



Universidad Nacional Autónoma De México
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TÍTULO:

Análisis microbiológico y epidemiológico comparativo de las infecciones por Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos acorde a sus mecanismos de resistencia en un hospital de tercer nivel

TESIS

Que para optar por el grado de:
Maestro en Ciencias Médicas y de la Salud

PRESENTA:

Dr. Edgar Ortiz Brizuela

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dr. José Sifuentes Osornio
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Dra. María de Lourdes García García
Instituto Nacional de Salud Pública

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA:

Dr. Carlos Aguilar Salinas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, abril 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

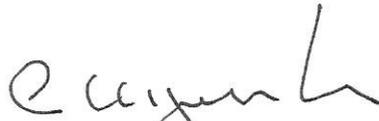
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Aprobación de tesis:

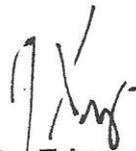
La presente Tesis cuenta con la calidad y originalidad requerida para la obtención del grado de Maestro en Ciencias Médicas y de la Salud.



Dr. Carlos Aguilar Salinas
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
TUTOR PRINCIPAL
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Edgar Ortiz Brizuela
ALUMNO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TÍTULO

Análisis microbiológico y epidemiológico comparativo de las infecciones por Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos acorde a sus mecanismos de resistencia en un hospital de tercer nivel

INVESTIGADORES

Autor:

Alumno: Dr. Edgar Ortiz Brizuela

Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Comité Tutor:

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño

Jefe del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Sifuentes Osornio

Director Médico
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María de Lourdes García García

Subdirección de Prevención y Vigilancia en Enfermedades Infecciosas
Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas
Instituto Nacional de Salud Pública

ÍNDICE

PÁGINA

1. Resumen	5
2. Abstract	7
3. Abreviaturas	9
4. Marco Teórico	10
5. Material y métodos	12
6. Resultados	16
7. Discusión	27
8. Conclusiones	30
9. Referencias	31

1. RESUMEN

Análisis microbiológico y epidemiológico comparativo de las infecciones por Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos acorde a sus mecanismos de resistencia en un hospital de tercer nivel

Objetivo principal: Determinar los predictores de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) y Enterobacterias no productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos (NCP-CNSE) en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

Pacientes y métodos: Realizamos un estudio ecológico para evaluar las relaciones temporales entre el consumo hospitalario de antimicrobianos y el porcentaje de adherencia a la higiene de manos, con las tasas de infección nosocomial por CPE y NCP-CNSE, con información obtenida desde julio 2013 hasta diciembre 2018, mediante un análisis de series temporales.

Resultados: Se identificaron 20,641 aislamientos no duplicados de Enterobacterias durante el período de estudio; 2.2% de ellos correspondieron con Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos (CNSE). Del total de CNSE, 48.1% y 51.9% pertenecieron a CPE y NCP-CNSE, respectivamente. Se identificó un modelo de función de transferencia para las tasas de infección nosocomial por CNSE, CPE, y OXA-232 CPE que explicó el 20.8%, 19.3% y 24.2% de su variación en el tiempo, respectivamente. En los modelos de CNSE y CPE, encontramos que un aumento en el uso piperacilina-tazobactam de 1 dosis diaria definida (DDD) por 100 días-paciente, conducirá a un aumento de 0.69 y 0.49 casos de CNSE y CPE por cada 10,000 días-paciente, respectivamente. El modelo de función de transferencia identificado para las tasas de infección nosocomial por OXA-232 CPE mostró que un aumento en el uso piperacilina-tazobactam de 1 DDD por 100 días-paciente conducirá a un aumento de 0.43 casos de OXA-232 CPE por 10,000

días-paciente seis meses después. No fue posible identificar un modelo de función de transferencia para las tasas de incidencia NCP-CNSE.

Conclusiones: El uso de piperacilina-tazobactam se relaciona en el tiempo con las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, CPE y OXA-232 CPE. Restringir el consumo de antibióticos, en este caso, piperacilina-tazobactam, debe ser parte de las estrategias de control de infección para la limitación de la propagación de las infecciones por CPE.

2. ABSTRACT

Title: Comparative microbiological and epidemiological analysis of Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae infections according to their resistance mechanisms at a tertiary-care hospital

Objectives: To determine the predictors of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) and non-carbapenemase producing carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae (NCP-CNSE) nosocomial infections at a tertiary-care center in Mexico City.

Patients and methods: We conducted an ecological study to evaluate the relationships in time between hospital antimicrobial consumption and adherence to hand hygiene with CPE and NCP-CNSE nosocomial infection rates through July 2013 to December 2018 using time-series analysis.

Results: We identified 20,641 non-duplicated clinical Enterobacteriaceae isolates during the study period; 2.2% of them were CNSE. Of them, 48.1% and 51.9% belonged to CPE and NCP-CNSE, respectively. We identified a transfer function model for CNSE, CPE, and OXA-232 CPE nosocomial infection rates that explained 20.8%, 19.3%, and 24.2% of their variation over time, respectively. In the CNSE and CPE models, an increase in piperacillin-tazobactam use of 1 defined daily doses (DDD) per 100 hospital patient-days, would lead to an increase of 0.69 and 0.49 CNSE and CPE cases per 10,000 hospital patient-days, respectively. The identified transfer function model for OXA-232 CPE nosocomial infection rates showed that an increase in the piperacillin-tazobactam use of 1 DDD/100 hospital patient-days would lead to an increase of 0.43 OXA-232 CPE cases per 10,000 hospital patient-days six months after. We could not identify any transfer function model for NCP-CNSE incidence rates.

Conclusions: The use of piperacillin-tazobactam was related in time with the overall CNSE, CPE and OXA-232 CPE nosocomial incidence rates. Restricting antibiotic consumption, in this case piperacillin-tazobactam, must be part of multi targeted infection control strategies designed to restrain CPE spread.

3. ABREVIATURAS

ARIMA	Autorregresive Integrated Moving Average
CNSE	Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CPE	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
CSE	Enterobacterias susceptibles a carbapenémicos
DDD	Dosis diaria definida
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
NCP-CNSE	Enterobacterias no productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	reacción en cadena de polimerasa
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute

4. MARCO TEÓRICO

La familia Enterobacteriaceae es una de las principales causas de infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales. Desafortunadamente, la resistencia a los carbapenémicos en las enterobacterias, anteriormente considerados como su último recurso terapéutico, está en aumento (1). Las Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos (CNSE) se pueden dividir a grandes rasgos en aquellas que producen carbapenemasas (de aquí en adelante: CPE [del inglés, “carbapenemase producing Enterobacteriaceae”]), y aquellas que albergan otras betalactamasas (por ejemplo, beta-lactamasas de espectro extendido [ESBL, del inglés, extended-spectrum beta-lactamases], AmpC beta-lactamasas [AmpC]) asociadas a modificaciones en las porinas y / o bombas de eflujo (de aquí en adelante: NCP-CNSE [del inglés, “non-carbapenemase producing carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae”) (2). De las CPE, aquellas que producen las carbapenemasas KPC, NDM, y OXA-48-like son los más importantes a nivel mundial (3). Además, tanto las CPE como las NCP-CNSE frecuentemente expresan otros determinantes de resistencia antimicrobiana, incluso con acción contra otros antibióticos; esto puede resultar en un aumento en la probabilidad de su selección, niveles más altos de resistencia, y un menor número de opciones de tratamiento (2-4).

