



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

“Estratificación de riesgo de resistencia a antimicrobianos en bacteriemias debido a enterobacterias, en pacientes hospitalizados en el 2017 en el Hospital Juárez de México”

“TESIS”
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
Flores Hernández José Alberto

ASESOR
Dra. Martínez Velázquez Mayte

Ciudad de México, Julio del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Martínez Velázquez Mayte
Medico adscrito al servicio de Infectología
Hospital Juárez de México

Dr. Jaime Mellado Abrego
Profesor Titular del Curso Universitario
Jefe de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Número de registro HJM 0536/18-R

A mis padres Rosa Martha y Miguel Ángel.

Les debo todo, porque sin ellos no hubiera alcanzado mi sueño.

A Adriana.

La mejor novia, amiga y compañera que me ha acompañado en este sueño.

A Camilo, Irving, Julio, Mauricio, Rubén y el sin ellas.

Por solventar y apoyarme en cada momento amargo de este duro camino.

A Arturo Rosales.

Aquel que me extendió la mano para levantarme cuando más lo necesitaba.

A Mayte Martínez, Claudia Vázquez, Jorge Cruz, Faustino Leyto y al Dr. José Manuel Conde.

Por enseñarme el maravilloso arte de la Medicina Interna.

A Ariadna, Hugo, Gabriel, Héctor, Franco, Miguel, Mextli, Betzabe, Gabriela, Ana, Pedro, Julio, Mario, Jahaziel, Ivett y el resto de compañeros...

Por sus preguntas, dudas y enseñanzas que me hicieron un mejor internista.

"Nuestro mayor miedo, no es que no encajemos... Nuestro mayor miedo es que tenemos una fuerza desmesurada. Es nuestra luz y no nuestra oscuridad lo que más nos asusta. Empequeñecerse no ayuda al mundo, no hay nadie inteligente de encogerse para que otros no se sientan inseguros a su alrededor. Todos deberíamos brillar como hacen los niños. No es cosa de unos pocos, sino de todos; y al dejar brillar nuestra propia luz, inconscientemente damos permiso a otros para hacer lo mismo. Al liberarnos de nuestro propio miedo, nuestra presencia libera automáticamente a otros..." Coach Carter.

INDICE

1. Introducción.....	5
2. Marco teórico.....	6
3. Justificación.....	13
4. Pregunta de investigación.....	14
5. Hipótesis.....	14
6. Objetivos.....	15
7. Metodología.....	16
8. Técnica, procedimientos y recolección de la información.....	17
9. Análisis e interpretación de resultados.....	19
10. Conclusiones.....	25
11. Recursos.....	27
12. Cronograma.....	28
13. Bibliografía.....	29

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones nosocomiales o infecciones intrahospitalarias son un problema de salud global que aumenta los costos de atención y facilita la generación selectiva de microorganismos multidrogoresistentes. Al existir un número enorme de especies patógenas, se ha propuesto estudiar un grupo específico que genera mayor resistencia y se encuentra en mayor proporción en los hospitales. Este grupo se ha denominado grupo ESKAPE por la primera letra de cada especie¹:

- La E proviene del *Enterococcus faecium*, cuya relevancia viene de la resistencia a la vancomicina.
- La S viene de *Staphylococcus aureus*, que es un microorganismo resistente a la meticilina. La oxacilina y la meticilina son penicilinas semisintéticas que son estables a la beta-lactamasa estafilocócica, gracias a la ubicación estratégica de ciertas cadenas laterales en la molécula. La resistencia a estos antibióticos, identifica resistencia cruzada a los betalactámicos.
- La K proviene de *Klebsiella*, cuya producción de betalactamasas de espectro extendido y de carbapenemasas genera una gran preocupación, pues la transmisión de resistencias puede hacerse a través de plásmidos entre distintas especies.
- La A proviene de *Acinetobacter baumannii*, cuya multirresistencia a antibióticos genera un reto en las recomendaciones internacionales de tratamiento.
- La P viene de *Pseudomonas aeruginosa*, cuya resistencia a carbapenems y a quinolonas genera gran preocupación en neumonías asociadas a ventilador con esta etiología.
- La E se refiere a las enterobacterias. En este grupo está la *Escherichia coli* y la *Morganella morganii* entre otros.

Considerando además el continuo incremento de la multidrogoresistencia debido a patógenos Gram negativos (MDRGN), demostrando resistencia en al menos tres diferentes clases de antimicrobiano, representa un alarmante problema a nivel mundial, como son Enterobacterias (en particular *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii* siendo las mayores amenazas en la práctica clínica. Debido a la resistencia a los más comunes antimicrobianos prescritos como régimen empírico (p.ej. cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos y aminoglucósidos), las bacterias MDRGN han estado asociadas con retraso en un adecuado tratamiento antimicrobiano, llevando a un significativo incremento en la mortalidad, junto con una prolongada duración de estancia hospitalaria y excesos en los costos sanitarios².

Por estas razones, la propagación de los patógenos MDRGN resulto en los últimos años en un círculo vicioso de una prescripción indiscriminada de antimicrobianos de amplio espectro (principalmente carbapenémicos) y una mayor selección de resistencia. A fin de limitar la prescripción de antimicrobianos y minimizar el desarrollo de resistencia, la estratificación de pacientes con riesgo de adquirir patógenos MDRGN es crucial, pero desafortunadamente sigue siendo un desafío en la práctica clínica.

MARCO TEÓRICO.

Generalidades de las enterobacterias.

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son microorganismos con forma de bastón, por lo general de 1-3 μm de largo y 0,5 μm de diámetro. Como en otras bacterias Gram negativas, su envoltura celular se caracteriza por una estructura multilaminar. La membrana interna (o citoplasmática) consiste en una doble capa de fosfolípidos que regula el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas. La capa siguiente, o capa externa, consiste en un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico que contiene una elevada concentración de proteínas. La membrana externa compleja consiste en otra doble capa de fosfolípidos que incluyen lipopolisacáridos (LPS) (en la parte más externa, son un importante factor de virulencia de estas bacterias), lipoproteínas (que están fijadas al peptidoglucano), proteínas porinas multiméricas (que facilitan el paso de diversas sustancias, incluidos los antibióticos betalactámicos) y otras proteínas de la membrana externa. Entre estas proteínas hay algunos organelos complejos que irradian hacia el exterior: los flagelos, estructuras que se utilizan para la locomoción y que provienen de una estructura basal localizada en la membrana interna, las fimbrias (o pili comunes), con importante función como adhesinas y los pili sexuales, estructuras presentes en las bacterias que contienen plásmidos conjugativos y que las bacterias utilizan para mediar la transferencia conjugativa de ADN del plásmido. El LPS tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central (core) y las cadenas laterales de oligosacárido de repetición. El lípido A, también conocido como endotoxina, es la parte biológicamente activa de la molécula que el huésped reconoce. El oligosacárido de repetición unido al LPS se conoce como antígeno O. Este antígeno es la base para la clasificación de los serogrupos. Junto con otros factores, la presencia del antígeno O media la resistencia bacteriana al efecto bactericida del suero normal, siendo capaces por tanto de sobrevivir más tiempo en sangre y causando infecciones hematógenas, diseminadas y más graves³.

Mecanismo de acción Betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto los micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplásmica y esta compuesta principalmente por una proteína llamada peptidoglucano. En las bacterias Gram positivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias Gram negativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglucano. Las bacterias ácido alcohol resistente tienen una pared similar a la de los microorganismos Gram positivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos (fig. 1).

