



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



División de Estudios de Posgrado

Hospital Ángeles Clínica Londres

Prevalencia de aislados de *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Ángeles Clínica Londres, de Enero del 2010 a Diciembre del 2011, y comparativo con un hospital público de tercer nivel.

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DR. JAVIER VILLAGROY GÓMEZ.

Asesor:

DR. DANIEL RAMÓN HERNANDEZ SALCEDO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA, UNAM

México, D. F. a 29 de Septiembre del 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIA

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los doctores Daniel Hernández Salcedo y Manuel Gallo Reynoso por todo el apoyo recibido en este sueño y proyecto de vida, que culmino en su etapa de formación con la elaboración de mi tesis de especialidad médica.

RESUMEN

Las bacterias Gram negativas constituyen el grupo de microorganismos que con más frecuencia se aísla en los hospitales del mundo. De estas bacterias, la *Klebsiella pneumoniae* cobra relevancia no solo por el número de aislados totales, sino por la capacidad que tiene de generar resistencia a antimicrobianos y la gran movilidad que tienen estos elementos de resistencia, entre bacterias de la misma especie e incluso a otros géneros. Específicamente la producción de beta lactamasas y carbapenemasas es de vital importancia, ya que son los principales antimicrobianos usados para el combate de infecciones de manera primaria y como recursos de segunda y tercera línea. En este estudio descriptivo transversal, se describe la prevalencia de aislados de *K. pneumoniae* en el Hospital Ángeles Clínica Londres durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2010 y el 31 de Diciembre del 2011, de manera global y por servicio. Se encontró una prevalencia menor a la reportada de manera general en el mundo, con un promedio de 3% en el Hospital Ángeles Clínica Londres (5-7% EEUU). Comparando la estadística obtenida con la del Hospital General de México O.D. (3.49%), se encuentra una menor incidencia, que no es estadísticamente significativa. Además de lo ya mencionado, se concluye que deben de iniciarse de manera expedita, por un lado la búsqueda intencionada de beta lactamasas de espectro extendido de manera rutinaria en el servicio de microbiología clínica, usando los métodos validados y recomendados de manera internacional; así mismo, aunque no se encontró evidencia que sugiera la presencia de carbapenemasas, se debe de tener una vigilancia estrecha y búsqueda de las mismas, a fin de generar políticas a tiempo que eviten la diseminación de ellas.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

Klebsiella pneumoniae pertenece a una de las familias más grandes y heterogéneas de bacterias conocidas, la *Enterobacteriaceae*. Esta familia, a su vez, es el grupo de bacterias que se aísla con mayor frecuencia de manera intrahospitalaria en todo el mundo, así como ser causal de enfermedad en ese ambiente. La taxonomía de este grupo es compleja, abarcando 51 géneros distintos, de los cuales 28 tienen importancia clínica en el ser humano, pudiendo ser patogénicas de manera primaria o hacerlo de manera potencial si las circunstancias clínicas del paciente lo permiten. El hábitat común de este grupo es la tierra, las plantas y algunas como comensales o simbioses en el tracto digestivo de los mamíferos, incluido el humano. Cuando se encuentran en el agua, generalmente es por contaminación con excretas. Las hay ubicuas (como la propia *Klebsiella* sp) o limitadas (*Salmonella typhi*). Comparten ciertas características:

- Son bacilos Gram negativos
- Tamaño pequeño a moderado (0.3-1 x 1-6 μm)
- Comparten antígeno común
- NO forman esporas
- Tienen requerimientos nutricionales simples, capacidad de fermentar azúcares
- Poseen cápsulas
- Son anaerobios facultativos
- Comparten un antígeno, llamado antígeno común enterobacteriano
- Presentan factores de adhesión especializados
- Sideróforos altamente especializados
- Tiene alta capacidad para movilización de plásmidos inclusive entre géneros

El género *Klebsiella* se divide a su vez en 3 especies, a saber: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. granulomatis*; anteriormente se reconocían además a *K. rhinoscleromatis* y *K. ozanae* como especies distintas, sin embargo ahora se consideran solo subespecies no fermentadoras de *K. pneumoniae*. Salvo esas excepciones, los demás integrantes fermentan lactosa, son capaces de producir cápsulas polisacáridas altamente especializadas y gruesas, que le confieren un aspecto mucoide a las colonias en los cultivos en placa; todas las especies son inmóviles. *K. oxytoca* aunque aislada con menor frecuencia, también posee la capacidad de infectar al humano; así mismo retiene la capacidad de producir enzimas inhibidoras de antibióticos.

