



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

ISMAEL COSIO VILLEGAS

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A NEUMONÍA
POR *ENTEROBACTERALES* RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DURANTE
PERÍODO DE PANDEMIA POR COVID-19**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

JUAN PABLO CABRERA GUERRERO

DIRECTOR DE TESIS
DRA PAMELA GARCIADIEGO FOSSAS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
MANUEL CASTILLEJOS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

	Página
1 Resumen	3
2 Marco teórico	4
3 Planteamiento del problema	6
4 Justificación	7
5 Objetivos	8
6 Hipótesis	9
7 Metodología	10
8 Resultados	16
9 Discusión	18
10 Conclusión	19
11 Referencias	21

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A NEUMONÍA POR *ENTEROBACTERALES*
RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DURANTE EL PERÍODO DE PANDEMIA POR
COVID-19

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana actualmente es uno de los principales problemas de salud pública. Desde el 2017 la OMS clasificó por categorías de bacterias resistentes de acuerdo con su prioridad en atención por implicar una alta carga de morbi-mortalidad, hospitalización prolongada y costos. Con una prioridad de atención crítica se encuentran *Acinetobacter* y *Pseudomonas* resistentes a carbapenémicos además de la familia de los *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (CRE), estas son una de las principales causas etiológicas de infecciones relacionadas con la atención en salud. Principales mecanismos de resistencia por producción de carbapenemasas clase A (KPC), B (NDM, VIM) y D (OXA-48, OXA-48 like).

Durante el 2021 se documentó en el INER una incidencia de infecciones hospitalarias por CRE de 3.2%, incrementando esta cifra para el 2022 a 7.9%.

Antecedente de estado de colonización/infección por CRE, cateterismo urinario y exposición a antibióticos de amplio espectro son factores de riesgo asociados con infecciones por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos. El presente estudio se realiza con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados con neumonía por CRE en el INER durante el período de contingencia COVID-19.

MARCO TEÓRICO

La resistencia antimicrobiana actualmente es uno de los principales problemas de salud pública. Desde el 2017 la OMS clasificó por categorías de bacterias resistentes de acuerdo con su prioridad en atención por implicar una alta carga de morbi-mortalidad, hospitalización prolongada y costos.

Con una prioridad de atención crítica se encuentran *Acinetobacter* y *Pseudomonas* resistentes a carbapenémicos además de la familia de los *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (CRE), siendo estas últimas una de las principales causas etiológicas de infecciones relacionadas con la atención en salud (neumonías, infección del tracto urinario, infección del sitio quirúrgico e infecciones del torrente sanguíneo)⁷.

Dentro de los principales mecanismos de resistencia de los *Enterobacterales* se encuentran los mecanismos enzimáticos por producción de betalactamasas. Estas enzimas se clasifican de acuerdo a la enzima blanco que hidroliza siendo de clase A las que afectan carbapenémicos siendo la más frecuente KPC, clase B siendo las más frecuente NDM, VIM y clase D dentro de las cuales las más frecuentes son OXA-48, OXA-48 like⁶.

Estudios para identificar factores de riesgo no han demostrado resultados consistentes y los mecanismos de resistencia muestran variación geográfica^{1,2}.

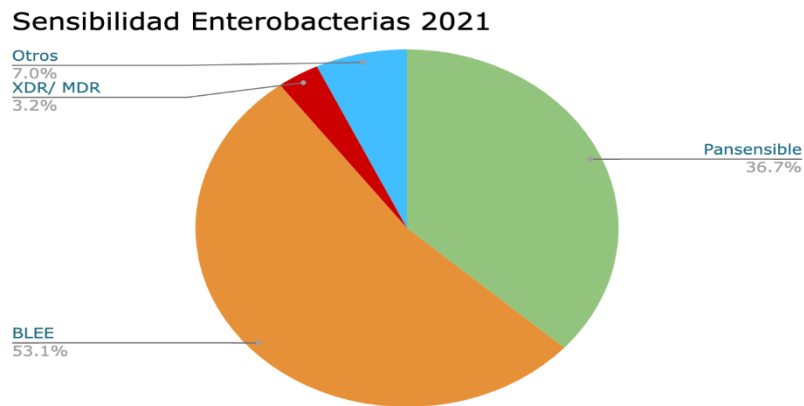
Un estudio europeo de 2023 identificó como factores de riesgo antecedente de colonización/infección por CRE, cateterización de la vía urinaria y exposición a