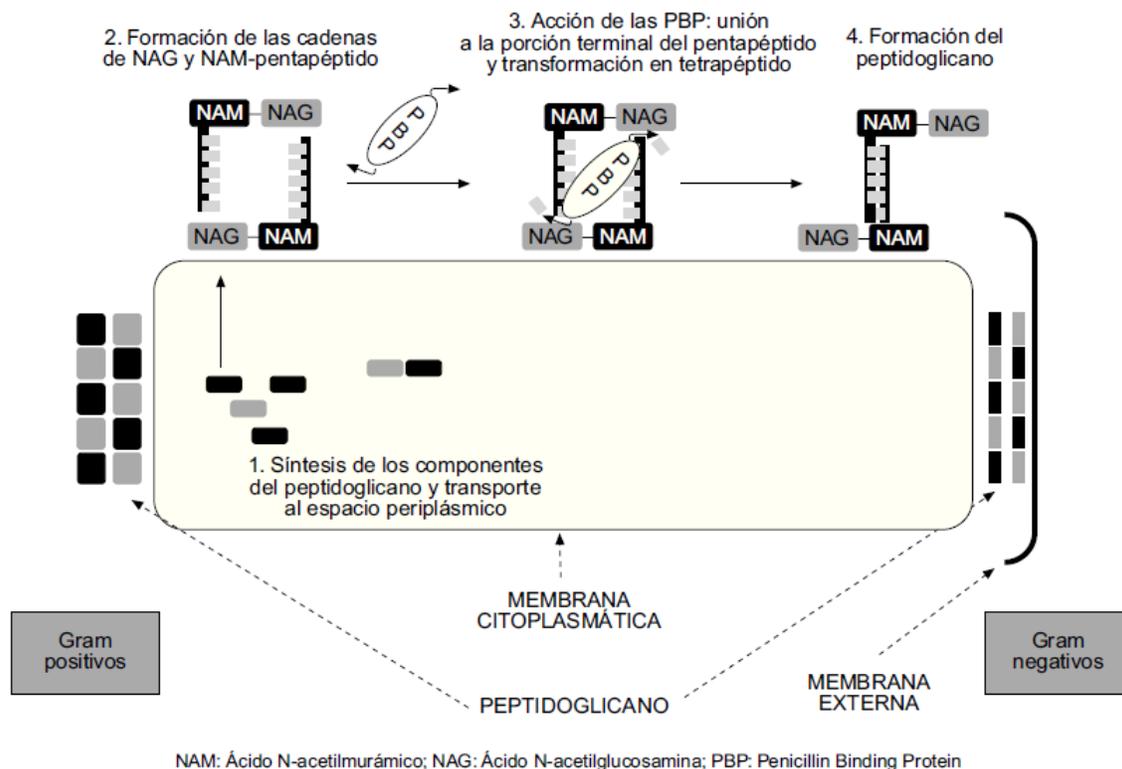
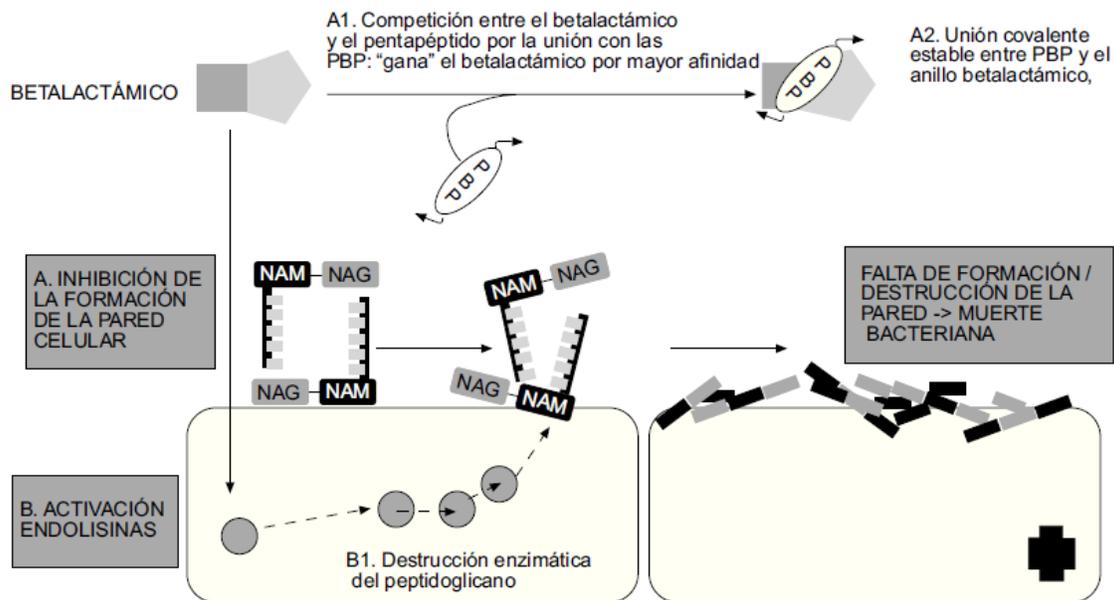


Figura 1. Etapas de formación de la pared celular¹³.

El esqueleto del peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. A su vez, el ácido murámico fija cadenas de tetrapeptidos que se unen entre sí y forman una malla. Los diferentes componentes del peptidoglicano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplásmica al espacio que hay entre esta y la pared celular (espacio periplásmico), donde se van ensamblando hasta formar la estructura previamente descrita (fig. 1). La última fase de la síntesis de la pared bacteriana consiste en la formación de los tetrapeptidos a partir de los pentapeptidos (mediante la pérdida de uno de los aminoácidos terminales), para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas. El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular (fig. 6). Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (*penicillin binding protein* 'proteína ligada a la penicilina'). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se encuentre en fase de multiplicación, ya que este es el momento en que se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos presentan actividad reducida en situaciones clínicas en las que hay gran parte de la población bacteriana en estado estacionario, como por ejemplo los abscesos¹³.



NAM: Ácido N-acetilmurámico; NAG: Ácido N-acetilglucosamina; PBP: Penicillin Binding Protein

Figura 2. Mecanismo de acción de los betalactámicos¹³.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los betalactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente¹³.

Mecanismo de resistencias de las enterobacterias y otros Gram negativos.

El mecanismo más común de resistencia entre las bacterias Gram negativas está representada por la producción de Beta-lactamasas, las cuales son enzimas hidrolíticas capaces de destruir el anillo beta-lactámico y así inactivar diferentes clases de Beta-lactámicos. La enzima más común en la práctica clínica son las beta-lactamasas//espectro-extendido (BLEE), las cuales pertenecen a la clase A y están principalmente expresadas por Enterobacterias. El consecuente abuso de carbapenémicos, que representa la primera elección opción para infecciones por ESBL, lleva a un progresivo incremento de patógenos resistentes a carbapenémicos, el cual representa hoy en día un problema preocupante debido a la escases de opciones terapéuticas. Diferentes clases de enzimas son capaces de conferir resistencia a carbapenémicos^{4,5}.

Las enzimas clase B, llamadas metalo-Beta-lactamasas (MBLs), son expresadas tanto por bacterias entéricas y *P. aeruginosa* y confieren resistencia a todos los beta-lactámicos con excepción de aztreonam. Estas enzimas son usualmente codificadas por genes y frecuentemente están

asociadas con la expresión de genes adicionales que albergan resistencia a otras clases de antimicrobianos, tales como fluoroquinolonas y aminoglucósidos, por lo tanto, se estrecha el espectro de opciones terapéuticas. Las Oxacilinasas (OXAs) pertenecen a la clase D del grupo de las Beta-lactamasas y son principalmente expresada en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*⁶.

