p = 0.38

Z α = 1.96

ZB = 0.80

Es decir, el tamaño de muestra requerido para el contraste de hipótesis es de 69, 35 casos y 35 controles, con un OR de 3.

9.4 Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación

Criterios de inclusión

1. Cepas viables de *K. pneumoniae* aisladas en el Laboratorio de Bacteriología del HGM.
2. Que la infección causada por la bacteria aislada se determinara como caso de infección nosocomial por el servicio de Infectología y/o Epidemiología del HGM, con base al diagnóstico de los médicos tratantes y con base en las definiciones de la NOM-045-SSA2-2005.
3. Contar con el expediente clínico del paciente y/o la hoja de recolección de datos de la RHOVE para llenar el cuestionario diseñado para este estudio (anexo 2).

Definición de Caso

1. Todos los casos de IN con aislamientos de cepas viables de *K. pneumoniae* productora de BLEEs,
2. En caso de identificar a un mismo paciente con una segunda IN por *Klebsiella pneumoniae*, ésta se agregó como otro caso, sólo si en la caracterización molecular se encontró que se trataba de una clona distinta.

Definición de control

1. Todos los casos de IN con aislamientos de cepas viables de *K. pneumoniae* no productoras de BLEEs.

Criterios de exclusión

1. INs causadas por otras especies de *Klebsiella*
2. Aislamientos consecutivos de *K. pneumoniae* de un mismo paciente, en este caso, se tomó el primer aislamiento.

Criterios de eliminación

1. Cepas no viables de *K. pneumoniae*
2. Imposibilidad para confirmar un caso como IN
3. No tener acceso al expediente clínico

9.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES
BLEE (+): CASOS BLEE (-): CONTROLES	Catéter venoso central Sonda urinaria Ventilación Mecánica Uso previo de antibióticos Cirugía Estancia prolongada Hospitalización previa Estancia en UCI Habitante de asilo

VARIABLES DEMOGRAFICAS	Edad Sexo
VARIABLES CLINICAS	Diabetes Cáncer Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal terminal Enfermedad renal crónica Insuficiencia hepática aguda/crónica Insuficiencia cardiaca aguda/crónica
VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS	Unidad o Servicio Fuente de aislamiento Fecha de aislamiento Tipo de infección nosocomial
VARIABLES CONFUSORAS	Fuente de aislamiento no estéril Presencia de otros dispositivos invasivos no mencionados en el expediente Expediente clínico

1. EDAD

Definición conceptual y operacional. Edad medida en años, sólo en los menores de un año se registró en meses.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

2. SEXO

Definición conceptual y operacional. Género.

Tipo de variable. Nominal dicotómica: Femenino o Masculino

3. INFECCION NOSOCOMIAL

Definición conceptual. Condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso.

Definición operacional: Basada en los criterios de la NOM-045-SSA2-2005 y corroborado por el servicio de Infectología o Epidemiología del HGM como caso de IN causado por *K. pneumoniae*.

Tipo de variable: Cualitativa nominal: Bacteremia primaria, bacteremia secundaria, neumonía, neumonía asociada a ventilador, infección de vías urinarias, infección de herida, infección de herida quirúrgica, peritonitis secundaria, neuroinfección.

4. SERVICIO HOSPITALARIO

Definición conceptual: Cada una de las áreas en que está dividido el hospital para la atención de los pacientes.

Definición operacional: Área del hospital donde se hizo el diagnóstico de IN corroborado por el servicio de Infectología o Epidemiología del HGM.

Tipo de variable: Cualitativa nominal: Hematología, Unidad de Terapia Intensiva Central, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Cirugía General, etc.

5. FECHA DE AISLAMIENTO

Definición conceptual y operacional. Fecha registrada en el primer aislamiento de *K. pneumoniae* emitido por el Laboratorio de Bacteriología del HGM.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

6. SITIO DE AISLAMIENTO

Definición conceptual y operacional. Sitio de donde se obtuvo la muestra de la cual se aisló *K. pneumoniae*.

Tipo de variable: Cualitativa Nominal: hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones bronquiales, cultivo de secreción de herida, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo.

7. DIABETES

Definición conceptual: Glucosa de ayuno mayor o igual 126mg/dl, HbA1c mayor o igual a 6.5% o glucosa al azar mayor o igual de 200mg/dl. Definición operacional: Registro del diagnóstico de Diabetes en el expediente clínico, ya sea como antecedente o glucosa mayor o igual a 200mg/dl en cualquier examen de laboratorio del expediente.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No.

8. CANCER

Definición conceptual y operacional. Registro del diagnóstico en el expediente clínico, cualquier neoplasia.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No.

9. INSUFICIENCIA HEPATICA

Definición conceptual. Paciente con factores de riesgo para hepatopatía aguda o crónica, con más de 7 puntos de acuerdo a la escala de Child-Pugh. Definición operacional. Registro del diagnóstico de insuficiencia hepática en el expediente clínico ya sea aguda o crónica.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No.

10. INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Definición conceptual: Enfermedad renal crónica estadio 5 de acuerdo a las guías KDOQI, Tasa de filtrado glomerular menor de 15ml/min calculado por MDRD ó mediante recolección de orina de 24hrs, tratamiento sustitutivo de la función renal. Definición Operacional. Registro del diagnóstico en el expediente clínico o tratamiento sustitutivo de la función renal.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No.

11. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Definición conceptual. Lesión renal aguda de acuerdo a las clasificaciones de AKIN o RIFLE. Definición operacional. Registro del diagnóstico en el expediente clínico o lesión renal aguda AKIN II o RIFLE F.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No.

12. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Definición conceptual. Patrón obstructivo mediante espirometría con FEV1 menor del 80%. definición operacional. Registro del diagnóstico en el expediente clínico.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No

13. INSUFICIENCIA CARDIACA

Definición conceptual. Paciente con factores de riesgo para insuficiencia cardiaca, que cumpla con los criterios de Framinghamy. Definición operacional. Registro del diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda o crónica en el expediente clínico.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No

14. ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Definición conceptual. De acuerdo a las guías KDOQI. Registro del diagnóstico en el expediente clínico, Filtrado glomerular entre 15-60ml/min de acuerdo a fórmula de MDRD o recolección de orina de 24hrs.

Tipo de variable. Nominal dicotómica. Si o No

15. USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS

Definición conceptual y operacional. Registro en el expediente clínico como uso de cualquier tipo de antibiótico en los 90 días previos al aislamiento de *K. pneumoniae* productora de BLEEs.

Tipo de variable: Nominal dicotómica: Si o No.

18. TIPO DE ANTIBIOTICOS UTILIZADOS PREVIAMENTE

Definición conceptual y operacional. Nombre genérico de los antibióticos utilizados por el paciente en los 90 días previos al primer aislamiento de *K. pneumoniae* productora de BLEEs.

Tipo de variable: Cualitativa Nominal: ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefalotina, cefepime, cefuroxima, amoxicilina, amikacina, gentamicina, claritromicina, azitromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, imipenem, meropenem, etcétera.

19. HOSPITALIZACION PREVIA

Definición conceptual y operacional. Antecedente de hospitalización en los 90 días previos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica: Si o No.

20. HABITANTE DE ASILO O ASISTENTE A HOSPITAL DE DIA

Definición conceptual y operacional. Antecedente de ser habitante de asilo o asistente a hospital de día en los 90 días previos, registrado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica: Si o No

21. DISPOSITIVOS INVASIVOS

Definición conceptual y operacional. Registro en expediente clínico sobre la presencia de cualquier dispositivo invasivo.

Tipo de variable. Cualitativa Nominal: catéter venoso central, catéter arterial, sonda urinaria, sonda endopleural, drenaje biliar, drenaje pericárdico, penrose, ventilación mecánica, hemodiálisis.

22. CIRUGIA

Definición conceptual y operacional. Registro de cirugía o procedimiento en quirófano durante la hospitalización antes del aislamiento de *K. pneumoniae*.

Tipo de variable: Nominal dicotómica: Si o No

25. ESTANCIA PROLONGADA

Definición conceptual y operacional. Estancia mayor de 5 días a partir de la fecha de ingreso.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

23. ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Definición conceptual y operacional. Estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos al menos 48 horas previo al aislamiento de *K. pneumoniae* o estancia en UCI durante el internamiento en el que se aisló dicha bacteria.

Tipo de variable: Nominal dicotómica. Si o No.

24. CLONA.

Definición conceptual: Se conoce como clona a los aislados que son indistinguibles uno de otro por prueba genotípica independiente de la fuente, localización y el tiempo lo cual infiere que tengan un origen común.

Definición operacional: Se realizó con base en las diferencias en los patrones de las bandas obtenidas mediante PFGE siguiendo las recomendaciones de Tenover y col.⁵³

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

25. BLEEs

Definición conceptual: Enzimas que confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona, ceftazidima, monobactámicos (aztreonam) y son inhibidas por el clavulanato.

Definición operacional: La presencia de BLEEs se determinó mediante la prueba de sinergia con doble disco.

Tipo de variable: Cualitativa nominal. Positivo o Negativo

10. RESULTADOS

De septiembre del 2012 a agosto del 2013 se revisaron 281 aislamientos de *K. pneumoniae* de muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el HGM. Se registraron 137 (48.7%) cepas causantes de IN; 120 (42.7%) cumplieron con los criterios de inclusión para su análisis.

La tasa de infecciones nosocomiales por *K. pneumoniae* en el HGM fue de 3.54 casos por cada 100 egresos en 2011 y de 3.43 casos por cada 100 egresos en 2013, con un incremento consecutivo en el número de casos totales, identificando 34 en 2011, 64 en 2012 y 88 en 2013 (periodo de enero-septiembre 2013).⁵⁵

10.1 Características clínicas y epidemiológicas de la muestra

a) Edad

El número de casos de IN por *K. pneumoniae* en mayores y menores de 17 años se estratificó por grupos (Gráfica 1). La media de edad fue de 49.5 años para el grupo de adultos y de 3 años para el grupo de menores de 17 años (Gráfica 1). La mayoría de los pacientes afectados en el grupo de menores de 17 años fueron los menores de 1 año.