antibióticos de amplio espectro y como principal mecanismo de resistencia OXA-48 like⁴.

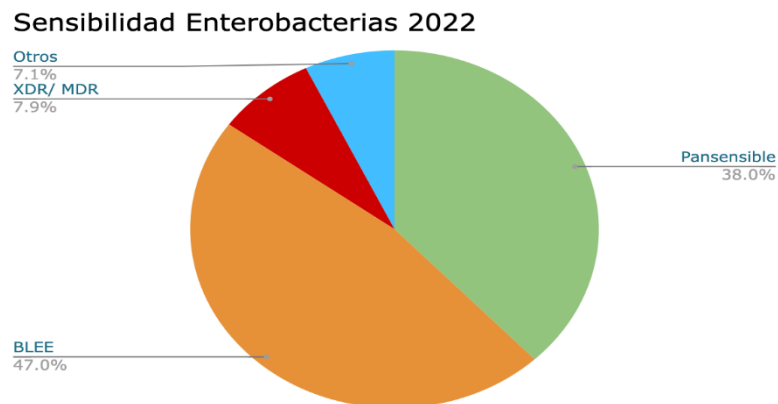
En México un estudio de cohorte retrospectivo del 1 enero al 30 de abril del 2014 que incluyó 330 pacientes documentó que 16.6% se encontraba colonizado por CRE, de los cuales 72.7% se identificó *Escherichia coli*, 23.6% *Klebsiella pneumoniae* y 3.6% *Enterobacter cloacae*. De estos 45.4% se demostró un mecanismo molecular resistencia OXA-232 y CTX-M-15, SHV, NDM-1, KPC-1, IMP. En este estudio se identificó como factores de riesgo terapia con carbapenémico HR 2.68 (CI 95% 1.03-6.98) $p < 0.005$, neoplasia hematológica HR 5.74 (CI 95% 2.46-13.4) $p < 0.001$ ³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Posterior al inicio del período de contingencia, objetivamente durante el 2021 se documentó una incidencia de infecciones hospitalarias, principalmente neumonías por *Enterobacteriales* XDR/MDR de 3.2% incrementando esta cifra para el 2022 con una incidencia de 7.9%.



Gráfica 1. Porcentaje de neumonías distribuidos por mecanismo de resistencia durante el período 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.



Gráfica 2. Porcentaje de neumonías distribuidos por mecanismo de resistencia durante el período 2022 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

JUSTIFICACIÓN

El determinar de forma objetiva los factores asociados con el desarrollo de neumonías por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos ayudará a instaurar acciones preventivas, disminuyendo así estancia intrahospitalaria, morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes del INER.

OBJETIVOS

-Primario:

Determinar los factores asociados con el desarrollo de neumonía por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos en el INER durante el período de pandemia por COVID-19.

-Secundarios:

Definir los principales CRE causales de neumonía en el INER.

Caracterizar el perfil de resistencia de los CRE.

Identificar los principales mecanismos de resistencia enzimático de los CRE causales de neumonía en el INER.

HIPÓTESIS

Antecedente de estado de colonización/infección por *Enterobacterales* con resistencia a carbapenémicos, cateterismo urinario y exposición a antibióticos de amplio espectro son factores de riesgo asociados con el incremento de las neumonías por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos en el INER durante el período de contingencia.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio unicéntrico, retrospectivo de casos y controles.