Epidemiología de las enterobacterias y bacterias Gram negativas emergentes.

La carga de resistencia antimicrobiana entre los patógenos Gram negativos tiene un incremento alarmante a nivel mundial en la última década, incluso con una amplia variabilidad entre diferentes países. El centro de prevención y control de enfermedades (CDC) reporto que, en los Estados Unidos en 2013 en infecciones asociadas a los cuidados de la salud, las enzimas ESBL se expresaron en 23% de los casos en *K. pneumoniae* y en 14% de casos en *Escherichia coli*, con un gasto económico significativo. Información similar ha sido reportada para *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, el cual ha sido clasificado como multidrogoresistente (MDR), en un respectivo 13% y 63% de los casos. En Europa, la distribución de la resistencia antimicrobiana está ampliamente comprometida, pero el reporte anual de la Red de trabajo europea para la supervivencia y resistencia antimicrobiana demostró un generalizado y alarmante incremento de la resistencia antimicrobiana en los últimos años, particularmente en las regiones del sur⁷.

Tabla 1. Epidemiología de las bacterias Gram negativas emergentes en los USA y Europa.

Patógeno resistente	USA (%)	North-Centre de Europa (%)	Italia-Grecia (%)
ESBL <i>E. coli</i>	14	5-25	10-50
ESBL <i>K. pneumoniae</i>	23	1-25	>50
CRE-KPC	11	1-5	25-50
MDR <i>P. aeruginosa</i>	13	1-25	25-50
MDR <i>A. baumannii</i>	63	1-10	>50

Tomado CDC threat report 2013; ECDC Europa antimicrobial resistance europe 2014.

En México lo más cercano a esas investigaciones mencionadas es un estudio nacional realizado por la Secretaría de Salud en el 2011. En ese estudio se identificó en 914 infecciones que el principal microorganismo aislado fue el *Enterobacter spp.* (38 %), seguido por el *Staphylococcus aureus* (13 %), *Pseudomonas spp.* (13 %), *Staphylococcus coagulasa* negativos (8 %), *Acinetobacter spp.* (7 %), *Enterococcus spp.* (6 %) y *Candida spp.* (5 %), lo que mostró una biota muy diferente a lo reportado a nivel internacional, motivo por el cual surgió la necesidad de identificar los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)⁸.

Como se puede apreciar en la Fig. 1, tras una la recolección de reportes de hemocultivos en un periodo de 1 año (enero 2017 a diciembre 2017) en el Hospital Juárez de México, el mayor número de patógenos Gram negativos identificados tienen una distribución similar a los reportes realizados en 2011 por la Secretaria de Salud con una mayor prevalencia a enterobacterias.

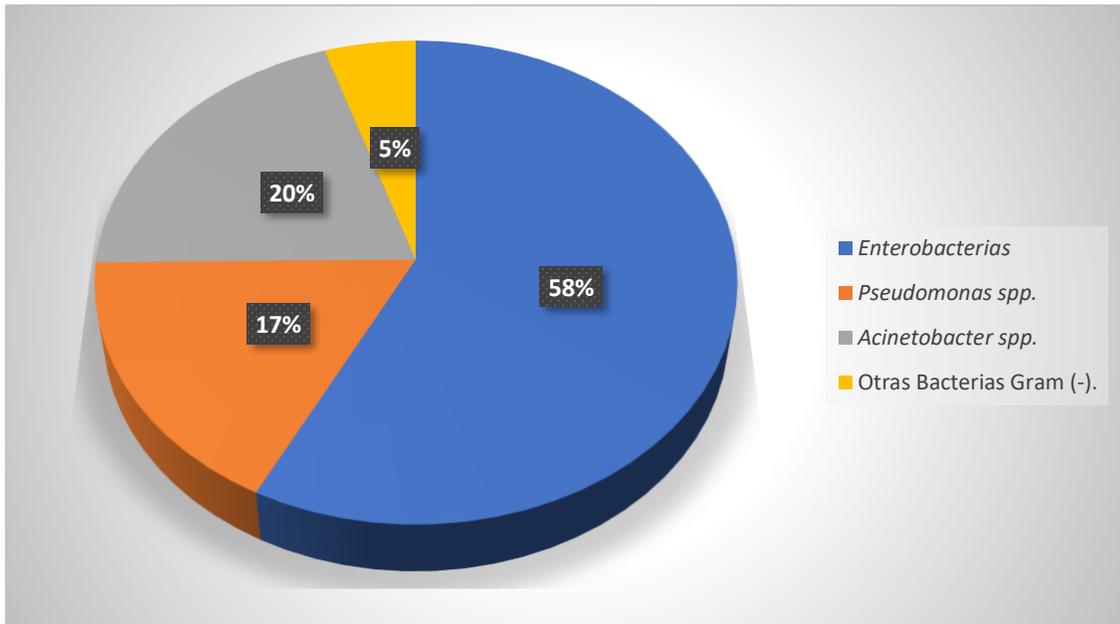


Fig. 1 Representación esquemática de la distribución de bacterias Gram Negativas, detectadas mediante hemocultivos en 2017, Hospital Juárez de México.

Factores de riesgo para infecciones MDRGN emergentes.

Patógenos MDRGN emergentes están relacionados tanto con factores de riesgo individual y los antecedentes epidemiológicos locales, incluyendo la comunidad, instalaciones de cuidado a largo plazo o el marco hospitalario. Mientras las enterobacterias ESBL se encuentran en la comunidad y el ambiente hospitalario, las enterobacterias productoras de carbapenemasas (CRE), MDR *P. aeruginosa*, y MDR *A. baumannii* aún se encuentran principalmente en pacientes hospitalizados y se recuperan en centros médicos.

Un estado de hospitalización prolongada (encamado), presencia de dispositivos invasivos permanentes, hospitalización reciente, o contacto con centros médicos y antibioterapia reciente podría representar el más importante factor de riesgo para desarrollar infecciones MDRGN emergentes. El desarrollo de colonización adquirida en la comunidad o infección con organismos productores de ESBL no es usual e incluye algunos factores de riesgo (Tabla 2). El tracto gastrointestinal podría constituir el principal reservorio para Enterobacterias EBSL⁹.

Características basales	Historial epidemiológico	Antibioticoterapia reciente (<3 meses)	Colonización previa	Dispositivos permanentes
-Edad >70 años -Diabetes mellitus -IVU's recurrentes u obstructivas. -Uso de corticoesteroides. -Inmunosupresión -Trauma -Malignidad -Trasplante de órgano -EPOC. -Neutropenia. -Cirugía reciente.	-Admisión previa hospitalaria (en el último año). -Estancia prolongada. -Referido de otra estancia hospitalaria. -Actual o previa estancia en UCI. -Brote epidemiológico local. -Viaje a un área endémica.	-Aminopenicilinas. -Cefalosporinas. -Fluoroquinolonas. -Carbapenémicos. -Aminoglucósidos.	-Colonización intestinal con ESBL. -Colonización intestinal con CRE. -Colonización con MRSA. -Colonización con <i>Acinetobacter</i> . -Colonización endotraqueal con <i>P. aeruginosa</i> .	-Sonda transuretral. -Gastrostomía o yeyunostomía. -Sonda nasogástrica. -Catéter venoso central. -Ventilación Mecánica. -Hemodiálisis.