La diferenciación de los aislados de CNSE de acuerdo con su mecanismo de resistencia, tiene implicaciones clínicas y epidemiológicas (2, 3). Estudios previos sugieren que las infecciones por NCP-CNSE se adquieren con mayor frecuencia por vía endógena (a través de la presión selectiva de los antibióticos sobre la microbiota intestinal), mientras que las infecciones por CPE ocurre más a menudo a través de su transmisión horizontal, lo que hace más fácil su diseminación (2). En consecuencia, el centrar las estrategias de control de infecciones contra los sujetos infectados o colonizados por CPE podría hacer más eficientes los programas de control de infecciones. Ejemplo de ello es la experiencia publicada por el sistema de salud de Israel, en donde las tasas de infección por CNSE se

redujeron con éxito mediante la aplicación de medidas más estrictas para los sujetos portadores de CPE en comparación con las que se aplicaron a sujetos colonizados por cepas NCP-CNSE (5). Por lo tanto, la identificación de factores predisponentes independientes para CNSE de acuerdo con su mecanismo de resistencia (es decir, CPE y NCP-CNSE) podría ser útil para el diseño de políticas de control de infecciones más eficientes y especialmente adaptadas contra los aislados de CPE (6-9). En este estudio, nuestro principal objetivo fue determinar los predictores de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CPE y NCP-CNSE en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México a través de un estudio ecológico utilizando el análisis de series temporales.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del sitio donde se realizó el estudio

Realizamos un estudio ecológico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con información recolectada desde julio de 2013 hasta diciembre de 2018. El INCMNSZ es un centro de referencia para la población adulta en la Ciudad de México, cuenta con 211 camas y con un promedio de 7,000 admisiones hospitalarias y 60,000 días-paciente por año. Ciento sesenta y siete camas pertenecen a la sala general de medicina interna (63 de ellas son cuartos privados), 30 están en la sala de emergencias, y 14 en la unidad de cuidados intensivos. Nuestras medidas de control de infecciones incluyen las precauciones estándar y precauciones basadas en los mecanismos de transmisión; para los pacientes colonizados con organismos multidrogo-resistentes, empleamos únicamente precauciones de contacto. En nuestro centro, el desenlace a analizar en este estudio (las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE) han tenido un comportamiento endémico (en el caso de las infecciones por NCP-CNSE, y OXA-232 CPE) y epidémico (en el caso de las infecciones por CPE productoras de KPC-1, NDM-1, IMI-1 y GES-16).

Caracterización de los aislamientos de enterobacterias

Se analizaron todos los aislamientos clínicos de enterobacterias identificadas en nuestro laboratorio de microbiología clínica durante el período de estudio (se excluyeron los cultivos de vigilancia). Incluimos sólo el primer aislado de una especie determinada por paciente dentro de un período de un año (independientemente de la localización anatómica de la muestra, del tipo de muestra, o del perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos). Se realizó la identificación de especies y el análisis de susceptibilidad a antimicrobianos utilizando el sistema automatizado VITEK 2 (bioMérieux, St. Louis, MO). Confirmamos la no susceptibilidad a carbapenémicos mediante el método de microdilución en caldo. Para los ensayos de susceptibilidad a la fosfomicina utilizamos el método de dilución en agar siguiendo la metodología recomendada

por el Instituto de Estándares para los Laboratorios Clínicos (CLSI, del inglés, Clinical Laboratory Standards Institute) (10). Interpretamos los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST, del inglés, Analysis Susceptibility Testing) utilizando los puntos de corte recomendados por la CLSI (10). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de tigeciclina se analizaron según los lineamientos de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A (U.S. FDA, del inglés, Food and Drugs Administration) (11).

Definimos CNSE a aquellos aislados que mostraron concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) en el rango de intermedio o resistente a uno o más de los carbapenémicos analizados (es decir, ertapenem, meropenem, imipenem). Todos los aislamientos de CNSE fueron estudiados prospectivamente por PCR en búsqueda para los siguientes genes: *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{GES}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{SHV}, *bla*_{MIR}, *bla*_{DHA}, *bla*_{MOX}, *bla*_{LAT}, *bla*_{ACC}, y *bla*_{FOX}) utilizando cebadores y condiciones de reacción en cadena de polimerasa (PCR) descritos previamente (12-14). Los productos de PCR se secuenciaron utilizando el sistema Hitachi Analyzer (Applied Biosystems, Hitachi High Technologies Corporation, Tokio, Japón). Posteriormente, las secuencias de ADN fueron alineadas y editadas utilizando el software BioEdit (Ibis Bioscience, Carlsbad, CA) y emparejadas en un banco de genes público (www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/). Nuestro laboratorio de microbiología clínica participa en un programa de evaluación externa de calidad anual por el Colegio Americano de Patólogos (<https://www.cap.org/>) y está acreditado por la Organización Internacional de Normalización (ISO).

Recolección de los datos (consumo de antibióticos, adherencia a las recomendaciones de higiene de manos, y tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE)

Calculamos el consumo de antimicrobianos por intervalos mensuales como dosis diarias definidas (DDD) por 100 días-paciente utilizando nuestros registros de dispensación de antimicrobianos institucionales y siguiendo las directrices de la

Organización Mundial de la Salud (OMS) (15). Se incluyeron en el análisis todos los antibióticos disponibles en el formulario del hospital durante el período de estudio. La adherencia del personal de salud a la higiene de manos se midió y registró prospectivamente a través de la observación directa por observadores entrenados y encubiertos. Se calcularon las tasas mensuales de infecciones nosocomiales por CNSE por 10,000 días-paciente utilizando como numerador el número de aislamientos nosocomiales (definido como el aislamiento de CNSE a partir de cultivos que fueron tomados 48 horas o más después de la fecha ingreso en el hospital, o tres días o menos después de su fecha de alta) y como denominador el número de días-paciente. Estos últimos se obtuvieron del departamento de archivo clínico del INCMNSZ.