K. pneumoniae es la principal especie productora de patología en el humano, siendo a su vez saprófito de nasofaringe y tracto gastrointestinal bajo y capaz de producir infección en el tracto urinario, abscesos hepáticos y neumonías en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, el grueso de las infecciones por este organismo ocurre dentro del hospital como microorganismos residentes de los mismos, normalmente asociados a patrones de

multirresistencia a antibioticoterapia. En adición a las infecciones comúnmente reconocidas, de manera intrahospitalaria producen infecciones de heridas, de catéteres, dispositivos intravasculares, infecciones de tracto biliar, peritonitis y meningitis. El principal factor de virulencia conocido de *K. pneumoniae* es la gruesa cápsula compleja de lipopolisacárido, a la cual se le conocen 77 variantes antigénicas, siendo la inhibición de la fagocitosis y evasión de factores bactericidas en el suero (inhibición de activación de C3b), inhibición de la diferenciación y capacidad funcional de macrófagos; los mecanismos por los cuales promueve la virulencia: la administración masiva de lipopolisacárido capsular de *Klebsiella pneumoniae*, como se demostró en estudios en ratones, produce parálisis inmune. Las variantes capsulares denominadas K1 y K2 se considera que son las que confieren mayor virulencia, sin embargo, no se han hecho estudios similares para determinar la capacidad de otras variantes. En estudios animales se evidenció que además de su cápsula, es capaz de producir diversos factores de adhesión incluyendo Pili de tipo I (mannose sensitive hemagglutinin, MSHA; especialmente asociados a mayor patogenicidad en tracto urinario), Pili de tipo 3 (mannose resistant *Klebsiella* like hemagglutination, MR/K-HA), fimbrias KPF-28 (media adherencia a epitelio intestinal), CF29K (factor no fimbrial; media adherencia a epitelio intestinal) y adhesina agregativa, todos los anteriores involucrados fuertemente en la adherencia a mucosas en el hospedero. Por otro lado, la producción de aerobactina (un sideróforo común a todas las enterobacterias, junto con la enterobactina) está asociado a mayor virulencia, a pesar de tener mucho menor actividad que la enterobactina.

En general, *Klebsiella pneumoniae* no ocupa los primeros lugares en incidencia y prevalencia en las infecciones nosocomiales, siendo en el 2010 la 8va causa en EEUU con un promedio de 3-7% de las mismas (dependiendo del estado, hospital y del sitio de infección; como ejemplo, el sistema de hospitales del estado de Nueva York reportó ese año un 6.1% de infecciones de sitio quirúrgico en cirugías abdominales, 6.1% de sitio quirúrgico en cirugías de tórax para “bypass” cardiaco, 3.4% en cirugías de cadera y 10.9% en infecciones de catéter central. Sin embargo, la importancia que cobra *Klebsiella pneumoniae* en las infecciones nosocomiales, es la inmensa facilidad que tiene para adquirir y movilizar elementos que confieren resistencia. En la última década, cepas extremadamente resistentes a antibióticos (XDR) han emergido mundialmente, principalmente por contagio paciente-paciente de manera intrahospitalaria; la clona predominante que se asocia a esto es la ST258.

Las bacterias Gram negativas han desarrollado mecanismos de protección contra los antibióticos, estos mecanismos pueden englobarse en 4 grupos principales:

1. Expresión de enzimas que modifican el antibiótico, inutilizándolo. El ejemplo clásico son las beta lactamasas.
2. Bombas transmembranales de expulsión. Movilizan al antibiótico del espacio periplásmico hacia el exterior, evitando su acoplamiento en el sitio de acción.
3. Cambios en la permeabilidad de membrana mediante la modificación de porinas. Al alterar estos canales se nulifica la capacidad de las moléculas para ingresar a la célula.
4. Alteraciones en los sitios blanco.

Específicamente cobra relevancia la producción de enzimas que hidrolizan antibióticos del grupo de los beta lactámicos, especialmente las enzimas con perfil extendido de hidrolización, llamadas beta lactamasas de espectro extendido (BLEE en español, ESBL en inglés). Aunque no existe una definición universal de BLEE, son enzimas que comparten las siguientes características:

- Confieren resistencia a la penicilina, cefalosporinas de 1ra, 2da y 3ra generación y aztreonam.
- No confieren resistencia a cefamicinas (cefotaxima, cefotetan) o carbapenémicos.
- Inhibidas por sustancias llamadas inhibidores de beta lactamasas.
- Basadas en la serina.

Estas enzimas se encuentran usualmente codificadas en elementos móviles llamados plásmidos, que pueden ser compartidos por las bacterias con otros organismos de su especie, e inclusive en ocasiones con otros géneros. Existen 2 tipos de clasificación de las beta lactamasas: una clasificación funcional realizada por Bush, Jacoby y Medeiros (anexo I), y una molecular (Anexo II). La diversidad de BLEE es amplia, llegando a varios cientos; actualmente el proyecto de clasificación y secuenciación de amino ácidos en la clínica Lahey es el más completo, estando la información en línea para consulta. Recientemente se han documentado enzimas nuevas que cuentan con la capacidad de hidrolizar también a los carbapenémicos (carbapenemasas), distinguiéndose de las metaloenzimas en que están basadas en Serina y no en Zinc como estas últimas.