Tabla 2. Factores de riesgo para patógenos MDR.⁹ (E.P.O.C.: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; ESBL: Beta-lactamasas de espectro extendido; CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenemasas.)

Dos estudios previos de casos-controles desarrollaron scores predictivos para productores de ESBL al ingreso al hospital (adquirida en la comunidad).

Score Tumbarello¹¹.

Tumbarello et. al en 2011 desarrollaron y validaron una herramienta para identificar pacientes que albergaban las enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido tras la admisión hospitalaria. Mediante un análisis retrospectivo analizaron la información de 849 adultos que se encontraban hospitalizados. Se realizó una cohorte que incluyó 339 pacientes admitidos en una unidad hospitalaria de 3er nivel en Roma durante 2008, con (n= 113) o sin (n= 226) cultivos positivos a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, o *Proteus mirabilis* productores de (ESBL) dentro de las 48 horas después de la admisión hospitalaria. Las puntuaciones de predicción basadas en regresión logística se calcularon en función de las variables asociadas independientemente con el resultado. El modelo fue validado en una segunda cohorte (n= 510) seleccionados con criterios idénticos en hospitales en Genoa y Turín durante 2009.

Las puntuaciones de predicción se basaron en las siguientes seis variables (informaron con un cociente de probabilidades para el resultado del estudio y los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis): hospitalización reciente (menor a 12 meses previos a la hospitalización) (5.69 [2.94-10.99]), tratamiento reciente con beta-lactámicos y/o fluoroquinolonas (<3 meses previo a la admisión) ((3.68 [1.90-7.59]), reciente cateterismo urinario (3.52 [1.96-6.91]) y edad >70 años (3.20 [1.79-5.7]). El modelo mostró una buena calibración y una discriminación de buena a excelente a los marcos de derivación y validación (Hosmer-Lemshow $\chi^2= 15.28$ y 14.07 ; $p= 0.17$ y 0.23 ; área bajo la curva 0.83 y 0.92).

Score Johnson and Duke¹².

Steven Johnson et. al. validaron la utilidad de un score previamente publicado (italiano) para identificar pacientes infectados con enterobacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido adquirido en la comunidad y desarrollar un nuevo modelo (Duke) basados sobre la epidemiología local. Realizaron un estudio de casos y controles que incluyeron pacientes de 18 años o más admitidos en el hospital de la universidad de Duke en el periodo del 1ro de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2010, utilizaron cultivos que confirmaron enterobacterias con beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL-EKP, por sus siglas en ingles) → casos. Los controles no infectados se ajustaron a los casos (3:1). El modelo italiano fue aplicado a su población de pacientes para su validación. El modelo de Duke fue desarrollado a través de puntuaciones de predicción basadas en regresión logística calculadas en variables asociadas independientemente con el aislamiento ESBL-EKP. Diferentes puntos de corte de sensibilidad y especificidad fueron determinados, y la determinación del área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC-AUC).

De un total de 123 casos y 375 controles fueron identificados. Los odds ratios ajustados y los intervalos de confianza del 95% para las variables identificadas previamente en el modelo italiano fueron los siguientes: hospitalización (3.20 [1.62-6.55]), transferencia de un centro de asistencia de salud (4.31 [2.15-8.78]), cateterización urinaria (5.92 [3.09-11.60]), terapia con beta-lactamicos o fluoroquinolonas (3.76 [2.06-6.95]), edad de 70 años o más (1.55 [0.79-3.01]), y un score de co-morbilidad de Charlson de 4 pts o más (1.06 [0.55-2.01]). Sensibilidad y especificidad fueron, respectivamente, mayor o igual a 95% y menor o igual al 47% para un score de 3 o menor y fue menor o igual al 50% y mayor o igual a 96% para un score de 8 o mayor. El ROC AUC fue de 0.88. Variables identificadas en el modelo de Duke fueron las siguientes: hospitalización (2.63 [1.32-5.41]), transferencia de un centro de asistencia a la salud (5.3 [2.67-10.71]), cateterización urinaria (6.89 [3.62-13.38]), terapia con beta-lactamicos y/o fluoroquinolonas (3.47 [1.91-6.41]), e inmunosupresión (2.34 [1.14-4.8]). La sensibilidad y especificidad fueron, respectivamente, mayor o igual a 94% y menor o igual a 65% para scores de 3 o menor y fueron menor o igual a 58% y mayor o igual a 95% para scores mayores a 8. El ROC AUC fue 0.89.

	Tumbarello et. al. Score	Johnson et. al. Score
Edad >70 años	2	-
Índice de Charlson >3	2	-
Inmunosupresión (<3 meses)	-	2
Hospitalización reciente (<12 meses)	3	2
Traslado desde una instalación de atención médica	3	4
Reciente uso de beta-lactamicos o fluoroquinolonas (<3 meses)	2	3
Reciente historia de sonda transuretral (<1mes)	2	5

Tabla 3. Scores predictivos para infección debido a productores de beta-lactamasas-espectro-extendido a la admisión hospitalaria para infecciones adquiridas en la comunidad.

JUSTIFICACIÓN:

En los últimos años se ha documentado un incremento en la resistencia a antibióticos en nuestra unidad hospitalaria y en el resto de las instituciones médicas del país, que ha conllevado a un incremento significativo de la mortalidad secundaria a procesos infecciosos sobre todo por la estirpe de las bacterias Gram negativas y dentro de estas, a diferencia de la población mundial, debido a enterobacterias y en un primer orden aquellas productoras de beta-lactamasas.

Con la finalidad de realizar una intervención terapéutica oportuna, se han establecido al menos dos Scores validados (Tumbarello y Johnson) en la población europea y uno en la población Americana (Duke) que en base a las diferentes características demográficas y diferentes factores de riesgo buscan estratificar la probabilidad de que un paciente albergue enterobacterias productora de beta lactamasas, y con esto evitar el uso indiscriminado de antibióticos por el desconocimiento y a su vez el miedo de una prescripción inadecuada que podría condicionar un incremento de la multi-drogoresistencia.

A diferencia de los estudios primarios que establecieron los Scores ya mencionados, debido a una mala técnica de toma de muestras para cultivo háblase de expectoración, urocultivo, cultivo de catéteres, etc. Se decidió optar por hemocultivos, ante la mejor técnica de toma de muestras, como los medios de validez para considerar positivos la presencia de bacterias Gram negativas y en este caso enterobacterias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Qué relación existe entre cierto número de factores de riesgo y la probabilidad de adquirir betalactamasas de espectro extendido en pacientes con infección por enterobacterias determinada por hemocultivos?

HIPOTESIS:

Cierto número de características clínicas en diferentes pacientes como la edad, la inmunosupresión, hospitalizaciones recientes, el reciente uso de beta-lactámicos o fluoroquinolonas y el uso de cateterismo urinario, juegan un papel fundamental como factores de riesgo para generar la presencia de betalactamasas de espectro extendido por bacterias Gram negativas tipo enterobacterias.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Validar los Scores de Tumbarello y Johnson a nuestra población y de esta manera valorar si son aplicables para estratificar el riesgo de presentar enterobacterias productoras de beta-lactamasas en muestras tomadas mediante hemocultivos.

Objetivos particulares:

- Identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido en infecciones por enterobacterias en nuestra población.
- Propuesta de los factores de riesgo para realizar un score dirigido a nuestra población.
- Mortalidad asociada a infecciones asociadas a enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido.