Análisis estadístico

Describimos las covariables continuas utilizando medias, percentiles, y medias geométricas según fue necesario. Las variables categóricas se resumieron como recuentos y proporciones. Para identificar los predictores de las tasas de infecciones nosocomiales por CNSE de acuerdo con su mecanismo de resistencia (es decir, CPE y NCP-CNSE), se evaluó su relación en el tiempo con el consumo hospitalario de antimicrobianos y la adherencia a la higiene de manos empleando un análisis de series temporales univariado y multivariado. Para el análisis de series temporales multivariado, planeamos *a priori* estudiar la relación entre las tasas de infección nosocomiales por CPE y NCP-CNSE con el consumo de los antimicrobianos con actividad contra bacilos gramnegativos, centrándonos en aquellos antibióticos cuyas tasas de resistencia fueron diferentes entre los dos grupos (es decir, CPE vs. NCP-CNSE). Para obtener esta información, comparamos las CIMs y el porcentaje de susceptibilidad a diferentes antimicrobianos entre los aislados CPE y NCP-CNSE utilizando la prueba de Chi-cuadrada, la prueba de Fisher y la prueba de U de Mann-Whitney.

Nuestro análisis de series temporales comprendió las siguientes etapas: En primer lugar, analizamos visualmente cada serie de tiempo en búsqueda de tendencias

(con la ayuda de curvas suavizadas por medias móviles del 5^o orden) y estadísticamente utilizando la prueba de Mann-Kendall. Después, se construyó un modelo ARIMA (del inglés, Autorregresive Integrated Moving Average) para cada serie temporal siguiendo la metodología de Box y Jenkins, como fue sugerido previamente López-Lozano et al. (17, 18). Para ello, primero evaluamos la estacionariedad de cada serie utilizando la prueba de Dickey-Fuller aumentada; en caso de estar ausente, se procedió a diferenciar la serie temporal (parámetro d del modelo ARIMA). A continuación, se identificó el resto de los parámetros del modelo (p , q) utilizando la función de autocorrelación simple (ACF, del inglés, Autocorrelation Function) y la función de autocorrelación parcial (PACF, del inglés, Partial Autocorrelation Function). Seleccionamos el modelo con mayor parsimonia basándonos en el criterio de información de Akaike. Finalmente, se corroboró lo adecuado de los modelos ARIMA verificando que sus residuos correspondieran con ruido blanco (es decir, que hubiera ausencia de autocorrelación utilizando la función ACF y con la ayuda del estadístico Ljung-Box).

Para el análisis de series temporales multivariado, se identificaron las asociaciones entre las series de tiempo independientes (consumo de antibióticos y porcentaje de adherencia a la higiene de manos) y dependientes (tasas de incidencia infecciones nosocomiales por CNSE) utilizando la función de correlación cruzada de los residuos de los modelos ARIMA univariantes, a diferentes retardos o “lags” (con un retraso máximo de 12 meses). Posteriormente, se construyeron modelos de función de transferencia, para ello, seleccionamos aquellos parámetros que mostraron significancia estadística y que tenían plausibilidad biológica. Elegimos los modelos con mayor parsimonia y, finalmente, verificamos que fueran apropiados corroborando que sus residuos se comportaran como ruido blanco. Por último, se determinó el coeficiente R^2 del modelo. Se consideró un valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando el software R, v3.5.1 (paquetes utilizados: forecast, tseries, trend, astsa, TTA). Los resultados reportados en este estudio siguen las directrices de los documentos STROBE-AMS y micro (19, 20).