Gráfica 1. Número de casos en mayores y menores de 17 años

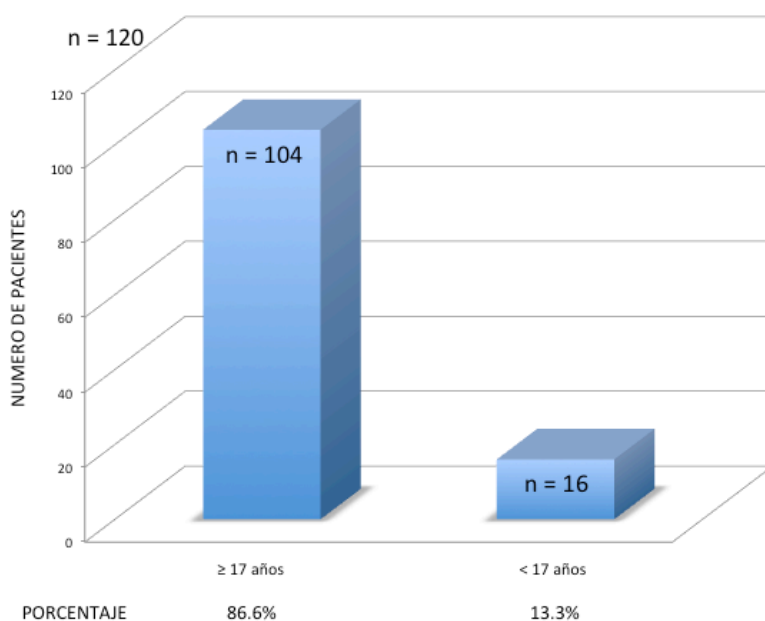


Tabla 5. Edad. Medidas de tendencia central

EDAD	Media	Moda	Mínima	Máxima
ADULTOS (n=104)	49.5	50	17	85
PEDTRIA (n=16)	3	1 mes	1 mes	16 años

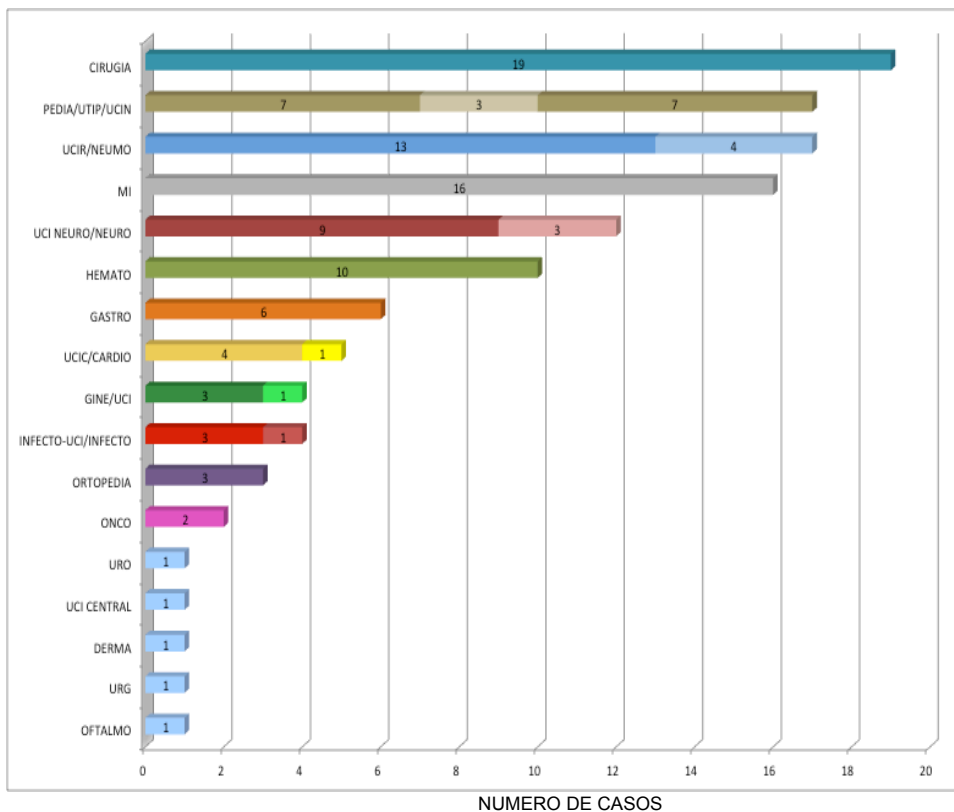
b) Género

El 52.5% de los pacientes con IN por *K. pneumoniae* fueron hombres y el 47.5% mujeres.

c) Servicios o Unidades con casos de IN por *K. pneumoniae*

Las INs por *K. pneumoniae* se presentaron en los siguientes servicios: Cirugía General: 19 (15.8%), Pediatría: 17 (14.1%), Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: 7 (5.8%), Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: 3 (2.5%), Servicios Pediátricos de Cuidados No Intensivos: 7 (5.8%); Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios y Neumología: 17 (14.1%), Medicina Interna: 16 (13.3%), Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos, Neurología y Neurocirugía: 12 (10%) y Hematología: 10 (8,3%) (Gráfica 2).

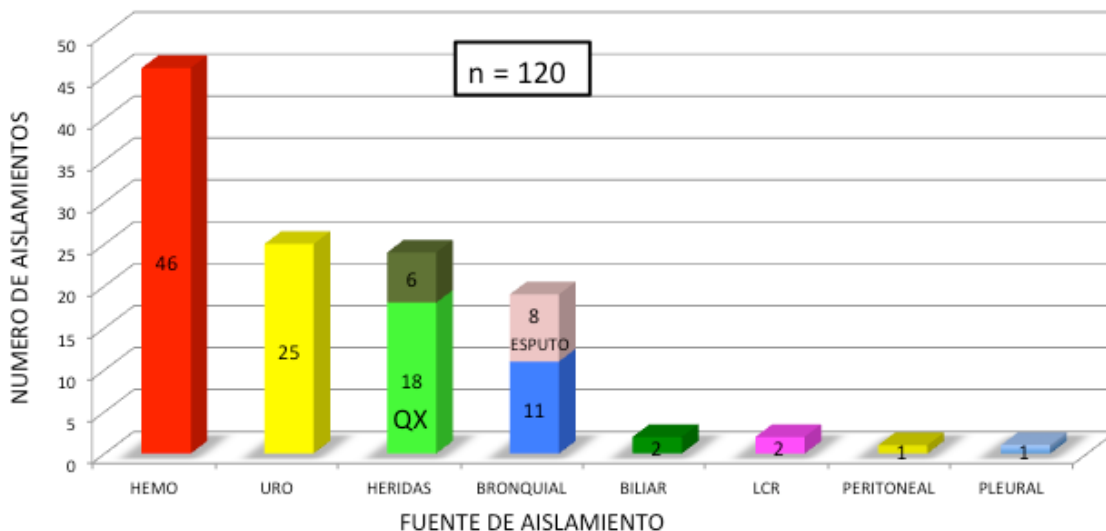
Gráfica 2. Número de casos de IN por *K. pneumoniae* por Servicio en el HGM



d) Fuentes de aislamiento

Las principales fuentes de aislamiento fueron: hemocultivo (38.3%), urocultivos (21%), lavados bronquiales (15.9%), heridas quirúrgicas (15%), heridas no quirúrgicas (5%) y otros líquidos corporales estériles (<2%) (Gráfica 3).

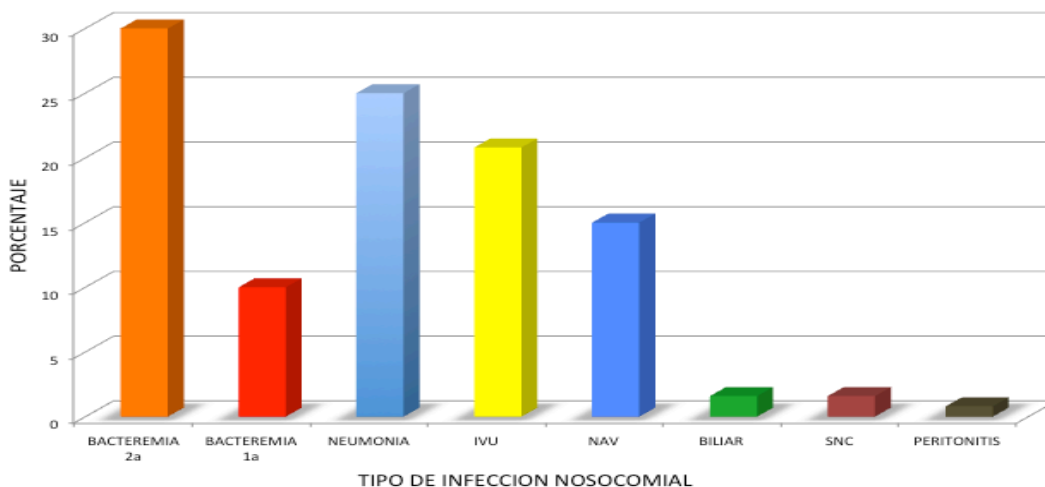
Gráfica 3. Fuentes de aislamiento de todos los casos de IN por *K. pneumoniae* en el HGM.



e) Tipos de Infecciones Nosocomiales

Los principales tipos de IN fueron bacteriemia secundaria (25%), neumonía (25%), infecciones de vías urinarias (20.8%) y neumonía asociada a ventilador (15%) (Gráfica 4).

Gráfica 4. Tipos de IN expresadas en porcentaje



En cuanto a la frecuencia de bacteriemia, se observó una mayor frecuencia de bacteriemia secundaria (75%) en comparación con la bacteriemia primaria (25%).

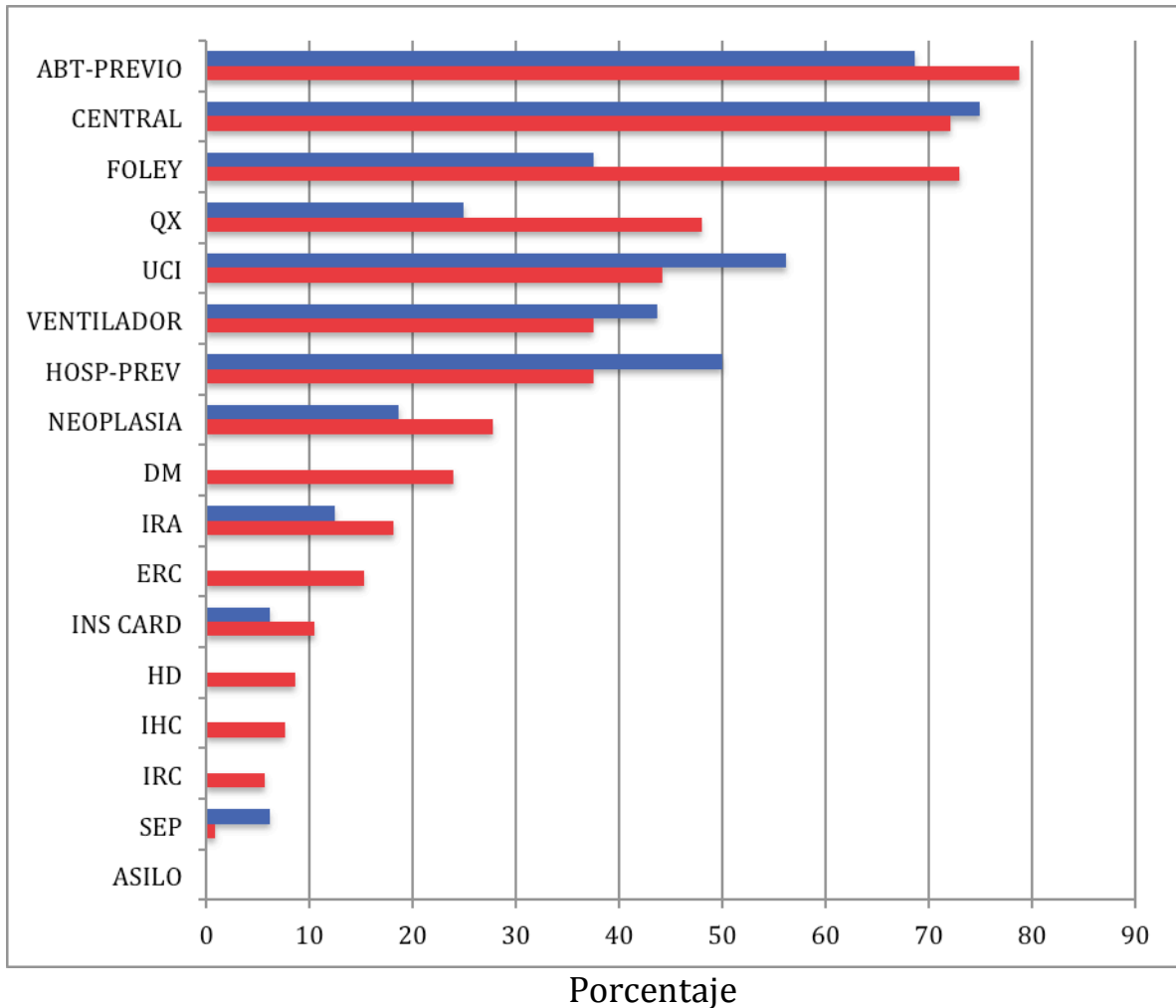
10.2 Factores de riesgo

a) Las frecuencias de los factores de riesgo analizados en la muestra se observan en la tabla 6.