Existen algunos métodos de laboratorio para la identificación de estas enzimas. El comité nacional para la estandarización de laboratorios clínicos, en EEUU, ha desarrollado pruebas específicas de microdilución de caldo o difusión de discos, usando antimicrobianos específicos, para la detección y confirmación de la presencia de BLEE. Cualquier aislado de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* o *E. coli* debe de ser considerado un potencial portador de beta lactamasas si los resultados de las pruebas van de acuerdo a la tabla 1:

Difusión de disco	Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) por microdilución
Cefpodoxima ≤ 22 mm	Cefpodoxima ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
Ceftazidima ≤ 22 mm	Ceftazidima ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
Aztreonam ≤ 27 mm	Aztreonam ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
Cefotaxime ≤ 27 mm	Cefotaxime ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
Ceftriaxona ≤ 25 mm	Ceftriaxona ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$

Tabla 2. Antibióticos que deben probarse y resultados para la detección de BLEE (CLSI, 2012)

Al ser variable la sensibilidad dependiendo del aislado, se recomienda realizar al menos la prueba con 2 de los 5 antibióticos, resultando los más sensibles para la detección la Ceftazidima y el Cefpodoxime.

Una vez que se han encontrado estas cepas, sospechosas de ser portadoras de BLEE, se deben de confirmar mediante estudios de fenotipificación usando ceftazidima y cefotaxima solos y junto con ácido clavulánico, usando el método de microdilución o por difusión de disco. En el caso de la prueba por microdilución, un decremento ≥ 3 diluciones en una CIM para cualquier antibiótico probado en combinación con 4 $\mu\text{g/ml}$ de ácido clavulánico, contra la CIM sin inhibidor, confirma la presencia de un organismo productor de BLEE. En el caso de los discos de difusión, un incremento ≥ 5 mm en el halo de inhibición del antibiótico comparándolo solo y con la adición del ácido clavulánico, también lo confirma. Recordando que se conocen cientos de BLEE, la prueba no es infalible y puede arrojar falsos negativos, especialmente en el caso de enzimas del tipo AmpC, TEM y SHV.

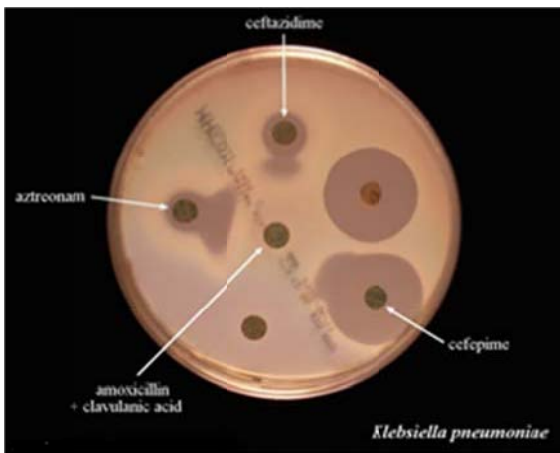


Figura 1. Prueba para detección de BLEE con discos de difusión. Nótese como los halos de inhibición de ceftazidima, aztreonam y cefepime “avanzan” hacia el disco central de amoxicilina/ácido clavulánico.

En el caso específico de las carbapenemasas, independientemente si son derivadas de Serina o de metales, la prueba de elección es el test modificado de Hodge (MHT, por sus siglas en inglés). La prueba consiste en observar el crecimiento de una cepa de control, conocida sensible a carbapenémicos (*E. coli* ATCC 25922), cuando se permite el crecimiento de la cepa problema junto a la de control. Si la cepa de control tiene crecimiento hacia el disco del carbapenémico (prefiriéndose ertapenem, por ser mejor sustrato para las carbapenemasas) al estar en contacto con la cepa problema, se considera un resultado positivo, ya que la carbapenemasa de la cepa problema permite el crecimiento originalmente inhibido de la *E. coli*, formando una figura característica de hoja de trébol.

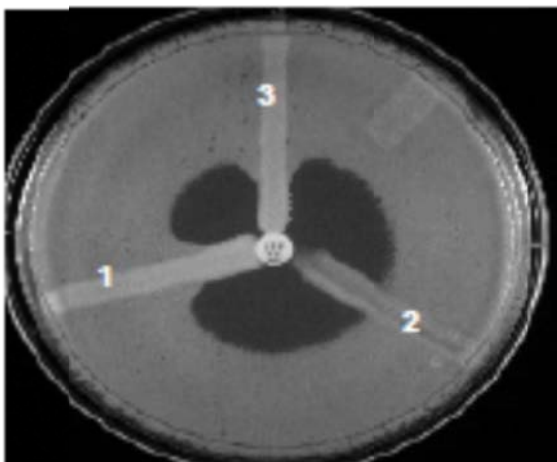


Figura 2. El MHT realizado en una placa de agar Mueller Hinton de 100 mm con “tapiz” de *E. coli* ATCC 25922. (1) *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705, positivo. (2) *K. pneumoniae* ATCC BAA 1706, negativo. (3) Cepa problema, resultado positivo. Nótese la formación de “hoja de trebol” en las pruebas positivas 1 y 3.