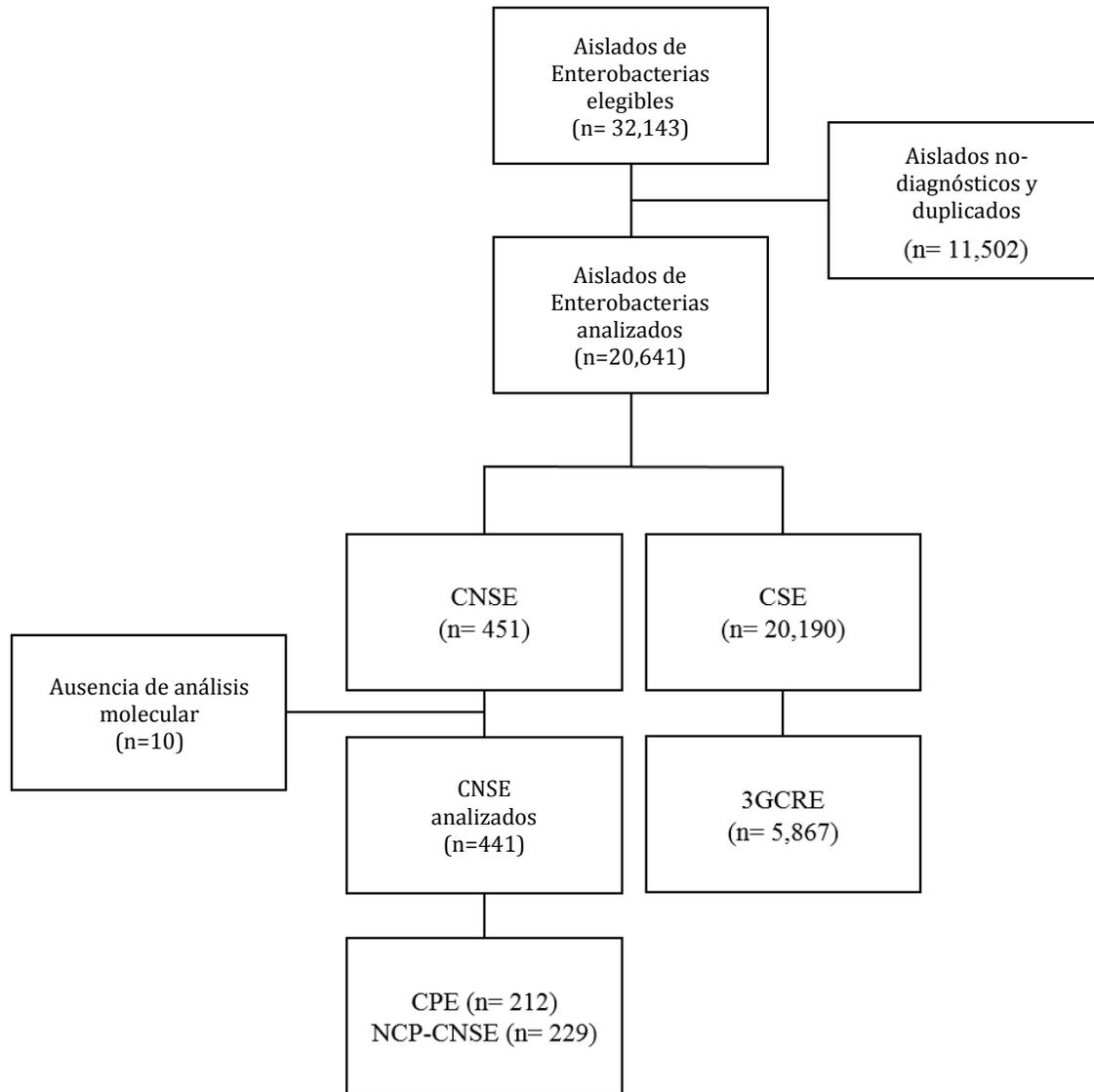
6. RESULTADOS

Descripción de los aislamientos de Enterobacterias

Se identificaron 20,641 aislamientos clínicos no duplicados de Enterobacterias durante el período de estudio; 2.2% (n = 451) de ellos correspondieron con CNSE (Fig. 1). Se realizaron pruebas moleculares en el 97.8% (n = 441) de ellos: 48.1% y 51.9% se clasificaron como CPE y NCP-CNSE, respectivamente (Tabla 1). Los genes de carbapenemasas más comúnmente encontrados en los aislados de CPE fueron *bla*_{OXA-232} (78.3%), *bla*_{KPC-1} (12.3%), y *bla*_{NDM-1} (5.2%). Con respecto a los aislamientos NCP-CNSE, el 68.1% presentó uno o más genes de beta-lactamasas (*bla*_{CTX-M-15} y/o *bla*_{SHV} y/o *bla*_{AmpC}). Al comparar los aislamientos de NCP-CNSE vs. CPE, una mayor proporción de los aislados CPE correspondieron a *Klebsiella* spp. (39.2% vs. 17.9%; $P < 0.0001$), y *Raoultella* spp. (5.7% vs. 0.4%; $P = 0,003$), y una menor proporción a *Enterobacter* spp. (7.1% vs. 40.6%; $P < 0.0001$) (Tabla 2).

Los sitios anatómicos de aislamiento más comunes de CNSE fueron la orina (44.6%), muestras intraabdominales (17.7%), y la sangre (14.2%); no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 3). Finalmente, en comparación con los aislados de NCP-CNSE, los aislados de CPE fueron más frecuentemente susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación y mostraron más comúnmente resistencia a los carbapenémicos y a piperacilina-tazobactam. Por otra parte, los aislados de CPE también mostraron CIMs más elevadas para todos los carbapenémicos y piperacilina-tazobactam, e inferiores para las cefalosporinas de tercera generación (Tabla 4).

Figura 1. Diagrama de flujo de los aislados clínicos de Enterobacteriaceae no duplicados analizados.



Abreviaturas: CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos; CPE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos; CSE, Enterobacterias susceptibles a carbapenémicos; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas; 3GCRE, Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

Tabla 1. Genes de beta-lactamasas encontrados en los aislamientos clínicos no duplicados de CPE y NCP-CNSE en el INCMNSZ: 2013-2018.

CPE (n= 212)			
	%	n	N
<i>bla</i> _{OXA-232}	78.3	166	212
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	50	83	166
(+) <i>bla</i> _{AmpC}	12	20	166
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	55.4	92	166
(+) <i>bla</i> _{GES-16}	0.6	1	166
(+) <i>bla</i> _{KPC-1}	0.6	1	166
<i>bla</i> _{KPC-1}	12.3	26	212
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	88.5	23	26
(+) <i>bla</i> _{AmpC}	42.3	11	26
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	92.3	24	26
(+) <i>bla</i> _{OXA-232}	3.8	1	26
(+) <i>bla</i> _{GES-16}	3.8	1	26
<i>bla</i> _{NDM-1}	5.2	11	212
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	100	11	11
(+) <i>bla</i> _{AmpC}	9.1	1	11
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	100	11	11
<i>bla</i> _{GES-16}	4.7	10	212
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	30	3	10
(+) <i>bla</i> _{AmpC}	20	2	10
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	40	4	10
(+) <i>bla</i> _{OXA-232}	10	1	10
(+) <i>bla</i> _{KPC-1}	10	1	10
(+) <i>bla</i> _{IMI-1}	10	1	10
<i>bla</i> _{IMI-1}	1.4	3	212
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	0	0	3
(+) <i>bla</i> _{AmpC}	66.7	2	3
(+) <i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	66.7	2	3
(+) <i>bla</i> _{GES-16}	33.3	1	3
NCP-CNSE (n= 229)			
	%	n	N
<i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV}	56.3	129	229
<i>bla</i> _{AmpC}	26.2	60	229
<i>bla</i> _{CTX-M-15} o <i>bla</i> _{SHV} o <i>bla</i> _{AmpC}	68.1	156	229

Abreviaturas: CPE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos; INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas.

Tabla 2. Comparación de las especies de Enterobacteriaceae no susceptibles a carbapenémicos según su mecanismo de resistencia: 2013-2018.

	CPE (n= 212)		NCP-CNSE (n=229)		P*
	%	n	%	n	
<i>Citrobacter</i> spp.	2.4	5	0.9	2	0.2688†
<i>Enterobacter</i> spp.	7.1	15	40.6	93	<0.0001
<i>Escherichia coli</i>	45.8	97	38	87	0.1199
<i>Klebsiella</i> spp.	39.2	83	17.9	41	<0.0001
<i>Raoultella</i> spp.	5.7	12	0.4	1	0.0030
<i>Serratia</i> spp.	0	0	2.2	5	0.0620†

Abreviaturas: CPE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas.

*Chi-cuadrada

† Prueba de Fisher

Tabla 3. Comparación de los sitios de muestreo de los aislamientos clínicos no duplicados de CPE y NCP-CNSE en el INCMNSZ: 2013-2018.

	CPE (n= 212)		NCP-CNSE (n=229)		P*
	%	n	%	n	
Orina	43.4	92	45.9	105	0.6728
Intraabdominal	16.5	35	18.3	42	0.7035
Sangre	17.5	37	11.8	27	0.1208
Tejidos blandos	9.9	21	10.5	24	0.9667
Respiratorio	8.5	18	9.2	21	0.9336
Otros	4.2	9	4.3	10	0.9499

Abreviaturas: CPE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas.

*Chi-cuadrada

Tabla 4. Análisis comparativo de la susceptibilidad antimicrobiana entre los aislamientos clínicos no duplicados de CPE y NCP-CNSE en el INCMNSZ: 2013-2018.