METODOLOGÍA:

Diseño de la investigación:

Estudio de cohorte, analítico, longitudinal y retrospectivo.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN:

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes hospitalizados en el periodo de enero 2017 a diciembre de 2017.
- Pacientes con presencia de bacteriemia positivos a enterobacterias en hemocultivos pareados (independientemente de sitio de la toma//catéter-brazo y/o brazo-brazo).

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Presencia de bacteriemia en un periodo menor a 72 horas de estancia hospitalaria.
- Historia conocida de infección por enterobacterias productoras de beta-lactamasas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición	Tipo de Variable
Edad	Es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Independiente//Cuantitativa
Índice Charlson	Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 items, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto.	Independiente//Cuantitativa
Inmunosupresión	Terapia inmunosupresora durante los 3 meses anteriores al ingreso. (definido como glucocorticoides [equivalente a prednisona 20 mg o más durante al menos 2 semanas] o más de 48 hrs de los siguientes: Tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato o globulina antitímocítica) y quimioterapia (definidos como agentes alquilantes) durante los 3 meses anteriores a la admisión.	Independiente//Cualitativa
Hospitalización reciente	Al menos en el último año	Independiente//Cualitativa
Administración reciente de beta-lactámicos	No mayor a 3 meses	Independiente//Cualitativa
Administración reciente de fluoroquinolonas	No mayor a 3 meses	Independiente//Cualitativa
Reciente historia de sonda transuretral	Portador de sonda transuretral por al menos 30 días.	Independiente//Cualitativa
Neutropenia	Cifras totales de neutrófilos menor a 1500 células	Independiente//Cualitativa
Cirugía reciente	Intervenciones a nivel de tracto gastrointestinal	Independiente//Cualitativa
Betalactamasas de espectro extendido	Positividad mediante hemocultivos	Dependiente//Cualitativa

TÉCNICA, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN:

Técnica y procedimientos. - Se realizó una recolección de hemocultivos positivos a Gram negativos en el periodo de Enero a Diciembre de 2017, a partir de estos se clasifico a los que fueran positivos a enterobacterias y de estos se clasifico aquellos que fueran positivos a productores de betalactamasas de espectro extendido. Posteriormente se les aplico los scores de Tumbarello et al. y Johnson et al., para validar los mismos en base a un puntaje establecido, que condiciona un alto riesgo para adquirir una beta-lactamasa de espectro extendido, con ello considerar si son significativos o correlacionan a nuestra población.

Además, se realizó un modelo similar a los estudios realizados en los Scores de Johnson et. al. y Tumbarello et. al., los cuales consistían en la ampliación del modelo regresión logística sobre los factores de riesgo en la población e identificar más significativos que condicionen enterobacterias productoras de beta-lactamasas.

Instrumentos. -

- Informe por parte del servicio de epidemiología y estadísticas de la unidad hospitalaria.
- Microsoft office.
- Programa SPSS.
- Scores de Tumbarello et. al. y Johnson et. al.
- Curva ROC¹⁵: El análisis en base a curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de tests que utilizan escalas continuas, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos *versus* enfermos, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más tests diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continuas.
Un área bajo la curva (AUC) de 0.5 indica una capacidad no discriminativa, y una perfecta discriminación (p.ej. una prueba con 100% de sensibilidad y 100% de especificidad) es reflejada con un AUC de 1. Un AUC que sobrepase 0.8 es usualmente indicativa de una buena a excelente predicción; aquella en rango de 0.7 a 0.8 y 0.6 a 0.7 refleja un poder predictivo moderado a bajo, respectivamente.
- Modelo de regresión logística¹⁴: si tenemos una variable que describe una respuesta en forma de dos posibles eventos (vivir o no, enfermar o no), y queremos estudiar el efecto que otras variables (independientes) tiene sobre ella (fumar, edad), el modelo de regresión logística binaria puede resultar de gran utilidad para:

- Dado los valores de las variables independientes, estimar la probabilidad de que se presente el evento de interés (por ejemplo, enfermar).
- Podemos evaluar la influencia que cada variable independiente tiene sobre la respuesta, en forma de OR. Una OR mayor que uno indica aumento en la probabilidad del evento y OR menor que uno, implica disminución.

Para construir un modelo de regresión logística necesitamos:

- Un conjunto de variables independientes o predictoras, muy en el estilo de la regresión lineal múltiple.
- Una variable respuesta dicotómica. Aquí se diferencia del modelo de regresión múltiple, donde la variable respuesta era numérica.

Codificación de las variables. – Para simplificar la interpretación del análisis del modelo de regresión logística es conveniente llegar a cierto convenio en la codificación de las variables. Realmente compensa seguir las siguientes recomendaciones:

- En la variable dependiente se codifica como 1 la ocurrencia del evento de interés y como 2 la ausencia.
- Las variables independientes pueden ser varias y cada una de un tipo diferente. En este caso queda:
 - Caso dicotómico: se codifica como 1 en el caso que se cree favorece la ocurrencia del evento. Se codifica como 2 el caso contrario. Por ejemplo, con 2 codificamos típicamente a los individuos no expuestos a un posible factor de riesgo (casos de referencia, controles), y como 1 a los expuestos.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Resultados. - De un total de 139 hemocultivos, 80 fueron positivos a enterobacterias. De estos 10 fallecieron a las pocas horas de haber ingresado, 7 quedaron fuera por los criterios de inclusión debido al grupo de edad y por toma de hemocultivo previo a 48 horas de estancia intrahospitalaria (Fig. 2). El espectro de enterobacterias positivas a beta lactamasas de espectro extendido en orden descendente fue el siguiente: *E. coli* (n= 24 [55%]), *Klebsiella spp.* (n= 9 [20%]), *Enterococcus spp.* (n= 9 [20%]) y *E. cloacae* (n= 2 [5%]).

Dentro del espectro de enterobacterias productoras de betalactamasas de manera general se reportó un porcentaje de 52.3% y un 47.7%, para positivas y negativas respectivamente, por tipo de cepa se manifestó de la siguiente manera: *E. coli* (n= 16/66% [70% del total]), *Klebsiella spp.* (n= 7/77% [30% del total]), *Enterococcus spp.* (n= 0) y *E. cloacae* (n= 0).