La relevancia de *Klebsiella pneumoniae* radica en su facilidad para la generación y movilización de BLEE y carbapenemasas basadas en Serina, específicamente las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC 1 y 2, por sus siglas en inglés), llamadas así por haber sido descritas por primera ocasión en este microorganismo, pero descritas ya en muchos otros géneros de Gram negativos. Lo anterior expuesto le confiere un sitio de honor en el grupo “de la muerte” de bacterias que provocan infección dentro de los hospitales y que son multidrogo resistentes. Este grupo ha sido llamado grupo ESKAPE, formando el acrónimo con las iniciales del nombre del género de las bacterias que lo forman:

Enterococcus sp
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacter sp

El grupo ESKAPE, según los centros de control enfermedades de EEUU, es responsable de casi el 70% de las infecciones hospitalarias. En el 2009, el número estimado de infecciones nosocomiales fue de 1 373 125 eventos (290 485 de sitio quirúrgico, 92 011 de catéter central, 52 543 neumonías asociadas a ventilador, 449 334 infecciones de vías urinarias relacionadas a sondas, 178 000 asociadas a *C. difficile*); el costo total estimado de las infecciones nosocomiales fue de 3.45 billones de dólares en el estimado bajo y de 10.7 billones en el estimado alto; la mortalidad se calculó en alrededor de 100 000 pacientes (porcentaje).

En un estudio publicado en 2011 por la Secretaria de Salud Federal, se evaluó a 54 hospitales generales en todo el país con respecto a la prevalencia de infecciones nosocomiales. El trabajo inicia con una frecuencia estimada de 2.1 hasta 15.8%, siendo el resultado final de 21%, teniendo en cuenta que solo se incluyeron las neumonías asociadas a ventilador y bacteriemias asociadas a catéter central.

Sobra mencionar el reto que implica para el clínico el manejo de estas infecciones por bacterias multidrogo o pan resistentes, en una época en la que la investigación y desarrollo de nuevas clases de antibióticos está estancado, aunado a un uso y abuso irresponsable de los actuales antibióticos por parte del cuerpo médico y de la población, reduciéndose cada vez más el margen de maniobra al enfrentar a uno de estos adversarios, redundando en los costos elevados de internamiento y en lo más importante, la posibilidad de muerte o secuelas graves en el paciente.

Justificación

Dado que en nuestro país carecemos de estadísticas confiables, y menos aún de recursos, infraestructura y educación suficientes para poder afrontar la multirresistencia y las infecciones hospitalarias de la misma manera que los países desarrollados, se hace prioritario el comenzar a conocer la epidemiología de nuestro país para poder generar políticas adecuadas de uso de antibióticos, así como directrices de manejo de infecciones por microorganismos multidrogo resistentes y de enseñanza, que prevengan desastres sanitarios en el mediano plazo.

Objetivos

Objetivo General

Describir la prevalencia de aislados de *Klebsiella pneumoniae* en Hospital Ángeles Clínica Londres, de Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Objetivos Específicos

Comparar la prevalencia con un hospital general de tercer nivel en el Distrito Federal

Material y métodos

Se utilizarán las hojas de reporte de incidencia bacteriana de los cultivos realizados en el Hospital Ángeles Clínica Londres, emitidos por el servicio de control de infecciones de dicha unidad, de Enero del 2010 a Diciembre del 2011. Los resultados definitivos y reporte de sensibilidades de todos los cultivos evaluados fueron realizados mediante el sistema MICROSCAN WALKAWAY 90 PLUS (Siemens), utilizando el panel para bacterias Gram negativas deshidratado, específico del fabricante para el sistema mencionado. Finalmente se compararán los resultados con los presentados en el trabajo Prevalencia y Patrón de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* en el HGM, de Abril del 2010 a Octubre del 2011.

Tipo de estudio

Se realizará un estudio descriptivo transversal.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Todos los aislados microbiológicos de cultivos solicitados por los distintos servicios del Hospital Ángeles Clínica Londres, de Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Todos los aislados de *Klebsiella pneumoniae* reportados en el periodo de tiempo mencionado, no se excluirá ningún aislado.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Tipo	Instrumento de medición
Tipo de bacteria	Nominal politómica	Hojas de reporte de incidencia bacteriana de los cultivos realizados en el Hospital Ángeles Clínica Londres
Sensibilidad antimicrobiana	Numérica	Informes interpretativos de antimicrobianos por bacteria
Antibiótico probado	Nominal politómica	Informes interpretativos de antimicrobianos por bacteria
Mes	Nominal politómica	Hojas de reporte de incidencia bacteriana de los cultivos realizados en el Hospital Ángeles Clínica Londres
Año	Numérica	Hojas de reporte de incidencia bacteriana de los cultivos realizados en el Hospital Ángeles Clínica Londres

Recolección de datos y análisis de los resultados

Se realizará un estudio estadístico descriptivo, en términos de frecuencias y porcentajes para las variables numéricas y nominales.