Antibiótico	CPE (n= 212)						NCP-CNSE (n= 229)						CPE vs. NCP-CNSE (CIM)	P [†]	CPE vs. NCP-CNSE (%S)	P [*]
	MIC (µg/mL)			Susceptible			MIC (µg/mL)			Susceptible						
	GM	50	90	%	n	n analizados	GM	50	90	%	n	n analizados				
AMC	30.2	32	32	2.4	5	208	29.1	32	32	2.3	5	219	0.0084	0.9999 [†]		
AMK	4.1	2	64	86.3	183	212	4.5	2	32	88.2	201	228	0.1815	0.6638		
AMP	31.7	32	32	0.5	1	191	31.7	32	32	0.7	1	134	0.7860	0.9999 [†]		
CAZ	6.9	4	64	52.8	112	212	25.1	64	64	21.1	48	227	<0.0001	<0.0001		
CIP	1.2	2	4	31	65	210	1.3	4	4	37.4	85	227	0.6825	0.1844		
CRO	9.4	64	64	44.1	93	211	25.3	64	64	19	43	226	<0.0001	<0.0001		
CST	0.5	0.5	1	98 [§]	194	198	0.5	1	1	94.5 [§]	190	201	0.5721	0.1213		
ETP	4.2	4	8	0.9	2	212	2.5	4	8	13.1	30	229	<0.0001	<0.0001		
FEP	8.5	16	64	33.3	4	12	8	8	64	31.3	5	16	0.8682	0.9999 [†]		
FOF	237.3	512	1024	32.2	56	174	191.1	256	1024	35.5	59	166	0.0870	0.5895		
GEN	2.5	1	16	67.8	143	211	2.1	1	16	74.6	170	228	0.2580	0.1428		
IMP	2.2	2	8	37.9	80	211	1	1	8	62.7	143	228	<0.0001	<0.0001		
MEM	1.4	1	8	54.2	115	212	0.7	0.5	8	72.2	164	227	<0.0001	0.0001		
NIT	39	32	256	59.7	126	211	57.7	64	256	43.9	100	228	<0.0001	0.0012		
SXT	89	320	320	45.9	96	209	70.6	20	320	54.2	123	227	0.0828	0.9999		
TGC	0.8	0.5	2	62.5	5	8	1.1	1	3.2	50	5	10	0.4974	0.6641 [†]		
TZP	116.6	128	128	2	4	201	64.2	128	128	19	39	205	<0.0001	<0.0001		

Abreviaturas: AMC, amoxicilina-clavulanato; AMK, Amikacina; AMP, ampicilina; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacino, CPE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos productoras de carbapenemasas; CRO, ceftriaxona; CST colistina; ETP, ertapenem; FEP, cefepime; FOF, fosfomicina; GEN, gentamicina; INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; IMP, imipenem; MEM, meropenem; CIM, concentración inhibitoria mínima; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; TGC, tigeciclina; TZP, piperacilina-tazobactam.

[†] Chi-cuadrada

[†] Prueba de Fisher

[‡] Prueba U de Mann-Whitney.

[§] Porcentaje of aislados wild type (WT)

Uso de antibióticos, porcentaje de adherencia a la higiene de manos, y tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE

En la Tabla 5 se presenta un resumen de las tasas mensuales del uso hospitalario de antibióticos, del porcentaje de adherencia a la higiene de manos, y de la incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE. La media mensual del uso total de antibióticos fue 128.7 DDDs por 100 días-paciente; no encontramos una tendencia estadísticamente significativa durante el período de estudio en su empleo ($P = 0.19$). Los antibióticos con actividad contra gramnegativos más comúnmente utilizados fueron los carbapenémicos (31.9%), piperacilina-tazobactam (12.3%), ceftriaxona (9%), y trimetoprim / sulfametoxazol (7.5%). Su promedio de uso mensual fue de 41, 15.8, 11.6, y 9.7 DDDs por 100 días-paciente, respectivamente. Identificamos una tendencia hacia el alza, estadísticamente significativa, en el consumo de carbapenémicos, y una tendencia a la baja, estadísticamente significativa, en el uso de ceftriaxona. Por otro lado, no encontramos cambios en el tiempo estadísticamente significativos en el uso de piperacilina-tazobactam y trimetoprim / sulfametoxazol (Tabla 5).

El promedio mensual del porcentaje de adherencia a las recomendaciones de higiene de manos fue del 45.8%. Se observó una tendencia al alza en el apego a dichas recomendaciones, estadísticamente significativa, durante el período de estudio. Finalmente, el promedio mensual de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, CPE, OXA-232 CPE, y NCP-CNSE fueron de 6.1 (rango de 0 a 19.5), 3.1 (rango de 3.01 a 10.02), 2.3 (rango de 0 a 10.01), y 2.8 (rango de 0 a 10.8) casos por cada 10,000 días-paciente, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Uso hospitalario de antibióticos, porcentaje de adherencia a la higiene de manos y tasas de incidencia de Infecciones por CNSE: 2013-2018.

Antibiótico	Código OMS ATC	Uso mensual de antibióticos [‡]				Tendencia	P [‡]
		Promedio mensual	Mín.	Máx.	% del total		
AMK	J01GB06	3.03	0	11.06	2.36	Baja	<0.0001
AMP	J01CA01	3.36	0.79	7.4	2.61	Alta	<0.0001
CAZ	J01DD02	0.4	0	1.91	0.31	Alta	<0.0001
CEF	J01DB03	2.81	0	7.38	2.18	Alta	0.0001
CLI	J01FF01	0.81	0	2.36	0.63	Baja	<0.0001
CRO	J01DD04	11.59	7.87	16.84	9.01	Baja	0.0017
CST	J01XB01	1.71	0.23	4.11	1.33	No	0.9382
DCX	J01CF01	3.41	0	14.63	2.65	No	0.6943
ETP	J01DH03	19.97	6.18	31.83	15.52	Alta	<0.0001
IMP	J01DH51	7.5	0	25.15	5.83	Alta	0.004
LZD	J01XX08	3.73	0.9	8.25	2.9	No	0.7991
MEM	J01DH02	13.55	0.22	24.97	10.53	No	0.3192
MNZ	J01XD01	5.07	0.17	7.69	3.94	Baja	0.0019
MXF	J01MA14	1.3	0	3.32	1.01	Alta	0.0204
SAM	J01CR02	2	0	5.27	1.55	Baja	0.0019
SXT	J01EE01	9.67	4.95	16.22	7.51	No	0.9999
TZP	J01CR05	15.84	11.19	22.64	12.31	No	0.7399
VAN	J01XA01	22.98	13.91	33.2	17.85	Baja	0.0093
Carbapenémicos Tipo 2		21.05	11.02	31.53	16.35	No	0.3641
Todos los carbapenémicos	J01DH	41.02	23.97	60.02	31.87	Alta	<0.0001
Uso total de antibióticos	J01	128.7	100.9	160.7	100	No	0.1992