TABLA 6. Frecuencias de los factores de riesgo, por edad.

FACTOR DE RIESGO	ADULTOS (≥ 17 AÑOS)	PEDIATRIA (<17 AÑOS)	GLOBAL
Uso previo de antibióticos	78.8%	68.7%	77.5%
> 5 días de estancia	81.7%	93.7%	76.6%
≥ 10 días de estancia	57.6%	81.2%	60.8%
Catéter venoso central	72.1%	75%	72.5%
Unidad de Cuidados Intensivos	44.2	56.2	50.2
Sonda urinaria	73%	37.5%	68.3%
Cirugía	48%	25%	45
Hospitalización reciente	37.5%	50%	39.1%
Ventilación mecánica	37.5	43.7	38.3%
Neoplasia	27.8	18.7	26.6%
Diabetes	24	0	20.8%
Insuficiencia renal aguda	18.2	12.5	17.5%
Hemodiálisis	8.6	0	7.5%
Insuficiencia cardíaca	10.5	6.2	10
Insuficiencia hepática	7.6	0	6.6
Insuficiencia renal crónica	5.7	0	5%
Sonda endopleural	0.9	6.2	1.6%
Asilo	0	0	0%

Gráfica 5. Frecuencia de los factores de riesgo expresadas en porcentaje en pacientes ≥ 17 (rojo) y < 17 años (azul).



b) El promedio (Media) de días de hospitalización previo al aislamiento de *K. pneumoniae* para adultos (≥ 17 años) fue de 19.9 días, mientras que para la población pediátrica (< 17 años) fue de 28.3 días.

c) El promedio de antibióticos utilizados previo al aislamiento de *K. pneumoniae* para los adultos (≥ 17 años) fue de 1.9 antibióticos, mientras que para la población pediátrica (< 17 años) fue de 1.6 antibióticos.

Tabla 7. Cálculo de la RM para los factores de riesgo, de acuerdo a la presencia de BLEEs en los aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN en adultos.

Variable	BLEE (+) n = 77	BLEE (-) n = 27	RM	IC 95%	p
Catéter venoso central	75	29	7.8	2.8-21.5	<0.001
UCI	46	58	5.5	1.7-17.6	0.002
Sonda urinaria	76	28	5.1	1.9-13.6	0.001
Ventilación Mecánica	39	65	3.8	1.2-12.4	0.01
Ceftriaxona	43	61	3.4	1.1-10.1	0.01
Estancia prolongada	78	26	2.2	0.86-5.8	0.09
Cirugía	50	54	2.2	0.91-5.6	0.07
Uso previo de antibióticos	82	22	1.8	0.69-5.1	0.21
Hospitalización previa	39	65	1	0.39-2.5	0.72

Tabla 8. Cálculo de la RM para otras variables clínicas, de acuerdo a la presencia de BLEEs en los aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN en adultos

Variable	BLEE (+) n = 77	BLEE (-) n = 27	RM	IC 95%	p
Metronidazol	87	17	6.8	0.85-54.1	0.03
Enfermedad renal crónica	88	16	6.2	0.78-50.1	0.051
Insuficiencia renal aguda	19	85	2	0.56-7.8	0.10
Neoplasia	75	29	1.1	0.42-3.08	0.07
Hemodiálisis	9	95	1	0.20-5.4	0.78
Insuficiencia cardíaca	93	11	0.77	0.18-2.1	0.69
Vancomicina	93	11	0.71	0.62-0.80	0.03
Insuficiencia renal terminal	98	6	0.68	0.11-3.9	0.67
Diabetes	25	79	0.6	0.25	1.8
Insuficiencia hepática	96	8	0.55	0.12-2.5	0.43
Cefalexina	102	2	0.24	0.17-0.34	0.06

Tabla 9. Cálculo de la RM para los factores de riesgo de acuerdo a la presencia de BLEEs en los aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN en Pediatría.

Variable	BLEE (+) n = 12	BLEE (-) n = 4	OR	IC 95%	p
Ventilación mecánica	7	9	4	1.5-10.6	<0.01
Uso previo de antibióticos	11	5	3	0.85-31.6	0.35
Estancia en UCI	9	7	2.4	1.2-4.6	0.04
Sonda Foley	6	10	2.1	0.16-27.1	0.33
Ceftriaxona	3	13	1.3	0.96-1.84	0.39
Estancia prolongada	2	14	1.2	0.93-1.5	0.55
Catéter venoso central	12	4	1	0.07-13.6	0.75
Hospitalización previa	8	8	1	0.10-9.6	0.71
Cirugía	4	12	1	0.07-13.64	0.72

10.3 Susceptibilidad antimicrobiana

Los perfiles de susceptibilidad estudiados en los 120 aislamientos de *K. pneumoniae* frente a 24 antibióticos analizados se presenta en la Tabla 10 y en la gráfica 6.

Tabla 10. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana en 120 aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN en el HGM.

ANTIBIOTICO	SENSIBLE (%)	RESISTENTE (%)	INTERMEDIA (%)
AMP	0	98.4	1.6
AMS	19.3	74	6.7
TIM	39.3	32	28.7
ATM	21.3	76.2	2.5
CFZ	18.2	81	0.8
CTT	94.3	4.3	1.4
CRO	21.2	78.8	0
CTX	23.1	76.9	0
CAZ	21.2	77.4	1.4
CXM	20.2	79.8	0
FEP	25.2	74	0.8
TZP	57.9	21.8	20.1
AMK	84.8	14.2	0.8
GEN	44	55	0.8
TOB	30.2	63.8	5.8
CIP	39.4	44.5	15.9
LVX	59.1	35.2	5.6
MXF	63.8	35.1	0.9
IMP	94.1	4.2	1.6
MEM	95.5	2.6	1.7
ETP	100	0	0
TGC	100	0	0
STX	23.5	76.4	0
NIT	18.7	43.7	37.5

Gráfica 6. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana en 120 aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN en el HGM

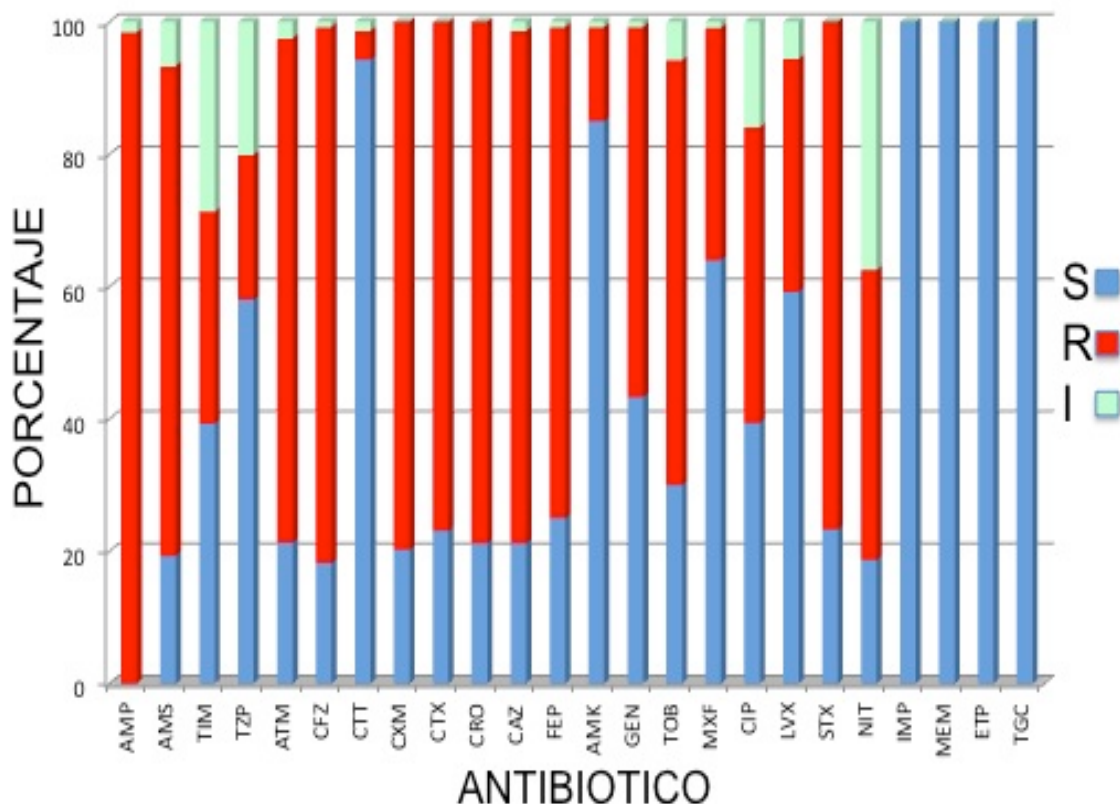
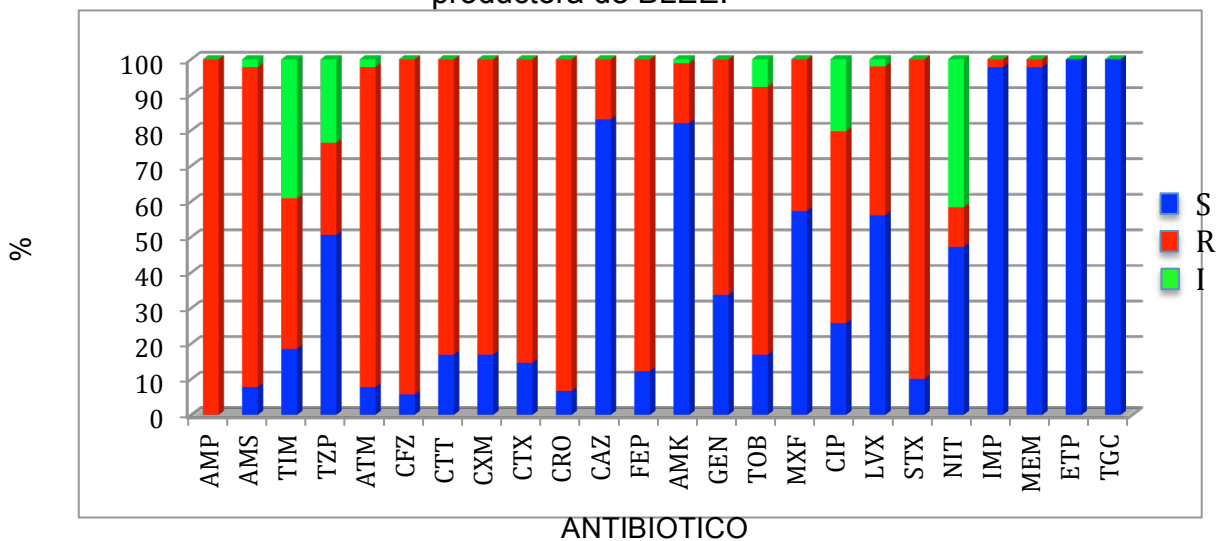


Tabla 11. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *K. pneumoniae* de acuerdo a la presencia de BLEE, expresado en porcentaje.