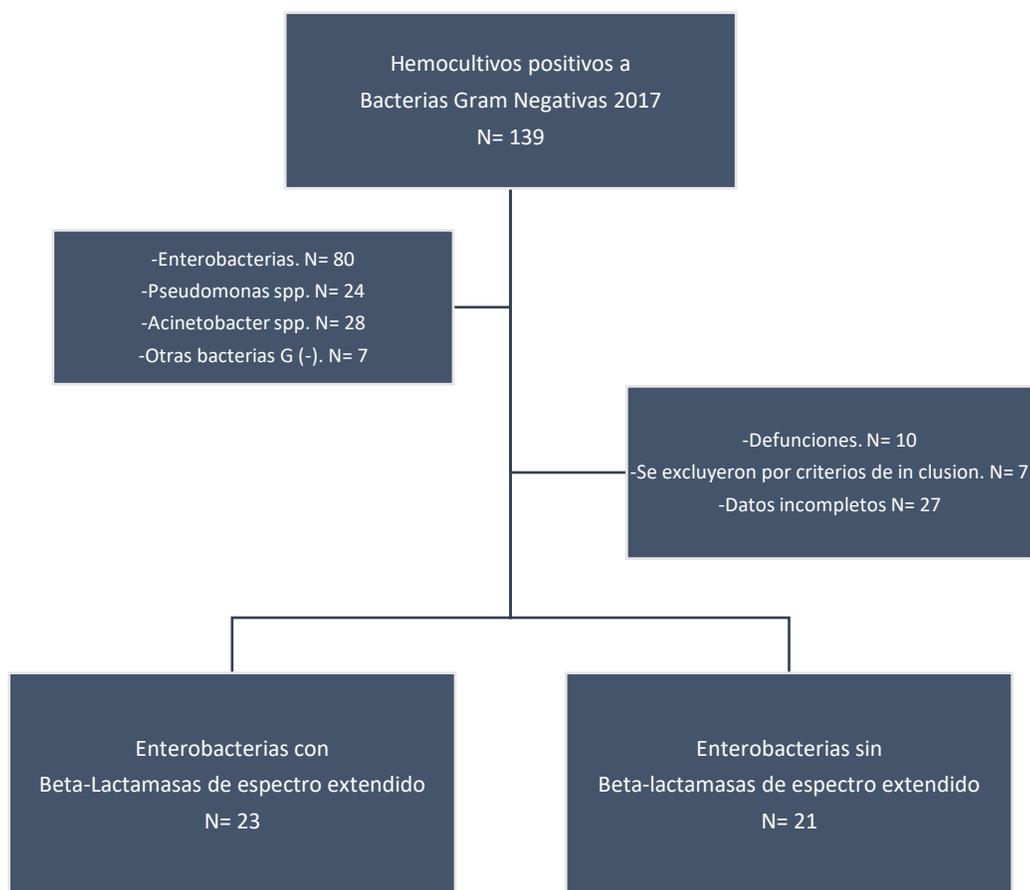


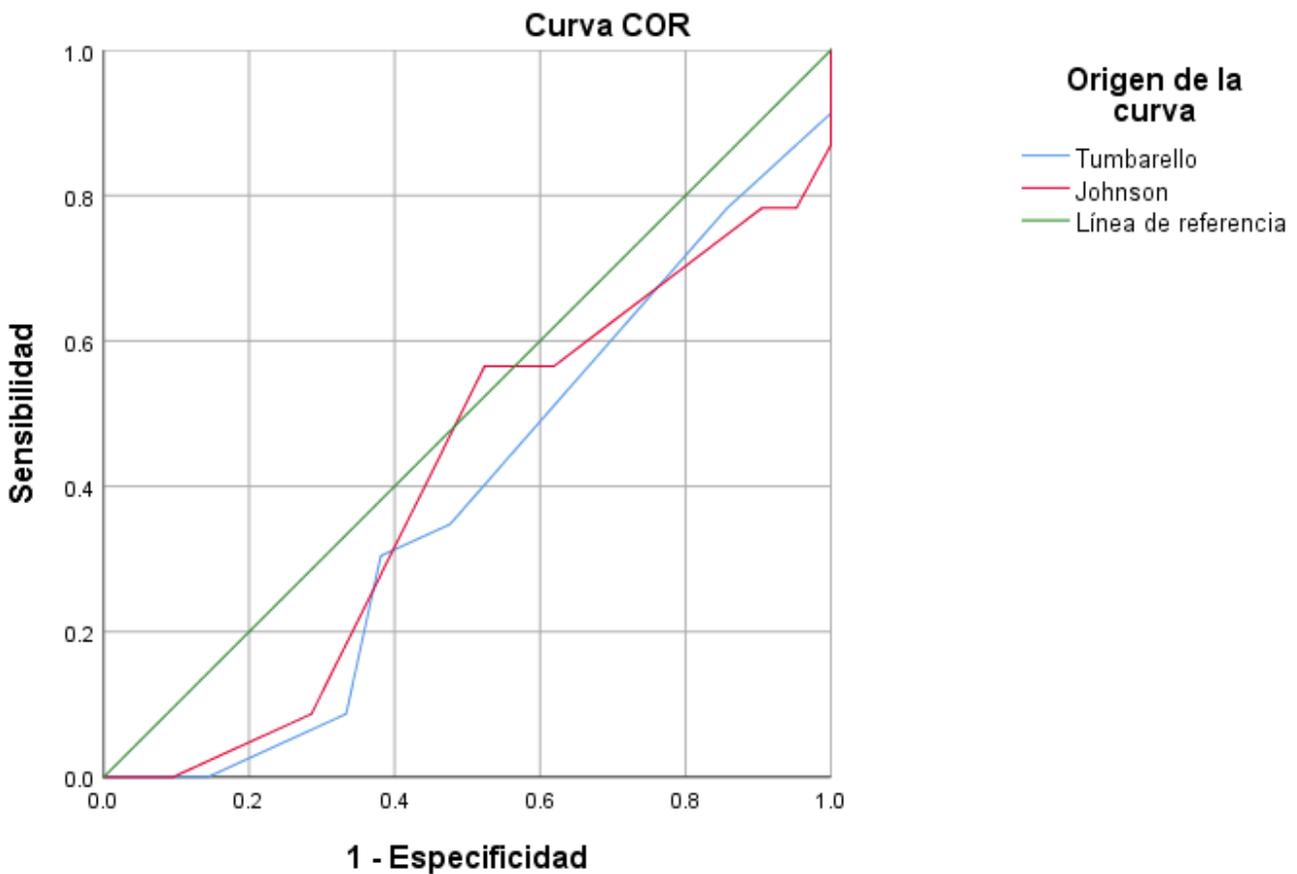
Fig 2. Distribución de los resultados

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS			
		N	Porcentaje marginal
B-Lactamasas	Positivo	23	52.3%
	Negativo	21	47.7%
Sexo	Hombre	26	59.1%
	Mujer	18	40.9%
Edad	Mayor a 70	4	9.1%
	Menor a 70	40	90.9%
Neutropenia	Presente	8	18.2%
	Ausente	36	81.8%
Índice de Charlson	Alto riesgo	15	34.1%
	Bajo riesgo	29	65.9%
Sonda Foley	Presente	30	68.2%
	Ausente	14	31.8%
CVC	Presente	31	70.5%
	Ausente	13	29.5%
Inmunosupresión	Inmunocomprometido	10	22.7%
	Inmunocompetente	34	77.3%
Beta-lactamicos	Presente	31	70.5%
	Ausente	13	29.5%
Fluoroquinolonas	Presente	7	15.9%
	Ausente	37	84.1%
Transferencia de centro de salud	Presente	1	2.3%
	Ausente	43	97.7%
Cirugía reciente	Post-Operado	16	36.4%
	Sin Cirugía	28	63.6%
Hospitalización	Presente	11	25.0%
	Ausente	33	75.0%
Válidos		44	100.0%
Total		44	

Tabla 4.

El promedio de edad sin distinción del sexo fue de 46.5 años, y más del 90% fue menor a 70 años. Existió un mayor número de hombres quienes representaron un 59.1% (25) y mujeres un 40.9% (18), la inmunosupresión y la neutropenia tuvieron un menor número de representantes de la población total con un 18.2% y 22.7% respectivamente. Se obtuvo un mayor número de casos de bajo riesgo por puntaje de Charlson (con punto de corte mayor a 3 pts) que de alto riesgo, en un 65.9%. Se observa una tendencia un menor número de casos con hospitalización previa (11%) y cirugía reciente (36.4%). Se resumen el resto de las variables en la Tabla 4.