Implicaciones Éticas del Estudio

Tratándose de un estudio descriptivo no tiene implicaciones éticas ni repercusiones negativas para la salud de los enfermos, en las hojas de reporte no se mencionan nombres de los pacientes, por lo que la confidencialidad de los pacientes no se ve vulnerada.

Resultados

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero del 2010 y el 31 de Diciembre del 2011, se reportaron por el servicio de control de infecciones un total de 1340 aislados de cultivos (645 en 2010 y 695 en 2011), solicitados por los servicios del HACL (hospitalización, unidad de terapia intensiva, unidad de cuidados coronarios y urgencias). De este total, 41 correspondieron a *K. pneumoniae* (20 en 2010 y 21 en 2011), que equivalen a 3% de todos los aislados.

La prevalencia de aislados por servicio fue la siguiente:

Figura 4: Aislados totales por servicio 2010

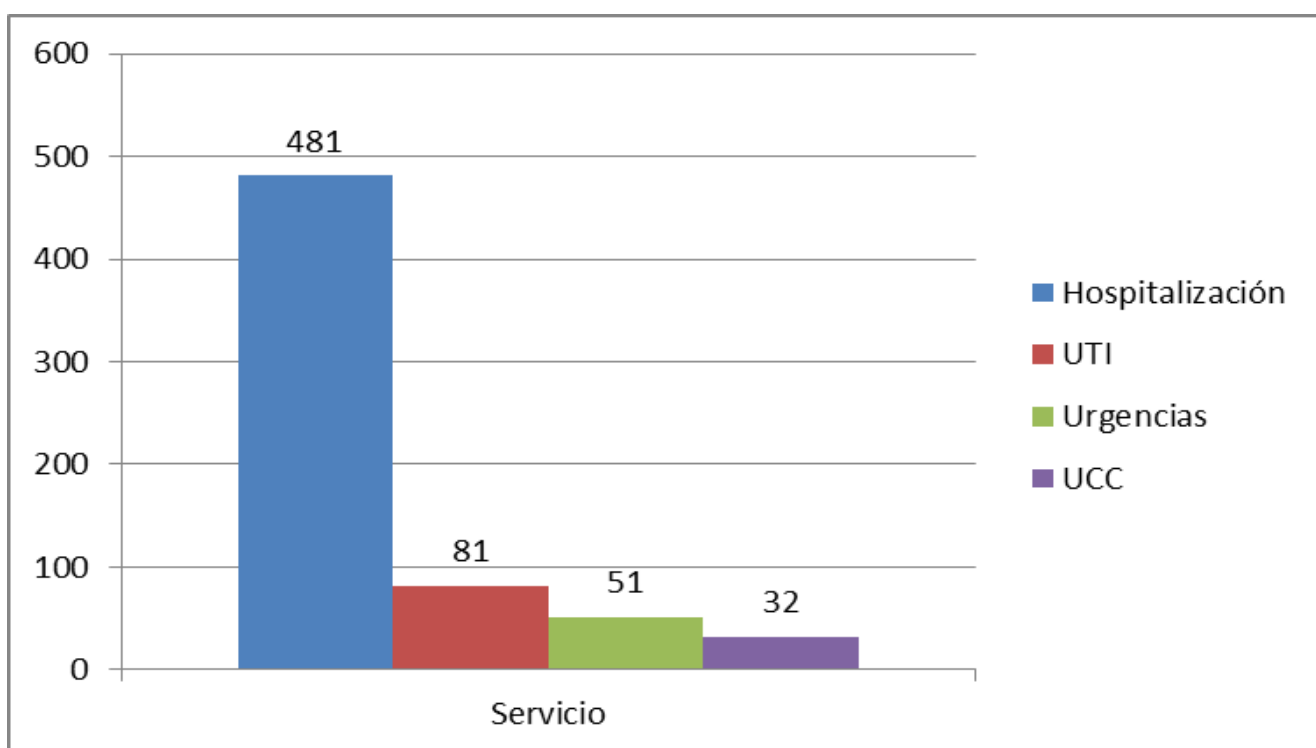
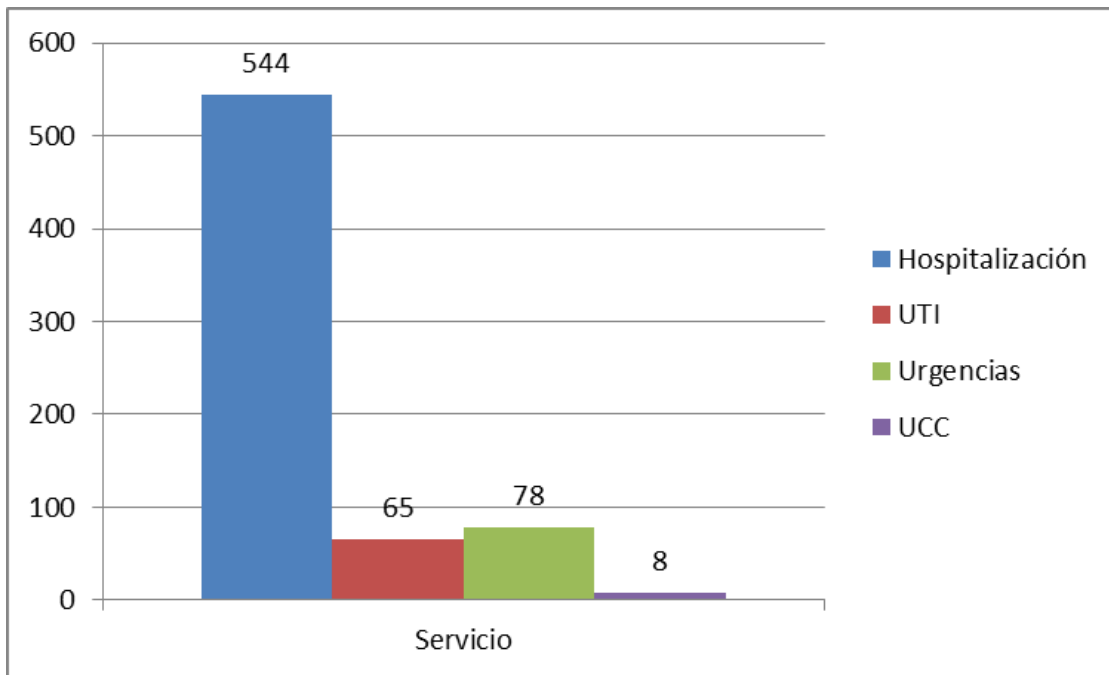