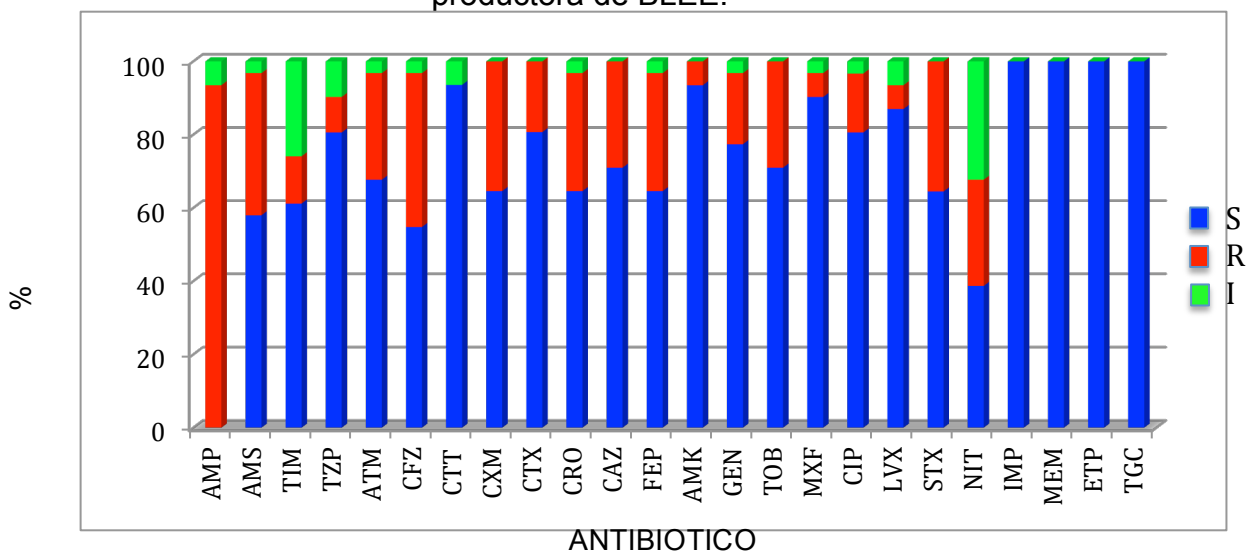
ANTIBIOTICO	S		R		I	
	BLEE(+)	BLEE(-)	BLEE(+)	BLEE(-)	BLEE(+)	BLEE(-)
AMP	0	0	100	93.5	0	6.5
AMS	7.8	58	90	38.8	2.2	3.2
TIM	18.5	61.2	42.4	12.9	39.1	25.9
ATM	7.8	67.7	90	29.1	2.2	3.2
CFZ	5.7	54.8	94.3	42	0	3.2
CTT	16.9	93.6	83.1	0	0	6.4
CRO	6.7	64.6	93.3	32.2	0	3.2
CTX	14.6	80.7	85.4	19.3	0	0
CAZ	83.1	71	16.9	29	0	0
CXM	16.9	64.6	83.1	35.4	0	0
FEP	12.3	64.6	87.7	32.2	0	3.2
TZP	50.6	80.6	25.9	9.7	23.5	9.7
AMK	82	93.5	16.9	6.5	0	0
GEN	33.7	77.4	66.3	19.4	0	3.2
TOB	16.9	71	75.3	29	7.8	0

CIP	25.8	80.6	54	16.1	20.2	3.3
LVX	56.1	87	41.9	6.5	2	6.5
MXF	57.3	90.3	42.7	6.5	0	3.2
IMP	97.8	100	2.2	0	0	0
MEM	97.8	100	2.2	0	0	0
ETP	100	100	0	0	0	0
TGC	100	100	0	0	0	0
STX	10.1	64.5	89.9	35.5	0	0
NIT	47.2	38.7	11.2	29	41.6	32.3

Gráfica 6a. Perfil de susceptibilidad de 89 aislamientos de *K. pneumoniae* productora de BLEE.



Gráfica 6b. Perfil de susceptibilidad de 31 aislamientos de *K. pneumoniae* NO productora de BLEE.



10.4 Producción de BLEEs

Se observó que el 74.1% de los aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de IN en el HGM fueron productoras de BLEEs, mientras que solo el 25.8% no las produjo.

10.5 Variabilidad clonal

De los 120 aislamientos analizados mediante PFGE, se identificaron 69 clonas diferentes (Figuras 4 y 5), siendo las más frecuentes la clona 41 (14 aislamientos), clona 15 (8 aislamientos), clonas 1 y 31 (5 aislamientos cada una), clonas 14 y 28 (4 aislamientos cada una) y las clonas 6, 11, 13 y 27 (3 aislamientos cada una). La clona 41 se identificó como endémica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos y Hematología, mientras que la clona 15 se identificó como endémica en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

En las figuras 4A y 4B se muestra el patrón electroforético de las 69 clonas de *K. pneumoniae* causante de IN en el HGM.

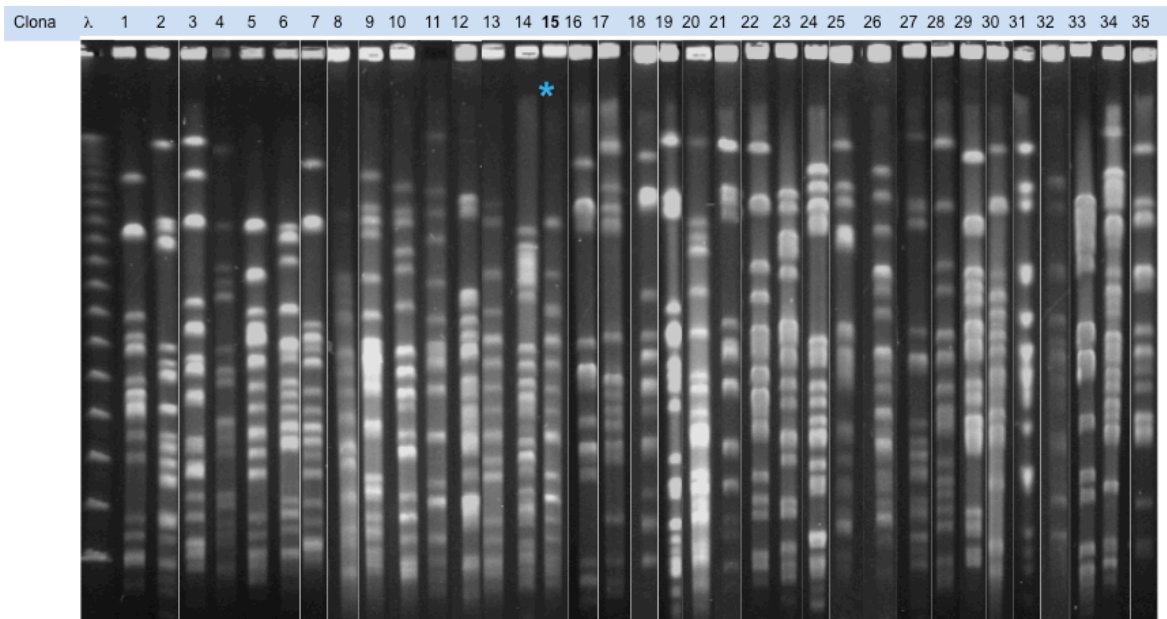


Figura 4A. Patrón electroforético de las clonas 1-35 de *K. pneumoniae* aisladas en el HGM de septiembre de 2012 a agosto de 2013. Carril 1 a 35: número de clona. λ : peso molecular.

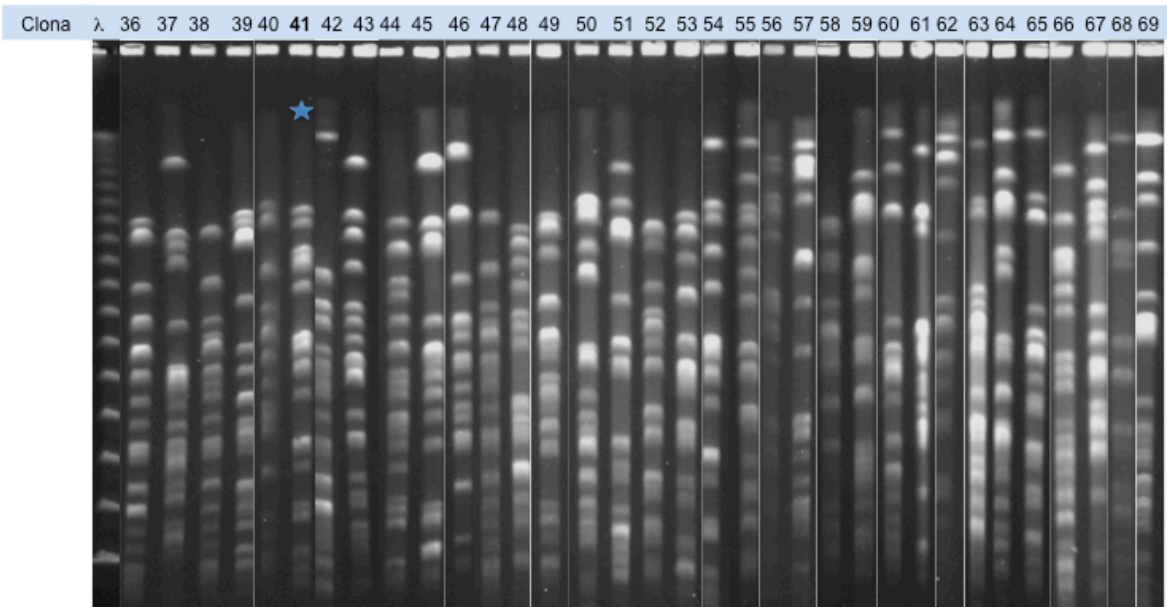
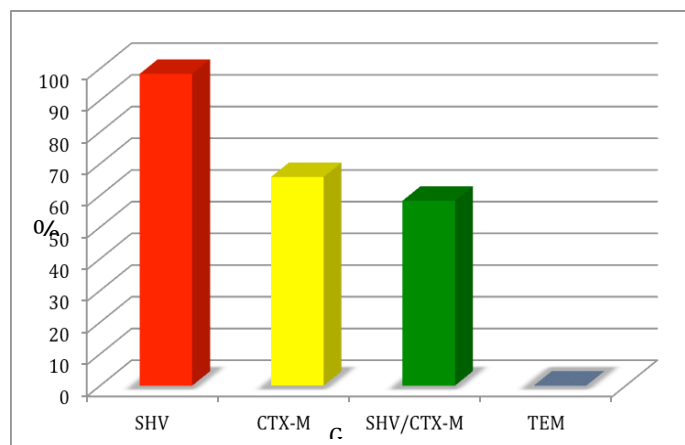


Figura 4B. Patrón electroforético de las clonas 36-69 de *K. pneumoniae* aisladas en el HGM de septiembre de 2012 a agosto de 2013. Carril 36-69: número de clona. λ: peso molecular.