Se incluyeron pacientes ingresados a un centro hospitalario del sector público que brinda atención de tercer nivel especializado en pacientes con enfermedades respiratorias en la ciudad de México durante el período de contingencia por pandemia por COVID-19 comprendido de Junio de 2020 a Junio de 2023. Diseño del estudio apegado a recomendaciones metodológicas para identificar factores de riesgo para patógenos resistentes sugeridos por *Kaye et al (2005)* y *Evans (2017)*⁵.

Variable	Conceptualización	Operalización	Tipo	Unidad de medida	Estadística
Sexo	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer	Frecuencia y porcentaje
Edad	Tiempo cumplido en años desde el nacimiento	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Años	Frecuencia y Porcentaje
Días de estancia hospitalaria	Tiempo en días desde ingreso hasta egreso	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Días	Frecuencia y Porcentaje
Índice de masa corporal	Índice resultado del peso en kg dividido por el cuadrado de la talla	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Kg/m ²	Frecuencia y Porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	Tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Diabetes tipo 2	Enfermedad crónica caracterizada por presencia de hiperglicemia: a) Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl b) Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl + síntomas c) Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl posterior a carga oral de glucosa	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Enfermedad renal crónica	Anormalidad estructural y funcional renal > 3 meses: proteinuria, TFGe <60 ml/min/1.73 m ²	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Tasa de Filtrado glomerular	Definida por fórmula de CKD-EPI	Calculado por cifra de Cr al ingreso hospitalario	Cuantitativa Continua	ml/min/1.73 m ²	Frecuencia y Porcentaje
Enfermedad pulmonar crónica	Alteración estructural o funcional de vía respiratoria inferior	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje

Cáncer	Neoplasia sólida o hematológica	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Enfermedad reumatológica	Enfermedad inflamatoria articular/tejido conectivo	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Inmunosupresión farmacológica	Terapia con fármacos inmunosupresores (<0.2mg/kg/día por más de 15 días de prednisona o dosis equivalente, uso de cualquier otro fármaco inmunosupresor)	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Índice de Charlson	Sistema de evaluación de esperanza de vida 10 años	Calculado con datos de historia clínica	Cualitativa Ordinal	1: 0-1 punto sin comorbilidad 2: 2 puntos comorbilidad baja 3: 3 puntos comorbilidad alta	Frecuencia y Porcentaje
Infección por SARS CoV2	PCR-rt positiva	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
<i>Antibiótico</i>	Uso de fármacos antimicrobianos según grupo				
Carbapenémico		Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Vancomicina		Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Cefalosporinas		Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Linezolid		Definido en expediente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y

		clínico			Porcentaje
Quinolonas		Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Beta lactámico + inhibidor de beta lactamasa		Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje
Uso de 2 o más AB	Administración de 2 o más antibióticos por 24 hrs en los últimos 90 días	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y Porcentaje

Pacientes

Pacientes fueron identificados del registro de datos de la unidad de vigilancia epidemiológica.

El grupo de casos se definió como aquellos pacientes hospitalizados durante el período de estudio que cumplieran con los criterios de inclusión.

-Criterios de inclusión: edad igual o mayor a 18 años, en los que se documentara criterios diagnósticos de neumonía hospitalaria definidos según guías internacionales con diagnóstico etiológico de *enterobacterales* con patrón de drogo susceptibilidad con resistencia a carbapenémicos según lineamientos CLSI 2023 considerando MIC a ETP >0.5 y MEM >1 ug/mL.

Al menos 2 de los criterios diagnósticos para neumonía hospitalaria: a) clínico: incremento o deterioro en síntomas respiratorios, b) radiológico: incrementos o presencia de nuevos infiltrados y/o zonas de consolidación con signo de broncograma aéreo en TAC ó radiografía de tórax, c) microbiológico: identificación patógeno respiratorio en muestra respiratoria (expectoración, aspirado traqueal o lavado bronquial) por cultivo y/o PCR-múltiple.