Figura 5: Aislados totales por servicio 2011



Con esta información, los aislados de *K. pneumoniae* por servicio y año:

Figura 6: Aislados de *K. pneumoniae* por servicio, 2010.

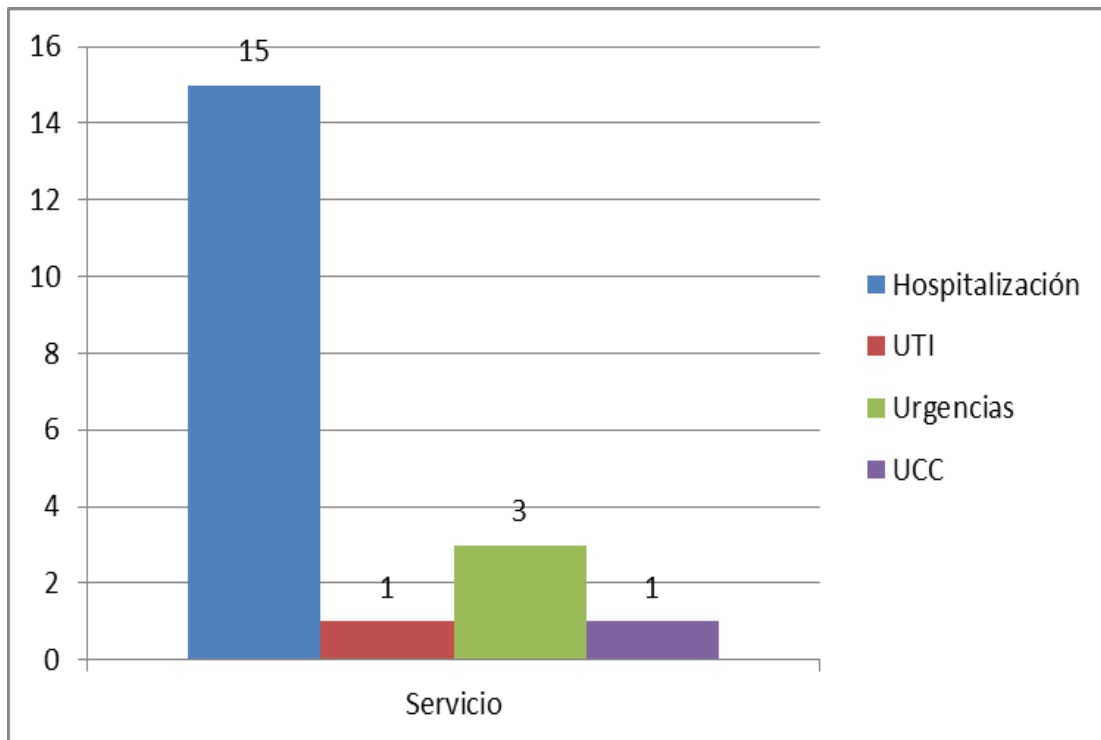
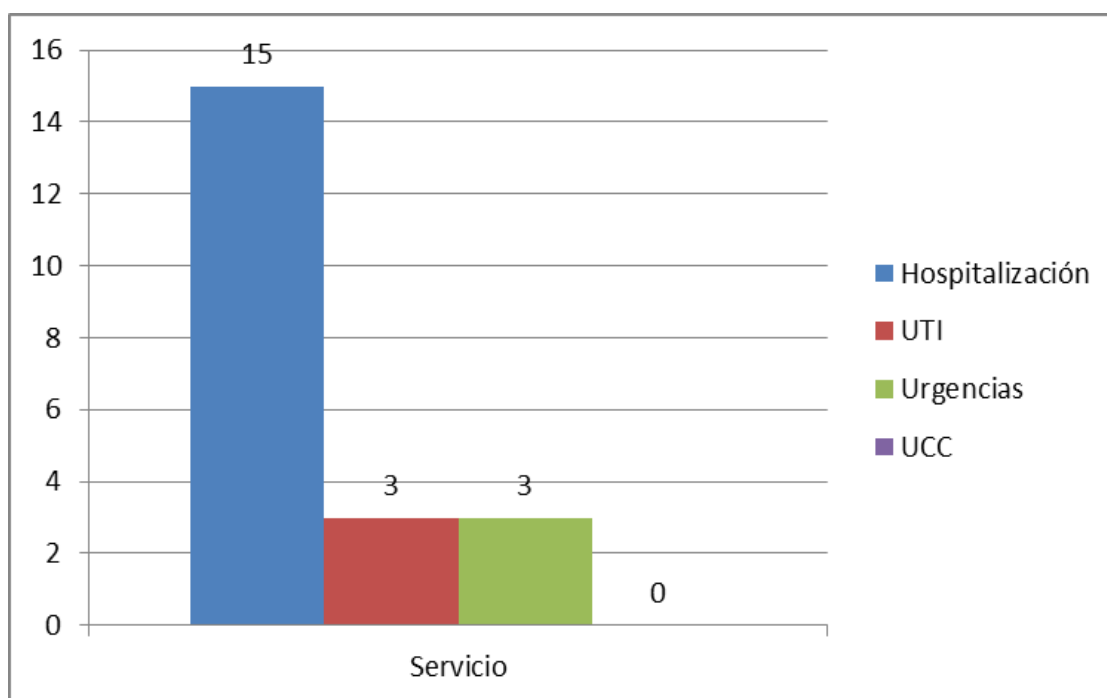


Figura 7: Aislados de *K. pneumoniae* por servicio, 2011.



En el Hospital General de México O.D., en el periodo comprendido entre el 1 de Abril del 2010 y el 31 de Octubre del 2011, se reportaron por el servicio de microbiología un total de 10566 aislados de cultivos (4614 en 2010 y 5952 en 2011), solicitados por los distintos pabellones del HGM; de ese total, 369 correspondieron a *K. pneumoniae* (206 en 2010 y 163 en 2011), que equivalen a 3.49% del total (4.47% durante 2010 y 2.76% en 2011).

Se aplicó una prueba *t* de Student, no pareada, utilizando el programa estadístico en línea Graphpad Software (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/ttest1.cfm>) para ver si existe una diferencia estadísticamente significativa en el número de aislados por año, resultando un valor de 0.5466, que bajo criterios convencionales no se considera una diferencia estadísticamente significativa; el intervalo de confianza al 95% es de 0.6150 (rango - 3.0638 a 4.2938).

Discusión

En primera instancia, comparando los datos obtenidos en este estudio y los publicados por el estado de Nueva York en Septiembre del 2011 y el grupo colombiano de estudio de resistencias nosocomiales, la prevalencia del HACL de aislados de *K. pneumoniae* es considerablemente menor, toda vez que el estado de Nueva York reporta un promedio de alrededor del 6% y en este estudio se encuentra en 3%, mientras que el grupo colombiano reporta tan solo en 6 meses 394 aislados.

Desgraciadamente no se pudo realizar, por ser un estudio retrospectivo y por no tener los medios tecnológicos disponibles, un estudio de genotipificación de los aislados, que darían información importante acerca de la o las clonas de *K. pneumoniae* que circulan en nuestro hospital, y que arrojarían luz acerca de la epidemiología y forma de diseminación de la misma. En los servicios clínicos, la distribución por sitio anatómico tiende a ser más homogénea, disminuyendo el aislamiento en heridas y aumentando en otros como los cultivos de esputo u orina, predominando este último.