10.6 Expresión de genes codificantes para BLEEs

La expresión de genes que codifican para BLEEs en los aislamientos de *K. pneumoniae* del HGM se muestra en la Gráfica 7. La presencia del gen *bla_{SHV}* se identificó en el 98.3% (93.2% en mayores de 17 años y 68.7% en menores de 17 años), el gen *bla_{CTX}* en el 65.8% (65.3% en mayores de 17 años y 68.7% en menores de 17 años) y ambos genes en el 58.3% de las cepas aisladas (60.5% de los mayores de 17 años y 43.7% en menores de 17 años), ningún aislamiento presentó el gen *bla_{TEM}*.

Gráfica 7. Detección de genes *bla_{SHV}*, *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}* en las aislamientos de *K. pneumoniae* del HGM.



En las figuras 5A, 5B y 5C, se observan los productos de amplificación por PCR de los genes *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M} y *bla*_{TEM}, en muestras representativas de los 120 aislamientos de *K. pneumoniae* en el HGM.

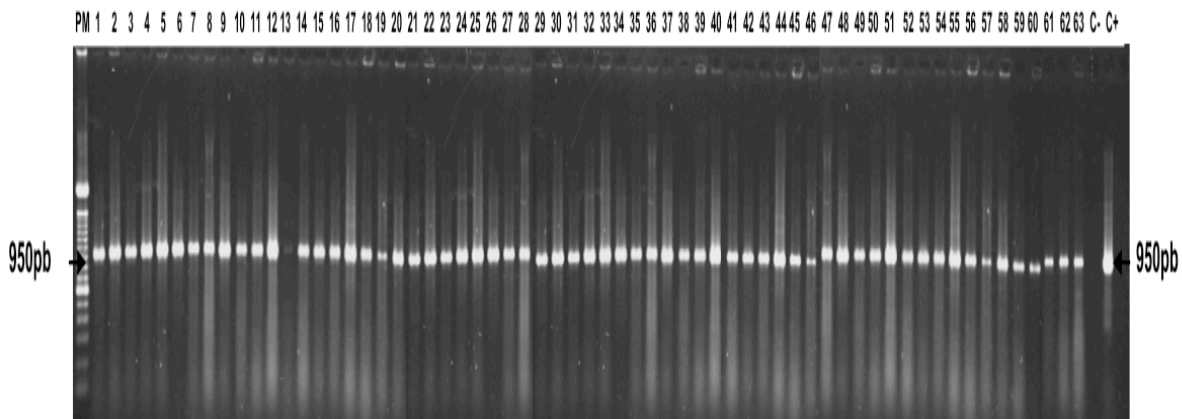


Figura 5A. Gel de agarosa al 1% en TBE 0.5X, productos de amplificación por PCR del gen *bla*_{SHV} en los aislamientos de *K. pneumoniae* del HGM. Se utilizó como control positivo la cepa de *K. pneumoniae* ATCC 700603 y como control negativo *E. coli* ATCC25922.

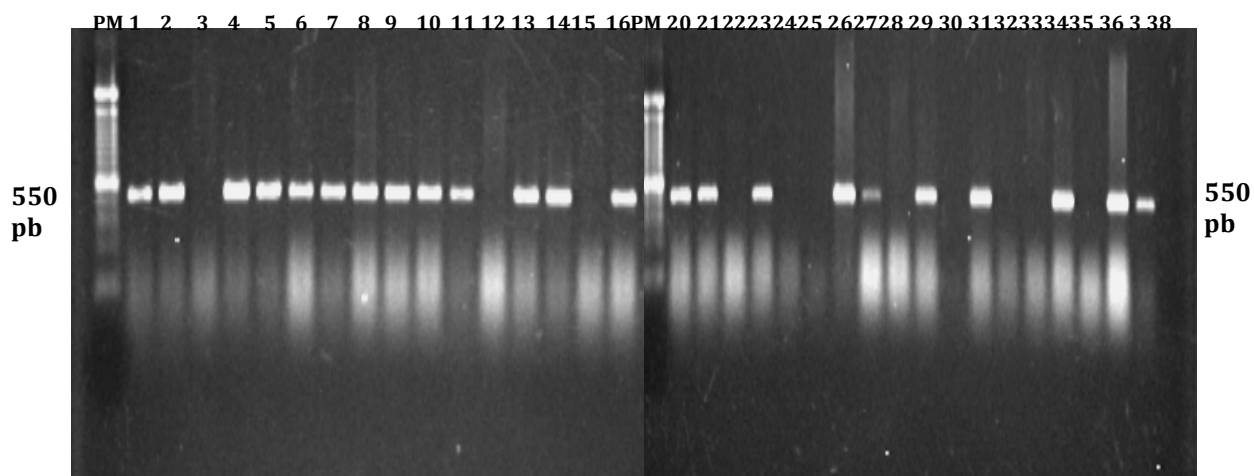


Figura 5B. Gel de agarosa al 1% en TBE 0.5X, productos de amplificación por PCR del gen *bla*_{CTX-M} de los aislamientos de *K. pneumoniae* en el HGM. Se utilizó como control positivo una cepa de *E. coli* productora de *bla*_{CTX-M15}

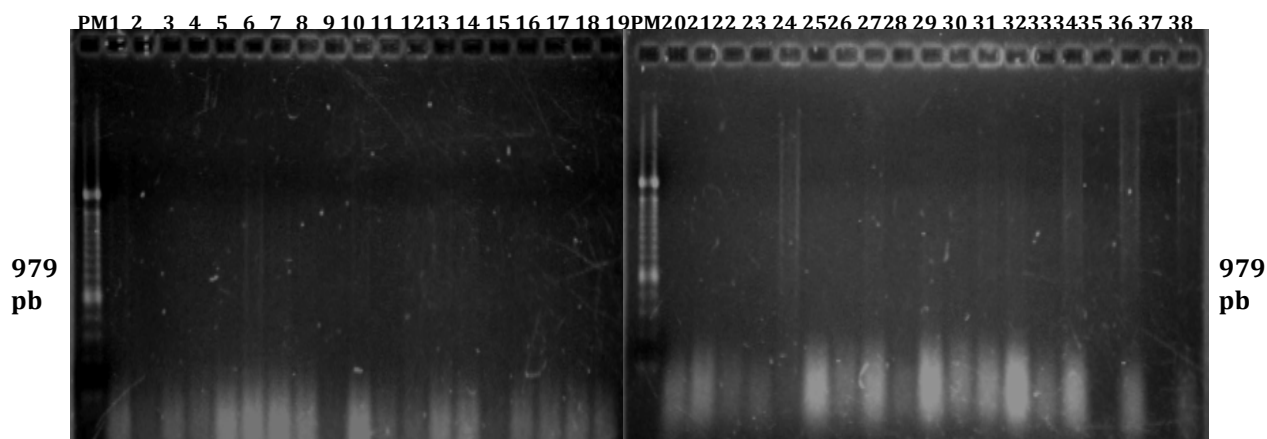


Figura 5C. Ningún aislamiento de *K. pneumoniae* del HGM portó el gen *bla*_{TEM}

11. DISCUSION

11.1 Aceptación o rechazo de la Hipótesis.

De acuerdo a los cuatro puntos planteados en la hipótesis y con base en los resultados obtenidos se puede determinar que:

1. Se acepta la hipótesis alterna, en relación a que el uso previo de antibióticos de amplio espectro (ceftriaxona), la presencia de dispositivos invasivos, la estancia en UCI y la hospitalización prolongada confirieron un riesgo significativo ($RM \geq 2$) para adquirir una infección por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en los pacientes mayores de 17 años hospitalizados en el HGM. Se identificó como principal factor de riesgo la presencia de catéter venoso central ($RM=7.85$). Así mismo, la ventilación mecánica, el uso previo de antibióticos y la estancia en UCI incrementaron el riesgo ($RM \geq 2$) de adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en los pacientes menores de 17 años hospitalizados en el HGM.

a) El uso de antibióticos es por sí mismo el factor más importante en relación a la resistencia antimicrobiana. En nuestro estudio, es probable que la RM obtenida se haya debido a la alta frecuencia del factor de riesgo tanto en los casos como en los controles. En los mayores de 17 años el 78.8% del total de casos tuvo el antecedente del uso de antibióticos, al igual que el 68.7% de los casos en los menores de 17 años. El antibiótico de amplio espectro identificado como factor de riesgo fue ceftriaxona, probablemente por la alta frecuencia de su utilización en el HGM.

b) Dispositivos invasivos. La presencia de catéter venoso central fue el que obtuvo una RM más alta (7.85), seguido de la sonda urinaria (5.12) y la ventilación mecánica en adultos. Cabe mencionar que la fuente de aislamiento más importante fueron los hemocultivos en relación a bacteriemia en ocasiones difícil de determinar si es primaria o secundaria. Es sabido que las bacterias capaces de alcanzar el torrente sanguíneo pueden poseer más mecanismos de virulencia. Por otra parte, esto sugiere acciones específicas en el HGM en relación al apego a las normas de procedimientos para el manejo de dispositivos invasivos, especialmente de catéter venoso central. En la población pediátrica, la ventilación

mecánica fue el factor de riesgo más importante, en concordancia con lo reportado en estudios previos nacionales e internacionales.

c) Estancia en UCI. Este factor de riesgo fue identificado tanto en la población adulta como pediátrica. La proporción de IN por Gram-negativos en UCIs representa hasta el 70% de las mismas.²

d) Hospitalización prolongada. En nuestro estudio observamos que el tiempo de hospitalización de los pacientes en los que se aisló *K. pneumoniae* fue muy prolongado, esto lo refleja el promedio de días previo al aislamiento de *K. pneumoniae* (19 días). A pesar de que el intervalo de confianza es muy amplio, la RM es >2 en el grupo de adultos. Este factor de riesgo se debe considerar en la población susceptible de una IN. Además es importante tomar en cuenta que las INs por *K. pneumoniae* en el HGM se presentan como infecciones oportunistas en pacientes con complicaciones de su padecimiento de base e inmunocompromiso.

e) Hospitalización previa. En nuestro estudio, el antecedente de una hospitalización previa (90 días) fue muy frecuente tanto en los casos como en los controles, por lo que posiblemente no se obtuvo significancia estadística. Aunque no se haya obtenido un OR >2 , este factor no debe ignorarse por su alta frecuencia, además de que se ha descrito como factor de riesgo para otros microorganismos multirresistentes. En nuestro estudio, se acepta la hipótesis nula en relación a lo planteado para este factor de riesgo.

f) Lesión renal aguda. Junto con otras insuficiencias orgánicas crónicas, se analizó de forma dirigida este factor de riesgo en nuestro estudio, obteniendo una RM de 2.96, aunque con un intervalo de confianza amplio (0.63-13.89). Esta falla orgánica, como marcador de gravedad y de deterioro de otras funciones orgánicas debe prevenirse y tomarse en cuenta como factor de riesgo para IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs. Ninguna insuficiencia orgánica crónica ni comorbilidades asociadas a inmunocompromiso como Diabetes o Neoplasias confirieron riesgo para IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs.