-*Criterios de exclusión:* pacientes con identificación polimicrobiana (identificación de >3 bacterias). Pacientes con criterios de colonización por *enterobacterales* con patrón de resistencia a carbapenémicos.

-*Criterios de eliminación:* pacientes con identificación de dos aislamientos bacterianos en misma muestra con patrón de multidrogo resistencia.

El grupo control se definió como aquellos pacientes hospitalizados durante el período de estudio que cumplieran con los criterios de inclusión.

-*Criterios de inclusión:* edad igual o mayor a 18 años, con criterios diagnósticos de neumonía hospitalaria definidos según guías internacionales con diagnóstico etiológico de *enterobacterales* con patrón de droga susceptibilidad BLEE según lineamientos CLSI 2020.

Ambos grupos fueron comparados con un grupo control común definido como aquellos pacientes hospitalizados durante el mismo período de estudio que cumplieran con criterios de neumonía hospitalaria por *enterobacterales* sin patrón de resistencia BLEE o resistencia a carbapenémicos. Para asegurar características similares de comparación se seleccionó una proporción similar de patógenos para todos los grupos.

-*Criterios de exclusión:* pacientes menores de 17 años, pacientes sin criterios de neumonía hospitalaria de etiología bacteriana, pacientes con criterios de colonización por *enterobacterales* en tracto respiratorio.

-Criterios de eliminación: pacientes con criterios de neumonías hospitalaria con identificación microbiológica polibacteriana o sin patógeno documentado, pacientes sin registro documentado.

Recolección de datos.

Los datos demográficos se obtuvieron del expediente clínico, datos del diagnóstico microbiológico se obtuvieron del sistema de laboratorio de microbiología.

RESULTADOS

AÑO	PANSENSIBLE	BLEE/ AMPC	CRE	Total
2020	53	61	28	142
2021	46	52	24	122
2022	17	44	20	81
2023	5	9	11	25
TOTAL	121	166	83	370

Gráfica 1. *Enterobacterales* clasificados por año y patrón de drogo susceptibilidad.

METODO INDENTIFICACION	PANSENSIBLE	BLEE	CRE
CULTIVO	108	135	60
PCR	2	5	2
AMBOS	11	25	20
TOTAL	121	165	82

Gráfica 2. Principales métodos de identificación de *Enterobacterales*.

MECANISMO RESISTENCIA ENZIMÁTICO (POR DETECCION DE GENES)	BLEE	CRE	TOTAL
NO	138	58	196
SI	27	25	52
TOTAL	165	83	248

Gráfica 3. Mecanismo de resistencia identificado de acuerdo con patrón de drogo susceptibilidad.

ENZIMAS DETECTADAS	TOTAL
1: KPC	3
2: NDM	18
3: Oxa48-like	23
4: VIM	2
5: IMP	0

Gráfica 4. Principales genes de resistencia asociados con resistencia a carbapenémicos identificados por métodos moleculares.

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	RESISTENTE
PTZ	179	118
CRO	108	194
FOX	151	82
FEP	192	99
ETP	222	72
IMP	244	54
MEM	249	54
AMK	270	54
CIP	146	151
TG	0	0
CL	35	0

Gráfica 5. Perfil de droga susceptibilidad de todos los *Enterobacterales* aislados como agentes etiológicos de neumonía durante el período de contingencia por COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos identificamos un total de 370 episodios de neumonías por *Enterobacterales* durante el período de estudio, de los cuales la mayor proporción, 142 episodios se presentaron en el año de 2020, seguido de 122 episodios en el año 2021, 81 episodios para el año 2022 y 25 para el 2023. En cuanto al patrón de droga susceptibilidad la mayor parte de las identificaciones correspondió en 166 episodios a *Enterobacterales* con mecanismo de resistencia BLEE/AMPC, seguido de 121 pansensibles y 83 de tipo CRE, esto probablemente en relación a la prevalencia de resistencia de tipo BLEE/AMPC a nivel internacional y en asociación con el incremento de casos derivados de la contingencia^{1,2}.