Enterobacteriaceae	Tasas de incidencia [†]			Tendencia	P [‡]
	Promedio mensual	Mín.	Máx.		
CNSE	6.053	0	19.45	No	0.1548
CPE	3.074	0	10.15	No	0.1578
OXA-232 CPE	2.345	0	10.01	Alta	0.0101
NCP-CNSE	2.772	0	10.81	No	0.5516

Higiene de Manos	Adherencia a la higiene de manos			Tendencia	P [‡]
	Promedio mensual	Mín.	Máx.		
Higiene de Manos	45.77	24.05	65.99	Alta	0.0003

Abreviaturas: AMC, amoxicilina-clavulanato; AMK, Amikacina; AMP, ampicilina; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacino, CPE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos productoras de carbapenemasas; CRO, ceftriaxona; CST colistina; ETP, ertapenem; FEP, cefepime; FOF, fosfomicina; GEN, gentamicina; INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; IPM, imipenem; MEM, meropenem; CIM, concentración inhibitoria mínima; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; TGC, tigeciclina; TZP, piperacilina-tazobactam.

[‡]Uso mensual de antibióticos (DDDs /100 días-paciente) [†] Tasas de incidencia mensuales (casos / 10,000 días-pacientes)

‡Prueba Mann-Kendall

Regresión dinámica de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, NCP-CNSE, CPE y OXA-232 CPE

Los modelos ARIMA identificados en el análisis de series de tiempo univariado se encuentran representados en la Tabla 6. En cuanto al análisis de series temporales multivariado, pudimos encontrar un modelo de función de transferencia para las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, CPE y OXA-232 CPE que explicó el 20.8%, 19.3 %, y 24.2% de su variación en el tiempo, respectivamente (Tabla 7). En los modelos de CNSE y CPE, la única covariable que permaneció estadísticamente significativa fue el uso de piperacilina-tazobactam en los seis meses previos. Nuestro modelo mostró que un aumento en el uso piperacilina-tazobactam de 1 DDD por 100 días-paciente conduciría a un aumento de 0.69 y 0.49 casos de CNSE y CPE por cada 10,000 días-paciente, respectivamente.

En el caso del modelo de función de transferencia identificado para las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por OXA-232 CPE, encontramos dos covariables estadísticamente significativas: el uso de piperacilina-tazobactam seis meses antes, y las medias móviles del orden de 1 de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por OXA-232 CPE. De acuerdo con este modelo, un incremento en el uso piperacilina-tazobactam de 1 DDD / 100 días-paciente conduciría a un aumento de 0.43 casos de OXA-232 CPE por 10,000 días-pacientes seis meses después; lo anterior también se encuentra influenciado por los cambios bruscos en el mes previo de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por OXA-232 CPE dentro de un mes (18). Todo lo anterior se encuentra representado gráficamente en la Figura 2, donde trazamos las cuatro series de tiempo empleando curvas suavizadas por medias móviles de 5-meses. Por último, no pudimos identificar modelos de función de transferencia con covariables estadísticamente significativas para las series de tiempo de NCP-CNSE.

Tabla 6. Resumen del análisis de series temporales univariado.

Antibiótico	P^*	Modelo ARIMA seleccionado	P^\dagger
AMK	0.3808	1,1,1	0.2909
AMP	0.4843	1,1,1	0.2647
CAZ	0.376	0,1,3	0.5312
CEF	0.0224	2,0,2	0.4397
CLI	0.4899	1,1,3	0.6191
CRO	0.01	2,0,0	0.314
CST	0.4996	0,1,2	0.6435
DCX	0.2909	0,1,1	0.5872
ETP	0.6335	2,1,0	0.4282
IMP	0.1561	0,1,1	0.5556
LZD	0.266	0,1,1	0.4533
MEM	0.0609	0,1,2	0.8818
MNZ	0.05383	0,1,2	0.9323
MXF	0.02125	1,0,2	0.4824
SAM	0.8809	2,1,0	0.06743
SXT	0.02199	0,0,0	0.5739
TZP	0.0144	5,0,1	0.08577
VAN	0.4586	0,1,1	0.1894
Carbapenémicos Tipo 2	0.1049	2,1,0	0.3793
Todos los carbapenémicos	0.2964	2,1,0	0.7011
Uso total de antibióticos	0.03005	0,0,4	0.8863
Tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por Enterobacteriaceae	P^*	Modelo ARIMA seleccionado	P^\dagger
CNSE	0.08575	0,1,1	0.9665
CPE	0.4067	0,1,1	0.714
OXA-232 CPE	0.2906	0,1,1	0.3391
NCP-CNSE	0.01	1,0,1	0.1506
Adherencia a la higiene de manos	P^*	Modelo ARIMA seleccionado	P^\dagger
Higiene de manos	0.03476	0,0,2	0.2461

Abreviaturas: AMC, amoxicilina-clavulanato; AMK, Amikacina; AMP, ampicilina; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacino, CPE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos productoras de carbapenemasas; CRO, ceftriaxona; CST colistina; ETP, ertapenem; FEP, cefepime; FOF, fosfomicina; GEN, gentamicina; INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; IMP, imipenem; MEM, meropenem; CIM, concentración inhibitoria mínima; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas; NIT, nitrofurantóina; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; TGC, tigeciclina; TZP, piperacilina-tazobactam.