2. Se acepta la hipótesis alterna en relación al patrón de susceptibilidad. Cabe mencionar que se estableció como significativo para este estudio encontrar una resistencia > 50% a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como alta sensibilidad a carbapenemes; ya que se tomaron diferentes fuentes de aislamiento y se incluyeron muestras de todos los servicios del HGM, por lo que se esperaba una resistencia igual o menor a lo publicado en la región. En estudios sobre *K. pneumoniae* productora de BLEEs en relación a un sólo tipo de infección, o una población muy circunscrita, por ejemplo: sólo UCI de adultos o específicamente de Cuidados Intensivos Neonatales, la resistencia reportada había sido cercana al 70% para cefalosporinas de tercera generación. Por lo tanto, podemos decir que la resistencia de *K. pneumoniae* continúa incrementándose, especialmente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (>75%). Así mismo, existe incremento de la resistencia a quinolonas, especialmente ciprofloxacino (44.7%), incremento de la resistencia a aminoglucósidos (>55%), excepto amikacina (14.2%), para la cual los aislamientos de *K. pneumoniae* siguen siendo sensibles (85%). En relación a los carbapémicos, existe todavía una alta sensibilidad a los mismos (cercana al 100%), sin embargo, al final del estudio se identificaron 2 aislamientos resistentes a imipenem y meropenem. Ante la posibilidad de que estos sean los primeros aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes en el HGM, se sugiere la implementación de programas para el control del uso de estos antibióticos en este tipo de IN y por otra parte, la vigilancia de este tipo de aislamientos para evitar su diseminación dentro del hospital.

3. En relación a los mecanismos de resistencia, se acepta la hipótesis alterna, ya que el mecanismo de resistencia más importante, la producción de BLEEs, estuvo presente en la mayoría de las cepas de *K. pneumoniae* causantes de IN. Además de observar mayor resistencia de las cepas productoras de BLEEs en comparación con las no productoras de dichas enzimas.

4. Con respecto a la clonalidad entre los aislamientos de *K. pneumoniae*, se acepta la hipótesis alterna, ya que se encontró variabilidad clonal, esto es esperado, ya que el HGM es un hospital de especialidades, con múltiples

servicios. Sin embargo se determinó la persistencia de 2 clonas, una en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios y la otra en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos y Hematología, sin cumplir con la definición de brote. La información obtenida en este estudio sugiere que estas clonas son endémicas de dichos servicios.

Dentro de los objetivos secundarios, se determinó la identificación de genes de resistencia en las cepas aisladas de *K. pneumoniae* en el HGM. Se encontró una frecuencia muy alta de genes que codifican para BLEEs, sobretodo del tipo SHV y CTX-M, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura regional e internacional.

11.2 Aportaciones en relación a estudios previos

Nacionales	Aportaciones
Martínez Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcántar-Curiel D, Gayosso C, Daza C, Mijares C, Tinoco C, Santos JI. Outbreak of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by Multiresistant Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : High Impact Mortality. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> 2001; 22(11).	Estudio de brote (6 casos), estudio tipo casos y controles. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana. Mortalidad 66%. Los factores de riesgo identificados fueron presencia de catéter venoso central (OR=24), ventilación mecánica (OR=16), Solución IV (OR=14), uso de antibióticos (OR=14), nutrición parenteral (OR=5.2), RPM (OR=2.75), sobrepoblación y personal insuficiente.
González-Vértiz A, Alcántar-Curiel A, Cuauhtli M, Daza C, Gayosso C, Solache G, Horta C, Mejía F, Santos JI, Alpuche-Aranda C. Multiresistant Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Causing an Outbreak of Nosocomial Bloodstream Infection. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> 2001, 22(11).	Estudio de brote; bacteriemia causada por <i>K. pneumoniae</i> multirresistente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital General de México. Caracterización molecular de las cepas. Sin identificar factores de riesgo.
Alcántar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, et al. Nosocomial Bacteremia and Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> with	Prevalencia y caracterización molecular de <i>K. pneumoniae</i> productora de BLEEs causante de bacteriemia e infecciones urinarias en el Hospital General de Durango.

Plasmids Carrying Both SHV-5 and TLA-1 Genes. CID 2004:38.	Reporte de susceptibilidad antimicrobiana. La mayoría de los casos (49%) de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Sin identificación de factores de riesgo.
Pérez-González LF, Ruiz-González JM, Noyola DE. Nosocomial Bacteremia in Children: A 15-year experience at a General Hospital in Mexico. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2007 (28).	Descripción de incidencia y etiología de bacteriemia nosocomial en una población pediátrica en el Hospital Central de San Luis Potosí. Mayor número de casos identificados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. <i>K. pneumoniae</i> fue uno de los microorganismos más importantes. Mortalidad elevada (37.7%).
Internacionales	Aportaciones
Peleg YP, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med, 2010, 362:19.	Review. Tipos de infecciones, diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo, mecanismos de resistencia bacteriana.
Tuon FF, Paterson DL, Ko WC, Von GA, et al. Antibiotic therapy for <i>Klebsiella pneumoniae</i> bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. Clin Infect Dis; 2010, 39:31-7.	Evaluación de factores de riesgo y mortalidad en bacteriemia causada por <i>K. pneumoniae</i> productora de BLEEs en un Hospital de Brazil. Estudio casos (n=104) y controles (n=43) en relación a la producción o no de BLEEs. Se identificaron como factores de riesgo: catéter venoso central (OR=2.71), ventilación mecánica (OR=3.01). Mortalidad similar en ambos grupos.
Ruíz de Alegría C, et al. <i>Klebsiella pneumoniae</i> Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Spain: Microbiological and Clinical Features. J of Clin Microbiol. 2011.	Caracterización molecular de cepas de <i>K. pneumoniae</i> productora de BLEEs. Encontraron más frecuentemente enzimas tipo TEM y CTX-M-15. Tipos de infecciones más frecuentes: urinarias (50%), tracto respiratorio (32%), piel y tejidos blandos (19%), bacteriemia primaria (7%), Promedio de días de estancia previo a la infección: 24 (13-47).
Correa et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection. BMC Infectious Diseases 2013,13:80.	Casos (n=20) y controles (n=40). Identificación de factores de riesgo. Caracterización molecular de mecanismos de resistencia. Tiempo de permanencia de catéter venoso central se identificó como factor independiente.
Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al. National Surveillance Study on Carbapenem Non-Susceptible	Genotipificación y caracterización de mecanismos de resistencia de cepas resistentes y susceptibles a

<p><i>Klebsiella pneumoniae</i> in Taiwan: The Emergence and Rapid Dissemination of KPC-2 Carbapenemase. PlosOne. 2013, 8:7.</p>	<p>carbapenemes.</p>
<p>Díaz C, Alcántar-Curiel MD, Gayosso C, et al. Factores de riesgo para infecciones nosocomiales causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de β-lactamasas de espectro extendido en el Hospital General de Mexico. (El presente estudio)</p>	<p>Identificación de factores de riesgo, patrón actual de susceptibilidad antimicrobiana, genotipificación de cepas causantes de diversos tipos de IN en Unidades de Adultos y Pediatría causadas por <i>K. pneumoniae</i> en el HGM</p>

11.3. Limitaciones y sesgos

1. En primer lugar, existen limitaciones propias del tipo de estudio, ya que éste es un estudio descriptivo y retrospectivo. Además, los expedientes que fueron la fuente para la obtención de los datos, en ocasiones no contenían la información completa, no se especificaban los factores de riesgo de los pacientes, o registraban los dispositivos invasivos, incluso la información en cuanto al tratamiento antibiótico y su duración fue escasa.

2. Sesgo de población. En este tipo de estudios, siempre existe la posibilidad de no identificar todas las INs causadas por el agente en estudio, además, como se observa en los registros del HGM, en muchas INs no se logró el aislamiento de algún microorganismo. Por lo tanto, en este trabajo, se estudió en primer lugar el aislamiento objetivo, *K. pneumoniae* a partir de una fuente de importancia biológica. Los resultados muestran gran concordancia con lo reportado en la literatura nacional e internacional, por lo que a pesar de trabajar con una población grande (todos los servicios del HGM), el estudio cuenta con validez interna, aunque es posible que no tenga validez externa.

3. Sesgo de selección. Los resultados muestran que en el HGM las INs causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEEs, se presentan con mayor frecuencia en adultos que en población pediátrica. Este es debido a que la proporción de adultos atendidos en el HGM es 4 veces mayor a la proporción de pacientes pediátricos, sin embargo, *K. pneumoniae* sigue considerándose un agente importante causante de IN en los menores de 1 año. Cabe destacar que la

mayoría de las INs identificadas se presentó en servicios de hospitalización de cuidados “no intensivos” de adultos. Estos resultados se tenían considerados porque la mayoría de los servicios son de hospitalización. Además, debido a la demanda hospitalaria, en ocasiones se atienden pacientes graves (que requieren de una UCI) en otros tipos de unidades hospitalarias disponibles al momento. Cabe mencionar que de los pacientes que adquirieron IN en los diferentes servicios, no todos pertenecían a dicho servicio, es decir, por necesidades del HGM, en ocasiones pudo encontrarse un paciente de Nefrología en una cama de Otorrinolaringología recibiendo la atención pertinente, por ejemplo diálisis peritoneal.

Con respecto a los tipos de IN y las fuentes de aislamiento, el mayor número de aislamiento fueron de hemocultivos, codificados como bacteriemia (la mayoría secundaria), con identificación de otros tipos de infección frecuentemente asociadas a *K. pneumoniae* como las de heridas (la mayoría quirúrgicas), infecciones urinarias y de vías respiratorias.