Tras la aplicación del Score y el cálculo del AUC-ROC comparando el Score de Tumbarello vs Johnson (Fig. 3.), se obtuvo un resultado de 0.38 para Tumbarello (IC 0.21-0.55) y 0.4 para Johnson (IC 0.23-0.57), lo que indica que independientemente del modelo-score que se aplique, no tiene una capacidad discriminativa sobre nuestra población. Considerando que la significancia estadística no es del todo homogénea con un resultado de $p=0.19$ para Tumbarello y $p=0.3$ para Johnson. En la Tabla 5 podemos observar de manera resumida el grado de sensibilidad y especificidad para cada puntaje, considerando que la mayor significancia se asemeja en ambos entre 3-3.5 puntos (Tumbarello S 78% y E 85%/Johnson S 78% y E 95%).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fig. 3.

COORDENADAS DE LA CURVA			
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA	POSITIVO SI ES MAYOR O IGUAL QUE ^a	SENSIBILIDAD	1 - ESPECIFICIDAD
Tumbarello	-1.00	1.000	1.000
	1.00	.913	1.000
	3.00	.783	.857
	4.50	.348	.476
	5.50	.304	.381
	6.50	.087	.333
	7.50	.000	.143
	8.50	.000	.095
	10.00	.000	.000
Johnson	-1.00	1.000	1.000
	1.00	.913	1.000
	2.50	.870	1.000
	3.50	.783	.952
	4.50	.783	.905
	6.00	.565	.619
	7.50	.565	.524
	9.00	.087	.286
	11.00	.000	.095
	13.00	.000	.000

Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad calculada por ROC.

En el análisis por regresión logística (Tabla 6), no se encontró ninguna variable independiente que se asociara con el aislamiento de enterobacterias productoras de beta-lactamasas. Siendo el Índice de Charlson (OR 8 [IC 0.64-100]), cateterismo venoso central (OR 1.7 [IC 0.22-13.08]), la administración previa de beta-lactámicos (OR 2.95 [IC 0.46-18.64]) o fluoroquinolonas (OR 1.64 [IC 0.14-19.09]) y la cirugía reciente (OR 4.41 [IC 0.004-1.73]), las que mayor probabilidad de asociación presentan, con tendencia a una significancia estadística ($p < 0.05$).

Análisis. – La necesidad de identificar pacientes con un riesgo incrementado para adquirir organismos MDR al momento de la admisión hospitalaria es particularmente relevante a aquellos con infecciones causadas por organismos productores de BLEE. La incidencia de Enterobacterias-ESBL asociadas tanto a la comunidad como a los cuidados de la salud está incrementando. Además, una inapropiada terapia antimicrobiana empírica es el principal factor de riesgo para mortalidad en pacientes con infecciones severas causada por Enterobacterias-BLEE.

Existe una diferencia significativa entre la epidemiología reportada en Europa y Estados Unidos⁷ vs México⁸ respecto a la distribución de los organismos Gram negativos MDR, con un

predominio en nuestro país por las Enterobacterias, haciendo mención que no hay un esclarecimiento respecto al origen de las mismas. Esto es de relevancia ya que al diseñar los SCORES (Tumbarello et. al y Johnson et. al.) para identificar enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en una población donde las características clínicas y factores de riesgo para la adquisición de dichas bacterias sean completamente diferentes, lo que condiciona considerar un rubro diferente de factores, a lo establecido en las poblaciones previamente estudiadas y validadas.

REGRESIÓN LOGÍSTICA									
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1ª	Sexo	-.312	.849	.135	1	.713	.732	.139	3.862
	Edad	-3.421	1.921	3.172	1	.075	.033	.001	1.410
	Neutropenia	-1.544	1.736	.791	1	.374	.213	.007	6.416
	Indice de Charlson	2.080	1.289	2.604	1	.107	8.005	.640	100.123
	Sonda Foley	-2.205	1.445	2.330	1	.127	.110	.006	1.871
	CVC	.534	1.039	.264	1	.607	1.706	.223	13.084
	Inmunosupresión	-1.248	1.615	.597	1	.440	.287	.012	6.806
	Beta lactamicos	1.083	.940	1.329	1	.249	2.955	.468	18.642
	Fluoroquinolonas	.495	1.252	.156	1	.693	1.641	.141	19.098
	Cx reciente	1.484	.965	2.365	1	.124	4.412	.665	29.249
	Hospitalización	-2.433	1.522	2.555	1	.110	.088	.004	1.733
	Constante	10.144	5.921	2.935	1	.087	25434.620		

Tabla 6. CVC: Catéter Venoso Central

Mientras algunos modelos de SCORE se objetivaban en la identificación de factores de riesgo para organismos MDR específicos, otros han sido desarrollados para identificar factores de riesgo para patógenos MDR específicos en estados específicos de enfermedad. Hoy en día, la mayoría de los modelos de puntaje y puntuación de evaluación de factores de riesgo tienen organismos Gram-positivos específicos, específicamente *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA) y enterococcus resistentes a vancomicina (VRE). A la inversa algunos estudios evalúan los factores de riesgo para aislamiento de Enterobacterias-BLEE. Los SCORES de Tumbarello y Johnson se aplicaron a nuestra población para estratificar el riesgo de enterobacterias-EBLS, considerando que no necesariamente son enterobacterias adquiridas en la comunidad, con la obtención de resultados contrastantes a los ya validados por el modelo de DUKE y Tumbarello en una cohorte, con una ROC-AUC sin capacidad discriminativa, y con un punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad entre los valores de 3 a 3.5. demostrando no ser poblaciones lo suficientemente homogéneas para validar la aplicación de los scores.

La utilidad de estos modelos de estratificación de riesgo y la elección de un óptimo valor de "punto de corte" depende sobre la intención de la aplicación. La relevancia clínica de un modelo de score no está basada puramente con el AUC; esto también está basado con la utilidad esperada vinculada a AUC. Si se desea aplicar como una herramienta de tamizaje, escoger un punto de corte con una alta sensibilidad a expensas de una baja especificidad podría ser aceptable. La no administración de manera empírica de terapia antimicrobiana con actividad *in vitro* contra enterobacterias BLEE podría por lo tanto ser considerada en pacientes con scores por debajo del punto de corte. Por ejemplo, en el modelo italiano (Johnson), cuando un score de riesgo de 4 pts o mayor fue utilizado, la sensibilidad fue del 95%, a costa de una baja especificidad de 62%. En contraste, el uso empírico de antibióticos dirigida a organismos productores de BLEE probablemente requeriría una puntuación de umbral con una mayor especificidad, con aceptación del "costo" de menor sensibilidad. Por ejemplo, nuevamente en el modelo de Johnson el punto de corte de 8 o más fue asociado con una especificidad del 96%, con una correspondiente reducción en la sensibilidad del 50%. Por lo tanto, si solo sujetos con un score de 8 o más se les otorgara terapia empírica dirigida contra organismos productores BLEE (p.ej. carbapenémicos), 85% de los pacientes podrían haber recibido una apropiada terapia inicial, 3% podría haber sido tratados demasiado ampliamente, y 12% podrían haber recibido una terapia empírica innecesaria.