* Prueba incrementada de Dickey-Fuller

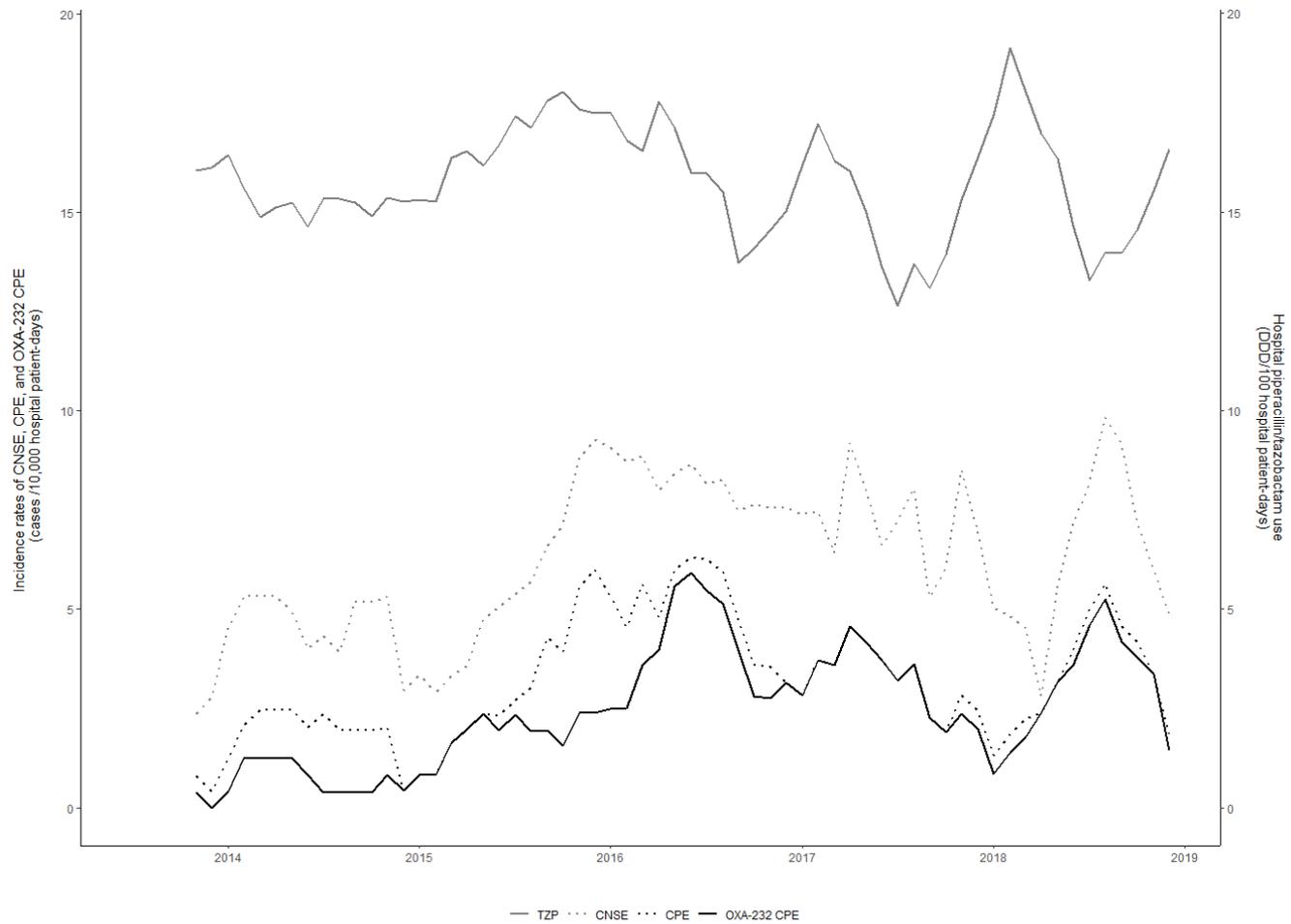
† Prueba Ljung-Box

Tabla 7. Modelos de función de transferencia identificados que muestran la relación dinámica entre el uso hospitalario de piperacilina-tazobactam con las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, CPE y OXA-232 CPE.

CNSE R²=0.2082263					
Variable	retardo (meses)	parámetro	(SE)	Estadístico <i>t</i>	<i>P</i>
Constante		-4.3788	(2.9374)	-1.4907	0.1421
Piperacilina-tazobactam	6	0.6911	(0.1834)	3.7685	0.0004
CPE R²=0.1926969					
Variable	retardo (meses)	parámetro	(SE)	Estadístico <i>t</i>	<i>P</i>
Constante		-4.4811	(2.1301)	-2.1037	0.04
Piperacilina-tazobactam	6	0.4907	(0.1330)	3.6886	0.0005
OXA-232 CPE R²=0.242147					
Variable	retardo (meses)	parámetro	(SE)	Estadístico <i>t</i>	<i>P</i>
Constante		-4.2546	1.9634	-2.1669	0.0348
Piperacilina-tazobactam	6	0.4365	0.1218	3.5842	0.0007
MA	1	0.3383	0.1383	2.4454	0.0179

Abreviaturas: CPE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas no susceptibles a carbapenémicos; MA, medias móviles; NCP-CNSE, Enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos no productoras de carbapenemasas; SE, Error estándar.

Figura 2. Curvas suavizadas (medias móviles de 5 meses) del uso de piperacilina-tazobactam, y de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales de CNSE, CPE y OXA-232 CPE: 2013-2018.



7. DISCUSIÓN

En este estudio, nuestro objetivo principal fue identificar predictores independientes de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE en función de su mecanismo de resistencia a carbapenémicos (es decir, CPE vs NCP-CNSE). Encontramos una relación temporal entre el uso de piperacilina-tazobactam y las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE; lo anterior persistió después de restringir el análisis a las tasas de incidencia de CPE, y OXA-232 CPE. Sin embargo, no pudimos encontrar ningún modelo predictivo de las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por NCP-CNSE. Nuestros hallazgos sugieren que la limitación del uso de piperacilina-tazobactam podría tener un impacto sobre la restricción de la propagación de los casos de CPE, principalmente sobre los aislados de OXA-232 CPE. Como mencionamos anteriormente, centrar las estrategias de control de infecciones para limitar la diseminación de los aislados de CPE, en este caso, los programas de control de uso de antimicrobianos, podría resultar en una mayor eficacia de los esfuerzos de control de infecciones por CNSE.

Algunos autores han sugerido que la exposición a los antimicrobianos puede suponer un riesgo mayor para la adquisición de infecciones por NCP-CNSE que para las infecciones por CPE (6, 8). Marimuthu et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en Singapur para evaluar el papel de la exposición previa a carbapenémicos como un factor de riesgo para las infecciones por CPE (*bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} y *bla*_{OXA-48-like}) y por NCP-CNSE. Después de ajustar por confusores, los autores encontraron que las probabilidades de uso carbapenémicos en los últimos 30 días fueron mayores para el grupo NCP-CNSE en comparación con CPE (aOR, 3.48 [IC del 95%, 2.39 a 5.09]). Sin embargo, una limitación importante de dicho estudio fue la falta de un brazo de control de Enterobacterias susceptibles a carbapenémicos (CSE) (6). Orsi et al. Evaluaron los factores relacionados con las infecciones causadas por CPE (*bla*_{KPC} productoras de *Klebsiella pneumoniae*) y *K. pneumoniae* resistente a ertapenem con modificaciones de la permeabilidad de

la membrana externa (Porin-ER-PK), utilizando como control CSE (CSE-*K. pneumoniae*). En el análisis multivariado, el tamaño del efecto de la exposición previa a antibióticos fue mayor para los sujetos con infección por Porin-ER-Kp en comparación con los infectados por CPE (Porin-ER-Kp: carbapenémicos aOR 19.1 [CI, 4.3 a 83.9], cefalosporinas de segunda generación aOR 25.7 [IC, 3.2 a 206.8], cefalosporinas de tercera generación aOR 2.2 [IC, 0.8 a 6.3], y CPE: carbapenémicos aOR 7.7 [IC, 1.7 a 35]) (8).