A pesar de que en el presente estudio se analizaron casos de IN en diversos servicios y se incluyeron diversas fuentes de aislamiento, podemos concluir que la selección de la muestra fue adecuada ya que la definición de IN fue apegada a las normas nacionales e internacionales en la materia, existió concordancia con la literatura internacional y nacional en cuanto a los tipos más frecuentes de infección (bacteriemia, infecciones de heridas, infecciones urinarias y neumonía) causadas por *K. pneumoniae*, el perfil de susceptibilidad antimicrobiana fue similar a lo reportado recientemente en otros estudios, incluyendo la alta frecuencia de producción de BLEEs, además de que el análisis microbiológico molecular de las cepas aisladas fue congruente con lo reportado en otros estudios relacionados.

4. Sesgo de medición. A pesar de que encontramos un mayor número de IN por *K. pneumoniae* en el HGM con respecto a tasa de incidencia reportada en los años previos, es posible, que exista un número mayor de INs causadas por esta bacteria. Como es sabido en todo el mundo, existe una deficiencia por parte del personal relacionado con la atención directa del paciente para la identificación de

las INs. Creemos que si existiera una identificación sistemática de IN apegados estrictamente a las normas nacionales e internacionales, habría incluso un sobre-diagnóstico de las mismas, sin embargo podría ser mejor ante el escenario real del sub-diagnóstico. La identificación de una IN se basó principalmente en los datos clínicos y epidemiológicos, como lo muestra el reporte de IN del HGM en 2012, en el cual la mayoría de las infecciones no tuvo aislamiento de un agente causal. Una de las preguntas más difíciles de contestar que el equipo salud se plantea es, si la bacteria que se aisló es realmente el agente causal. Para esto no existe una prueba específica de todo o nada que nos dé un cien por ciento de certeza. En este estudio seguimos métodos estandarizados, sistemas automatizados y cultivos cuantitativos, además hubo apego a las normas nacionales e internacionales relacionados a la materia. Por lo tanto, con los datos epidemiológicos, y el respaldo de los estudios microbiológicos complementarios, podemos determinar que existió concordancia entre los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos en este estudio.

Debido a que en este estudio se incluyeron todos los servicios del HGM, desde el inicio, el estudio se planteó como Casos y Controles, esperando, que por la heterogeneidad de la muestra, existiera una relación de 1:1 para el análisis estadístico. Sin embargo, la frecuencia de aislamientos de *K. pneumoniae* productora de BLEEs fue mucho más alto a lo esperado, como se puede observar en la determinación de la RM, en donde los intervalos de confianza son muy amplios, en relación la necesidad de un número mayor de controles. La base de datos de este estudio, será de utilidad para estudios futuros como control histórico.

5. Sesgo de transferencia. En el presente estudio se eliminaron 17 cepas de 137 aislamientos de *K. pneumoniae* causante de IN, esto debido a que algunas de las cepas fueron aislamientos repetidos de un mismo paciente, las cepas no fueron viables o no se pudo recabar la información requerida para este estudio a partir de los expedientes clínicos. Esto representa un 12% de pérdidas y no se considera que estas pérdidas hayan afectado los resultados ni su interpretación.

6. Sesgo de Interpretación. Los factores de riesgo identificados en el HGM son concordantes con lo reportado en la literatura nacional e internacional. El perfil de susceptibilidad parece ir a favor de la resistencia antimicrobiana debido a la presión de selección por el uso de antibióticos de amplio espectro. El que las cepas aisladas de *K. pneumoniae* expresen en su mayoría BLEEs (74%) y que un porcentaje todavía mayor presenten genes que codifican para dichas enzimas (98% de *bla*_{SHV}), indica que éste mecanismo de resistencia considerado como el principal, es muy frecuente en los aislamientos de *K. pneumoniae* del HGM y que los aislamientos aún no productores de BLEEs cuentan con los genes capaces de producirlas ante la presión del ambiente (uso de antimicrobianos).

El patrón de susceptibilidad antimicrobiana es similar a otros reportados en América Latina y Norteamérica, sin embargo, es relevante la alta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La resistencia a quinolonas fue mayor a la esperada ya que en estudios previos en México se había reportado resistencia menor del 8% a ciprofloxacino. De manera relevante encontramos que se mantiene una alta sensibilidad a amikacina y sobre todo una susceptibilidad cercana al 100% para carbapenemes. Las cepas de *K. pneumoniae* que reportaron sensibilidad intermedia, son un grupo de bacterias con alta probabilidad de falla terapéutica ante el uso de dichos antibióticos.

La caracterización de las BLEEs de *K. pneumoniae* causante de IN reveló que el 98.3% de los aislamientos portan algún gen que codifica para la producción de BLEEs, aun cuando presentan susceptibilidad en los ensayos fenotípicos, lo que señala su capacidad potencial de producir BLEEs ante la presión selectiva por el uso de antibióticos.

La variabilidad clonal observada se explica porque el HGM es un Hospital de tercer nivel que cuenta con más de 30 servicios que trabajan de forma independiente unos de otros. Sin embargo, se demostró la persistencia de una clona en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios y otra en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos y Hematología, lo que sugiere un problema de endemia. Nuestros resultados indican que se deben intensificar las medidas para

promover el uso adecuado de antibióticos en el HGM y se debe reforzar toda la red de vigilancia y control de las INs.

A pesar de los sesgos y limitaciones de este estudio, la información obtenida es de gran utilidad, sobre todo para el HGM, ya que permitirá llevar a cabo acciones específicas para el control de IN, en especial en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos y Hematología.

11.4 Perspectivas

Este estudio da información actual sobre la diseminación de *K. pneumoniae* como causante de IN en los diferentes servicios del HGM, los factores de riesgo más importantes a nivel local, así como su perfil de susceptibilidad.

Los conocimientos epidemiológicos y microbiológicos en relación a la identificación de un caso de IN cobran mayor relevancia ante la decisión terapéutica. El tratamiento inicial de una IN es empírico, ya que el retraso en la administración de antibióticos incrementa la mortalidad hospitalaria.⁹ La identificación de los aislamientos en los laboratorios especializados y el reporte de estos resultados pueden tener un retraso de más de 72 horas, o incluso reportar ausencia de crecimiento de bacterias patógenas; por lo tanto el médico se enfrenta rutinariamente a la complejidad clínica (diagnóstica), epidemiológica, técnica, metodológica y microbiológica para determinar una IN, su agente causal y elegir el mejor antibiótico para tratarla.

Para disminuir el sobreuso de antibióticos de amplio espectro, se requiere de estudios epidemiológicos, microbiológicos y moleculares que determinen el valor predictivo real de cada uno de los factores de riesgo en relación a las bacterias multirresistentes.

Es de vital importancia conocer la susceptibilidad antimicrobiana local de los agentes causales más frecuentes de IN, para dirigir tratamientos antibióticos empíricos de mayor efectividad y reducir la probabilidad de resistencia asociada a

la exposición a antibióticos de amplio espectro. Además de apegarse a las guías nacionales e internacionales para la prevención y el tratamiento de IN.

Los resultados obtenidos indican que se deben continuar realizando estudios de epidemiología molecular para identificar la diseminación de bacterias causantes de IN, con alta resistencia a antibióticos de amplio espectro.

Se deben incrementar las medidas universales para evitar la contaminación de alimentos y la transmisión cruzada, así como una vigilancia en cuanto al uso de antibióticos de amplio espectro. Se sugiere reforzar la Red de Vigilancia Epidemiológica, agilizar los procedimientos para identificar una IN y comunicación inmediata al identificar el crecimiento de un agente patógeno.

Debido a que este estudio está inmerso en una línea de investigación, se realizará la secuenciación de las cepas con mayor relevancia clínica y microbiológica incluidas en este estudio. Además se realizarán otros estudios microbiológicos por ejemplo, determinar si los genes que codifican para las BLEEs se encuentran en el cromosoma de la bacteria o en plásmidos, entre otros.

13. CONCLUSIONES

1. Los pacientes que presentaron IN por *K pneumoniae* productora de BLEEs en el HGM fueron en su mayoría adultos hospitalizados en servicios de cuidados no intensivos.

2. Los factores de riesgo para adquirir una IN por *K. pneumoniae* productora de BLEEs en adultos fueron: presencia de catéter venoso central, estancia en UCI, sonda urinaria, ventilación mecánica, uso previo de ceftriaxona, estancia prolongada. En la población pediátrica se asoció la ventilación mecánica, el uso previo de antibióticos y la estancia en UCI.

3. Los principales tipos de IN fueron: bacteriemia (secundaria), infección de herida quirúrgica, infecciones de vías urinarias y respiratorias (neumonía).
4. El patrón de susceptibilidad de *K. pneumoniae* causante de IN mostró alta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, aminoglucósidos y quinolonas; y muy baja resistencia a carbapenemes. Existió un aparente incremento en la sensibilidad a amikacina con respecto a estudios previos.
5. El 70.4% de los aislados de *K. pneumoniae* fueron productores de BLEEs.
6. Se encontró variabilidad clonal con persistencia de una clona en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios y otra en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos y Hematología.
7. El 98.3% de las cepas aisladas porta al menos un gen que codifica para la producción de BLEEs, pero fenotípicamente no se expresan, sólo el 74.1%.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U. S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention.
2. Peleg AY, Hooper DC. Hospital Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:19, 1804-1813.
3. NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
4. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
5. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN anual update: antimicrobial-resistance pathogens associated with health care-associated infections: anual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers of Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.

6. Correa L, Valle Martino MD, Siqueira I, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. BMC Infectious Diseases 2013; 13:80, 1-8.
7. Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, et al. *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended spectrum B-lactamases in Spain: Microbiological and Clinical Features. J Clin Microbiology 2011, vol. 49 no. 3, 1134-1136.
8. Ponce de Leon S. Infecciones intrahospitalarias y calidad de la atención médica. Salud Pública Mex 1991;33:3-8.
9. Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013;369:840-51.
10. Alcántar-Curel MD, Tinoco JC, Gayosso C, et al. Nosocomial Bacteremia and Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Plasmids Carrying Both SHV-5 and TLA-1 Genes. CID 2004;38, 1067-1073.
11. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. J Antimicrob Chemother 2008;61:273-81.
12. Casink LB, Lautenbach E. Prevention and Treatment of Health Care-Acquired Infections. Med Clin N Am. 2008;92:295-313.
13. Wenzel RP, Pfaller MA, Infection control: the premier quality assessment program in the United States Hospitals. Am J Med 1991;91:27S-31S.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control. 1988;16:128-140.
15. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. Natl Vital Stat Rep 2008;56:1-120.
16. Chopra I, Schofield C, Everett M, et al. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. Lancet Infect Dis 2008;8:1355-9.
17. Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-Associated Infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2008 chapter 101.
18. Tikhomirov E. WHO Program for the control of hospital infections. Chemotherapy. 1987;6(3):148-51.
19. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. Emerg Infect Dis. 2001;7(2):174-7.

20. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002;140(4):432-8.
21. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139(6):821-7.
22. Pérez-González LF, Ruiz-González JM, Noyola DE. Nosocomial Bacteremia in Children: A 15-year experience at a General Hospital in Mexico. *Infect Control and Hosp Epidemiol*. 2007;(28):418-422.
23. Mandell: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. 2010, Chapter 218 Enterobacteriaceae.
24. Tuon FF, Kruger M, Terreri M, et al. *Klebsiella* Extended-Spectrum β -Lactamases bacteremia mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):594-598.
25. Tuon FF, Paterson DL, Ko WC, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis*;2003;39:31-7.
26. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* ssp as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*.1998;11:589-603.
27. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece- A review of the current evidence. *Eurosurveillance* 2008;13:1-3.
28. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Fifth De. Churchill Livingstone, 2000. U.S.A. Vol 2 pp 236-252.
29. Gold HS, Moellering RC. Drug therapy: antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med*. 1996;335:1445-1453.
30. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24:S19-45.
31. Sirot D. Extended spectrum plasmid mediated β -lactamases. *J Antimicrob. Chemoter*.1995;36:19-34.

32. C de Champs, D Sirot, C Chanal, et al. A 1998 survey of extended-spectrum β -lactamase in *Enterobacteriaceae* in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3177-3179.
33. Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1995;8(4): 557-584.
34. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and its Correlation with Molecular Structure. 1995;39(6): 1211-1233.
35. Bradford PA. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and detection of this Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4): 933-951.
36. Matthew M, Harris AM, MarsHall MJ, et al. The Use of Analytical Isoelectric Focusing for Detection and Identification of β -Lactamases. *J Gen Microbiol* 1975;88: 169-178.
37. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Funtional Classification Scheme for β -Lactamases and its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-1233.
38. Jacoby GA, Medeiros AA. More Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1697-1704.
39. Sheng-Kang Chiu, Tsu-Lan Wu, Yin-Ching Chuang. National Surveillance Study on Carbapenem Non- Susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: The Emergence and Rapid Dissemination of KPC-2 Carbapenemase. *PLOS ONE* 2013;8;7
40. Alcántar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, et al. Nosocomial Bacteremia and Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Plasmids Carrying Both SHV-5 and TLA-1 Genes. *Clin Infect Dis* 2004;38:1067-74.
41. Martínez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, et al. Outbreak of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by Multiresistant Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: High Impact Mortality. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2001;22(11):725-728.
42. González-Vertiz A, Alcántar-Curiel A, Cuauhtli M, et al. Multiresistant Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Causing an Outbreak of Nosocomial Bloodstream Infection. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2001,22(11):723-725.
43. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem hydrolyzing KPC-2 and

inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. Clin Infect Dis 2004; 39:55-60.

44. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis 2001;32 (2):S94-S103.

45. Jacoby GA. Extended spectrum beta-lactamases and other enzymes provided resistance to oximino-beta-lactams. Infect Dis Clin North Am 1997;11:875-87.

46. Informe del mes de diciembre de 2011 y acumulado del 01/01/11 al 31/12/11. Sistema automatizado de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Nosocomiales, Vigilancia Epidemiológica. Hospital General de México.

47. Programa de trabajo 2009-2014. Dirección General. Hospital General de México.

48. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok A, et al. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. J Infect Dev Ctries 2009;3(4):295-299.

49. Rossolini GM, Mantengoli E, Docquier JD, et al. Epidemiology of Infections caused by multiresistant Gram-negatives: ESBLs, MBLs, panresistant strains. New Microbiologica, 2007,30:332-339.

50. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In principles and practice of infectious diseases. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Fifth De. Churchill Livingstone, 2000. U.S.A. Vol 2 pp 236-252.

51. Levin BR, Lipsitch M, Bonhoeffer S. Population biology, evolution, and infectious disease: Convergence and Synthesis. Science.1999;283:806-809.

52. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 2011. Wayne, PA, USA.

53. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S, et al. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. Salud Publica Mex 2007;49:330-336.

54. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995;33:2233-2239.

55. Anuario Estadístico Actualizado hasta septiembre 2013. Sistema automatizado de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Nosocomiales, Vigilancia Epidemiológica. Hospital General de México.

15. ANEXOS

ANEXO 1

GLOSARIO

Antibiótico. Compuestos de bajo peso molecular producidos por microorganismos que matan o inhiben el desarrollo de otros microorganismos y pueden ser ingeridos o inyectados en el cuerpo humano.

Bactericida. Sustancia que destruye toda forma de vida bacteriana

Bacteriofago. Virus cuyo huésped es una bacteria.

Bacteriostático. Agente que estando presente impide la multiplicación de las bacterias.

β -lactamasa de espectro extendido. Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs), también llamadas de espectro ampliado (BLEA), son enzimas producidas por los bacilos Gram-negativos, fundamentalmente enterobacterias especialmente frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*-, aunque también producidas por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar, a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, además de las oximinocefalosporinas y al aztreonam

β -lactamasas. Enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antibióticos β -lactámicos.

β -lactámico. Antibióticos que tienen la capacidad de inhibir la síntesis de peptidoglicano de la pared celular de una bacteria.

Brote. El incremento de la tasa de una enfermedad específica en una área geográfica y en un tiempo determinado. El brote nosocomial es el brote epidémico que acontece sobre alguna infección nosocomial, y se debe a un agente infeccioso único.

Cápsula bacteriana. Está compuesta de polisacáridos, formando una densa estructura fibrosa sobre la superficie de la bacteria.

Cefalosporinas. Son antibióticos semisintéticos, de estructura β -lactámica, con actividad primariamente bactericida, de amplio espectro. Las cefalosporinas son producidas y secretadas por el hongo *Cephalosporium*. Son otro grupo de antibióticos que contienen un anillo β -lactámico y difieren de las penicilinas porque

en lugar del anillo tiazólico de cinco miembros poseen un anillo de dihidrotiacina de seis miembros.

Concentración Mínima Bactericida (CMB). Es la menor concentración de antibiótico capaz de provocar, no sólo la suspensión del crecimiento, sino la destrucción de la bacteria.

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Es la mínima cantidad de antibiótico capaz de impedir el crecimiento bacteriano. Se expresa en microgramos o unidades internacionales por mililitro de medio de cultivo (mcg o UI/ml).

Conjugación. Es el proceso de transferencia de información genética desde una célula donadora a otra receptora, promovido por determinados tipos de plásmidos, y que requiere contactos directos entre ambas, con intervención de estructuras superficiales especializadas y de funciones específicas

Endemia. Es la presentación de una enfermedad en cifras de frecuencia habituales.

Epidemia. Es la ocurrencia de casos de una enfermedad por encima de lo esperado, en el lugar y en el tiempo considerado.

Glicopéptidos. Antibióticos naturales, con actividad primariamente bactericida, de corto espectro.

Hemocultivo. Examen para determinar si microorganismos como bacterias, micobacterias u hongos están presentes en la sangre.

Infecciones Nosocomiales (NI). Son aquellas que aparecen después de 72 horas de estancia hospitalaria y que no están presentes ni en periodo de incubación cuando el paciente ingresa al hospital.

Inhibidores de β -lactamasa. Son antibióticos β -lactámicos de estructura más simple que la penicilina con un espectro antimicrobiano débil pero, con una afinidad hacia las β -lactamasas pero que al asociarse con antibióticos β -lactámicos (amoxicilina, ticarcilina, piperacilina ampicilina, cefoperazona) pueden vencer la resistencia bacteriana.

Macrolidos. Son antibióticos naturales y semisintéticos, de medio espectro. Son primariamente bacteriostáticos.

Patogénesis. Origen y desarrollo de una enfermedad.

Penicilinas. Son antibióticos naturales o semisintéticos de estructura β -lactámica,

con actividad bactericida, de corto, medio y amplio espectro.

Pili. Son proyecciones filamentosas no flagelares localizadas sobre la superficie de la célula bacteriana.

Plásmido. Molécula de DNA circular, extracromosómica, que a menudo lleva la información genética para la resistencia antimicrobiana y que se replica independientemente del cromosoma huésped.

Proteínas de unión a penicilinas (PBP). Proteínas que se unen a la penicilina y de esta forma evitan que dicha transpeptidasa pueda seguir catalizando la reacción de transpeptidación.

Quinolonas. Son quimioterapéuticos sintéticos, derivados de la quinoleína, de actividad primariamente bacteriostática, de espectro restringido a bacterias Gram-negativas. Las quinolonas más modernas contienen átomos de flúor, que les confiere un mayor espectro, incluyendo así, a bacterias Gram-negativas y Gram-positivas fallan ante *Strep. Saph* y *Pseudomonas*. Son compuestos químicos conocidos como fluoroquinolonas que contienen un átomo de fluor, las quinolonas más empleadas son ácido nalidixico, norfloxacin, ciprofloxacina entre otras .Las quinolonas se unen primeramente a DNA girasa que es una enzima esencial para la replicación de DNA, un evento que es seguido por la muerte rápida de la célula bacteriana. Las quinolonas presentan una actividad reducida antibacteriana en presencia de pH ácido y cationes divalentes (Mg^{2+} y Ca^{2+}).

Resistencia bacteriana. De acuerdo al CDC (Centro de Control de Enfermedades) de Estados Unidos, la resistencia bacteriana se da cuando un medicamento deja de inhibir el crecimiento o matar a un microorganismo.

Sideroforos. Son moléculas de hierro de bajo peso molecular que funcionan como agentes quelantes que son capaces de tomar hierro uniéndose a proteínas del huésped.

Sulfonamidas. Son antibióticos sintéticos, con actividad exclusivamente bacteriostática cuando actúan en forma aislada, pero que puede convertirse en bactericida al asociarse; poseen amplio espectro bacteriano.

Tetraciclinas. Son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro con un núcleo hidronaftaceno el cual tiene cuatro anillos fusionados.

Virulencia. Es el grado de patogenicidad de una bacteria.

ANEXO 2

13.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
 FOLIO _____
 SEXO _____ FEMENINO MASCULINO EDAD _____
 Servicio tratante _____

Fecha de aislamiento _____

Fuente _____

Sitio de la infección _____

Uso de antibióticos en los 90 días previos SI NO

Tipo de antibióticos utilizados previamente _____

Tipo de antibióticos utilizados para tratar la infección actual

Hospitalización previa (90 días previos) SI NO

Días de estancia hospitalaria previo al aislamiento de *K. pneumoniae*

Cirugía	SI	NO
Ventilación mecánica	SI	NO
Hemodiálisis en los 90 días previos	SI	NO
Estancia en UCI	SI	NO
Presencia de catéter central	SI	NO
Presencia de sonda urinaria	SI	NO
Habitante de asilo o asiste a hospital de día en los 90 días previos	SI	NO
Diabetes	SI	NO
Insuficiencia renal crónica	SI	NO
Insuficiencia cardíaca	SI	NO
Insuficiencia hepática	SI	NO
Insuficiencia renal aguda	SI	NO
Neoplasia.	SI	NO
Muerte	SI	NO

16. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto se aprobó por el Comité de Ética e Investigación del HGM con Clave de registro en la Entidad Académica: DI/12/201/03/069 y Número de acuerdo del Subcomité Académico de la UNAM: AA19-(CM/SCA/SO139/12).

Este estudio se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención ni modificación en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos establecidos por los médicos tratantes, en el marco de la NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las INs. El transporte de las muestras se realizó de acuerdo a las normas de bioseguridad, con apoyo de material por parte del Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, localizado en el HGM, donde se realizarán los estudios fenotípicos y moleculares de resistencia bajo los lineamientos descritos por los Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).