Comparativamente aplicando en nuestro estudio el score de Johnson y/o Tumbarello, al no poseer la capacidad de discriminación, podemos observar que los puntos de corte donde mejor sensibilidad y especificidad poseen son en valores como 1 para ambos SCORES, así como 3.5 y 3 respectivamente. Por lo tanto, si continuamos con la misma interpretación ejemplificada previamente, todo paciente con un punto de corte de 1 o mayor debería de reservarse la prescripción de antimicrobianos con actividad vs organismos BLEE. O aquellos con un punto de corte de 3.5 (Johnson)// 3 (Tumbarello) o mayor debería de prescribirse un antimicrobiano de actividad contra organismos-BLEE, llevando a solo un 43% recibir una terapia adecuada, 45% una terapia demasiado amplia y un 13 % una terapia empírica innecesaria si aplicamos el score Johnson. En el caso de Tumbarello solo un 47% recibir una terapia adecuada, 40% una terapia demasiado amplia y un 11 % una terapia empírica innecesaria si aplicamos el score Johnson.

En el modelo de regresión logística tras establecer como la variable dependiente a las enterobacterias productoras de BLEE, y aplicar la prueba de significancia estadística mediante χ^2 , no se encuentra ninguna variable con una $p < 0.05$, sin embargo a pesar de esto y como ya se comentó previamente se presenta 5 variables con un OR mayor uno, considerándolas como un factor de riesgo y con proximidad hacia la significancia estadística como lo fueron: el índice de Charlson con un punto de corte ≤ 4 , colocación de catéter venoso central, la exposición previa a beta-lactámicos y/o fluoroquinolonas y una cirugía reciente.

CONCLUSIONES:

1. El comportamiento demográfico de las bacterias Gram negativas entre una población y otra, puede jugar un papel esencial para identificar los factores de riesgo que condicionen un aumento en la probabilidad de adquirir enterobacterias productoras de BLEE. Basados en que, si se considera a los Estados Unidos y los países de Europa como países desarrollados, sitios donde surgieron los estudios primarios para dar pauta a la creación y posteriormente a la validación de los SCORES, habría que valorar las condiciones sanitarias entre estos países y el nuestro (subdesarrollado).
2. La aplicación de los SCORES, fuese el modelo italiano (Johnson) o el americano (Duke), demuestra que, debido a la heterogeneidad de las poblaciones, no existe una correlación estadística significativa que de validez suficiente para realizarlo a nuestra población, ya sea con un puntaje con un suficiente grado de especificidad (>90% [8pts]) o menor a este.
3. Aplicando el modelo de regresión logística no se obtiene una estadística significativa de los diferentes factores de riesgo que consideramos podrían jugar un rol relevante en la adquisición de organismos productores de BLEE, pero si demuestra cierta probabilidad (OR) que como cabe mencionar no es muy semejante a la demostrada en los estudios primarios (50%). Podemos observarlo con tres variables significativas:
 - En primer lugar, el grupo de edad, comparativamente los estudios primarios demostraron tener un alto riesgo con pacientes mayores de 70 años, con amplia seguridad debido a la mayor tasa de supervivencia en estos países (Europa), a diferencia de lo que sucede en nuestro país donde podemos observar que, desde el comportamiento demográfico, fue el menor número de población con enterobacterias positivas, fueran productoras o no de BLEE.
 - En segundo lugar, un acceso vascular central continúa siendo tendencia en nuestra población como un factor de riesgo para adquirir este tipo de organismos, a diferencia que, en países europeos, un acceso central es considerado, por al menos dos scores, hasta como un factor de riesgo para adquirir un organismo productor de carbapenemasas¹⁵.
 - En tercer lugar, el antecedente de un procedimiento quirúrgico en nuestra población demuestra una tendencia para la adquisición de organismos productores de BLEE, con mayor relación en una intervención de la cavidad abdominal, y a la inversa en los países europeos se consideran hasta estratificar el riesgo de un organismo productor de carbapenemasas¹⁶, jugando un rol no protagónico, ya que se consideró dentro del conjunto de manejo invasivos como lo son la hemodiálisis, cateterismo urinario, etc. El resto de los factores medidos y con tendencia a una $p=0.05$, son similares a los estudios primarios, concordante a sustrato fisiopatológico como los son la exposición a antimicrobianos previos y la multimorbilidad (índice de Charlson).

4. Para dar la suficiente validez a una prueba por regresión logística y con esto identificar factores de riesgo es necesario un mayor número de muestra, sin embargo los resultados demográficos de nuestra población, son similares a los reportes epidemiológicos de la secretaria de salud en el 2011, por lo que nuestro estudio podría considerarse para dar pauta a una mayor toma de muestra y a su vez realizar una adecuada factorización con la finalidad de asignar un adecuado puntaje y significancia estadística a cada factor de riesgo y de esta manera realizar un SCORE adaptado a la población mexicana.

RECURSOS:

Recursos humanos

- Responsable: Flores Hernández José Alberto. Médico Residente de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

- Asesor de tesis: Dra. Martínez Velázquez Mayte. Médico adscrito del servicio de Infectología.

Recursos materiales

Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa SPSS, hojas blancas, plumas, conexión a internet.

Recursos financieros

Financiado en su totalidad por la responsable de tesis quienes se harán cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

ASPECTOS ETICOS:

Para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987, debido a que se trata de un estudio descriptivo y la única intervención diagnóstica no plantea ningún tipo de riesgo a los pacientes.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:

Para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, 20 publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987, debido a que se trata de un estudio descriptivo y la única intervención diagnóstica no plantea ningún tipo de riesgo a los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividad	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	My	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Elección del tema	xx															
Recopilación bibliográfica		xx														
Elaboración de protocolo		xx														
Recopilación de información			xx	xx	xx											
Aplicación de SCORES						xx	xx	xx								
Evaluación de resultados									xx	xx	xx	xx				
Elaboración de informe final													xx	xx	xx	xx

BIBLIOGRAFÍA:

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
2. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):596.
3. A. Puerta-García y F. Mateos Rodríguez; *Enterobacterias; Medicine*. 2010;10(51):3426-31.
4. Antunes NT, Lamoureaux TL, Toth M, et al. Class D beta-lactamases: are they all carbapenemases? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2119–2125. PubMed PMID: 24468778. Pubmed CentralPMCID: 4023754.
5. Quinn JP. Carbapenemases: a worldwide threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Jul;11(7):643–644. PubMed PMID: 23879603.
6. Philippon A, Slama P, Deny P, et al. A structure-based classification of class a beta-lactamases, a broadly diverse family of enzymes. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):29–57. PubMed PMID: 26511485. Pubmed Central PMCID: 4771212.
7. CDC threat report 2013; ECDC Europa antimicrobial resistance europe 2014.
8. Secretaría de Salud. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones Públicas de salud. México: SSA; 2011. [citado 19 Mar 2014]. Disponible en http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/estudios_especiales/NOSOCOMIAL_IF.pdf
9. Matteo Bassetti, Alessia Cerneluti and Maddalena Peghin; Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections.
10. Hendrik TC, Voor in 'T Holt AF, Vos MC. Clinical and molecular epidemiology of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp.: a systematic review and meta analyses. *Plos One*. 2015;10(10):e0140754
11. Tumbarello M, Trearichi EM, Bassetti M, et al. Identifying patients harboring extended spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55 (7):3485–3490.
12. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, et al. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Apr;34 (4):385–392.
13. Cristina Suarez y Francesc Guidol; *Antibioticos betalactámicos; Enfermedades infecciosas y microbiología clínica; Elsevier*; 2009; 116-129
14. F.J. Barón López y F. Téllez Montiel. *Apuntes de bioestadística*. Capítulo 8.
15. Tumbarello M, Trearichi EM, Tumietto F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58 (6):3514–3520. PubMed PMID: 24733460. Pubmed Central PMCID: 4068482.

16. Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: development of a bedside clinical score for risk assessment. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):134–137. PubMed PMID: 26492818.