Estas diferencias se explican en parte porque ambos estudios evaluaron los datos de los pacientes a nivel individual utilizando un diseño de casos y controles. Dado que el principal mecanismo de adquisición de infecciones por NCP-CNSE y CPE es a través de la inducción de mutaciones *de novo* por medio de la presión selectiva y a través de la transmisión horizontal, respectivamente, los estudios de casos y controles son más adecuados para identificar las relaciones entre el uso de antimicrobianos y las infecciones por NCP-CNSE, pero este tipo de diseño de estudio podría subestimar el efecto global de la exposición a los antimicrobianos en las tasas de infección por CPE (2, 21). En contraste, los estudios ecológicos abordan esta relación a nivel de grupo, teniendo en cuenta otros factores tales como la transmisión de bacterias resistentes (21). Por lo tanto, este diseño podría ser más adecuado para evaluar el efecto global del uso de antibióticos en las tasas de infección de CPE en el entorno nosocomial. De acuerdo con nuestros resultados, un aumento del uso de piperacilina-tazobactam podría resultar en tasas de incidencia más altas de infecciones nosocomiales por CPE. Esto podría ser una consecuencia de una mayor probabilidad de selección CPE, mayor posibilidad de transmitir CPE al medio ambiente, a los trabajadores de la salud, o a otros pacientes y, por último, una presión más elevada de colonización (2).

Este estudio tiene varias limitaciones y fortalezas. En primer lugar, no confirmamos la ausencia de producción de carbapenemase en los aislados NCP-CNSE usando pruebas fenotípicas (por ejemplo, procedimiento de inactivación de carbapenémicos modificado), por lo tanto, hay una posibilidad de que algunos

aislados NCP-CNSE pudiesen albergar un gen carbapenemasas (22). No obstante, las diferencias en las especies y en las CIMs entre CPE y NCP-CNSE son consistentes con los hallazgos de otros informes para los aislados NCP-CNSE (23). Segundo, una de las limitaciones de los estudios ecológicos es la falta de evaluación de las relaciones a nivel individual como apoyo a la causalidad; no obstante, la causalidad también se puede apoyar por la relación temporal entre el uso de antibióticos seguido por un aumento en las tasas de resistencia; lo anterior se toma en cuenta en el análisis de series temporales (21, 24). Por otra parte, nuestros resultados son consistentes con estudios previos que también han encontrado una relación entre el uso de piperacilina-tazobactam y el riesgo de infección por OXA-232 (25). Por último, la validez externa de nuestro estudio se limita a los entornos con condiciones similares a las nuestras; sin embargo, también abre la posibilidad de encontrar predictores independientes para las infecciones de CPE a través de este diseño del estudio.

8. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados sugieren que el uso de piperacilina-tazobactam se relaciona en el tiempo con las tasas de incidencia de infecciones nosocomiales por CNSE, CPE y OXA-232 CPE. Restringir el consumo de antibióticos, en este caso, de piperacilina-tazobactam, debe ser parte de las estrategias de control de infección diseñadas para frenar la propagación de CPE. Se requiere de más estudios para estudiar el efecto de limitar el uso piperacilina-tazobactam en la reducción de las tasas de infecciones nosocomiales por OXA-232 CPE.

9. REFERENCIAS

1. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Frontiers in microbiology* 2013; **4**: 48.
2. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert review of anti-infective therapy* 2016; **14**: 95-108.
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of infectious diseases* 2017; **215**: S28-S36.
4. Kazi M, Shetty A, Rodrigues C. The carbapenemase menace: do dual mechanisms code for more resistance? *Infection control and hospital epidemiology* 2015; **36**: 116-7.
5. Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; **58**: 697-703.
6. Marimuthu K, Ng OT, Cherng BPZ et al. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2019; **63**.
7. Simner PJ, Goodman KE, Carroll KC et al. Using Patient Risk Factors to Identify Whether Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections Are Caused by Carbapenemase-Producing Organisms. *Open forum infectious diseases* 2018; **5**: ofy094.
8. Orsi GB, Bencardino A, Vena A et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection* 2013; **41**: 61-7.

9. Nicolas-Chanoine MH, Vigan M, Laouenan C et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2019; **38**: 383-93.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne PCaLSI.
11. TYGACIL® (TIGECYCLINE) FOR INJECTION
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021821s016lbl.pdf
(1/25/2018 2018, date last accessed).
12. Bogaerts P, Rezende de Castro R, de Mendonca R et al. Validation of carbapenemase and extended-spectrum beta-lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013; **68**: 1576-82.
13. Monstein HJ, Ostholm-Balkhed A, Nilsson MV et al. Multiplex PCR amplification assay for the detection of blaSHV, blaTEM and blaCTX-M genes in Enterobacteriaceae. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2007; **115**: 1400-8.
14. Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *Journal of clinical microbiology* 2002; **40**: 2153-62.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology GfAcaDaO, Norway, 2018.
16. Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y. Epidemiological interpretation of antibiotic resistance studies - what are we missing? *Nature reviews Microbiology* 2004; **2**: 979-83.
17. Box GEP, G. M. Jenkins, and G. C. Reinsel. Time Series Analysis: Forecasting and Control. 3rd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1994.
18. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *International journal of antimicrobial agents* 2000; **14**: 21-31.

19. Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ open* 2016; **6**: e010134.
20. Turner P, Fox-Lewis A, Shrestha P et al. Microbiology Investigation Criteria for Reporting Objectively (MICRO): a framework for the reporting and interpretation of clinical microbiology data. *BMC medicine* 2019; **17**: 70.
21. Schechner V, Temkin E, Harbarth S et al. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clinical microbiology reviews* 2013; **26**: 289-307.
22. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *Journal of clinical microbiology* 2018; **56**.
23. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; **64**: 257-64.
24. Grau S, Bou G, Fondevilla E et al. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2013; **31 Suppl 4**: 16-24.
25. Torres-Gonzalez P, Ortiz-Brizuela E, Cervera-Hernandez ME et al. Associated factors and outcomes for OXA-232 Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a tertiary care centre in Mexico City: A case-control-control study. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2016; **86**: 243-8.