El principal método de identificación para diagnóstico microbiológico fue a través de cultivo con 108 identificaciones para enterobacterias pansensibles, 135 para BLEE/AMPC y 60 para CRE. El método de diagnóstico molecular representó en todos los casos el menor porcentaje de identificación. Con ambos métodos diagnósticos se identificó a 11 enterobacterias pansensibles, 25 BLEE/AMPC y 20 de tipo CRE.

En cuanto al tipo de mecanismo de resistencia enzimático identificado por método molecular se identificó en 27 con patrón BLEE/AMPC y 25 con patrón CRE. Dentro de los genes de resistencia para CRE se

identificó en 23 aislamientos Oxa-like 48, 18 aislamientos NDM, 3 KPC, 2 VIM y cero IMP.

Dentro del perfil de drogo susceptibilidad 118 enterobacteriales fueron resistentes a PTZ, 194 a CRO, 151 a CIP mientras que 222 aislamientos fueron sensibles a ETP, 244 a IMP, 249 a MEM y 270 a AMK.

CONCLUSIÓN

Los resultados documentados con este estudio están en relación a los reportados en la literatura internacional en la cual se reporta como principal mecanismos resistencia en *Enterobacterales* los mecanismos enzimáticos^{1,2}. En relación a reportes de estadística nacional en un solo centro previo al período de contingencia y tal a los documentados en este estudio el principal mecanismo de resistencia es mediante OXA 48 like seguido de NDM y KPC, en relación al incremento de la incidencia de neumonías por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos esta pudiera estar en relación al incremento del número de ingresos hospitalarios, incremento en días/estancia hospitalaria, pacientes críticos con manejo invasivo que acarrea incrementó en la exposición a antibióticos de amplio espectro. Finalmente, en relación al patrón de droga susceptibilidad tal y a los reportes internacionales fue más frecuente la resistencia a cefalosporinas y penicilinas de espectro extendido. Será necesario evaluar la dinámica de infecciones y patrón de droga susceptibilidad posterior a la reorganización del sistema de salud posterior al período de contingencia para documentar si esta misma tendencia prevalece o se modifica y así impactar de forma significativa en la tasa de infecciones por *Enterobacterales* con resistencia carbapenémicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Karlsson M, Lutgring JD, Ansari U, Lawsin A, Albrecht V, McAllister G, Daniels J, Lonsway D, McKay L, Beldavs Z, Bower C, Dumyati G, Gross A, Jacob J, Janelle S, Kainer MA, Lynfield R, Phipps EC, Schutz K, Wilson L, Witwer ML, Bulens SN, Walters MS, Duffy N, Kallen AJ, Elkins CA, Rasheed JK. Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Collected in the United States. *Microb Drug Resist.* 2022 Apr;28(4):389-397

2.- Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, Martella LA, Costantini M, Mariottini A, Andreani P, Bruzzone P, Suadoni F, Francucci M, Ciocchi R, Cappanera S. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med.* 2020 Aug 25;9(9):2744.

3.- Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. (2015) Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. *PLoS ONE* 10(10): e0139883.

4.- Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanev T, de Kraker MEA, Feifel J, Sojo-Dorado J, Schotsman J, Cantón R, Daikos GL, Carevic B, Dragovac G, Tan LK, Raka L, Hristea A, Viale P, Akova M, Reguera JM, Valiente de Santis

L, Torre-Cisneros J, Cano Á, Roilides E, Radulovic L, Kirakli C, Shaw E, Falagas ME, Pintado V, Goossens H, Bonten MJ, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J; COMBACTE-CARE-EURECA Team. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control-control study (EURECA). *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 27;57:101871.)

5.- Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Apr;26(4):346-51.

6.- Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, Spencer J. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019 Aug 23;431(18):3472-3500.

7.- Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021 Oct 12;10(10):1310.