Finalmente, y tomando en cuenta lo descrito en el marco teórico acerca de la identificación de cepas productoras de BLEE, y aunque no se realizaron pruebas específicas como se describieron al inicio del presente trabajo, se observa una disminución considerable de sensibilidad para 4 de los 5 antibióticos propuestos por CLSI para las pruebas de tamizaje de BLEE (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxime y aztreonam), así como un 100% de resistencia consistente a la ampicilina; lo anterior nos obliga a pensar que todos los aislados de *K. pneumoniae* del HACL son cuando menos productores de BLEE, y se menciona cuando menos, ya que además se encuentran sensibilidades disminuidas para quinolonas, tobramicina y aún para los beta lactámicos con inhibidor, lo que nos orilla a pensar que seguramente hay más mecanismos de resistencia involucrados.

Afortunadamente, en el presente estudio, las sensibilidades para carbapenémicos (imipenem y meropenem, no se hace sensibilidad para ertapenem o doripenem) siguen intactas por arriba del 90% (93% para imipenem y 91% para meropenem), lo cual indicaría la ausencia de las temidas carbapenemasas, ya sea de tipo KPC (1 y 2, derivadas de Serina) o la NDM (metaloenzimas derivadas de Zn).

Un punto por demás importante que debe de mencionarse, es la dificultad para obtener la información para la realización de la tesis. Aunque existe un servicio de control de infecciones, este se limita a dar reportes trimestrales acerca de las prevalencias en el tiempo mencionado, simplemente como datos estadísticos de porcentaje, sin que haya un análisis profundo de lugar de procedencia de aislado (comunitario o nosocomial), sitio anatómico del mismo, lugar de procedencia (se limitan a mencionar en los reportes las áreas de donde provienen, pudiendo ser más precisos, ej.: hospitalización por piso, UTI y UCC por cama), la temporalidad (en lugar de ofrecer los reportes por trimestres, hacerlo de manera mensual). Tampoco se mencionan en dichos reportes las sensibilidades de las bacterias aisladas en el periodo de tiempo, sino solamente una breve selección de las 2 o 3 más prevalentes, y esto solo como porcentaje y en ocasiones sin presentar sensibilidades importantes para cada caso (ej.: en el reporte del 3er trimestre del 2011 de hospitalización, se menciona bajo el rubro

Gram positivos a *S. aureus*, pero en el análisis de sensibilidades no se menciona la misma para oxacilina/meticilina. Según el informe 23 del CLSI, 2013, las sensibilidades mínimas a reportar para dicho microorganismo son un macrólido, clindamicina, oxacilina, cefoxitina, penicilina y TMP/SMZ).

Como análisis fuera del alcance inicial de este trabajo, se observa en los reportes, de manera preocupante, un aislamiento intenso de enterobacterias con fenotipo de BLEE e incluso de presencia de carbapenemasas.

Conclusiones

1. La prevalencia de aislamiento de *K. pneumoniae* en el Hospital Ángeles Clínica Londres es menor reportada a nivel internacional, e igual a la reportada por el Hospital General de México O.D.
2. El servicio con más prevalencia es el de hospitalización.
3. Se debe de modificar la manera de reporte y análisis de los aislados de la Clínica para poder llegar a mejores conclusiones y así emitir recomendaciones.
4. Es en el mejor interés de los pacientes y de la clínica que se hagan mejores reportes y más estudios como el presente, para poder establecer políticas de vigilancia y “stewardship” de los antimicrobianos usados en la unidad.

Referencias

- Barreto, S., Zambrano, M., & Araque, M. (2009). Variaciones fenotípicas de susceptibilidad en cepas de *Klebsiella pneumoniae* de origen nosocomial y su asociación con la formación de biopelículas. *Invest Clin*, 9.
- Brisse, S., Fevre, C., Passet, V., Issenhuth-Jeanjean, S., Tournebize, R., Diancourt, L., et al. (2009). Virulent Clones of *Klebsiella pneumoniae*: Identification and Evolutionary Scenario Based on Genomic and Phenotypic Characterization. *PLoS ONE*, 13.
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2009). Updated Functional Classification of b-Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother*, 9.
- Cano, V., Moranta, D., Llobet-Brossa, E., Bengoechea, J. A., & Garmendia, J. (2009). *Klebsiella pneumoniae* triggers a cytotoxic effect on airway epithelial cells. *BMC Microbiology*, 9.
- Canton, R. (2010). Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *EnfermInfeccMicrobiolClin*, 11.
- Karageorgopoulos, D. E., Miriagou, V., Tzouveleki, L. S., Spyridipoulou, K., & Daikos, G. L. (2012). Emergence of resistance to fosfomicin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2.
- Kumarasamy, K., Toleman, M. A., Walsh, T. R., Bagaria, J., & Butt, F. (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 6.
- Livermore, D. M. (2012). Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *Korean J Intern Med*, 15.
- Mandell, G. L., Bennett, J. E., & Dolin, R. (2010). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Naparstek, L., Carmeli, L., Chmelnitsky, I., Banin, E., & Navanon-Venezia, S. (2012). Reduced susceptibility to chlorhexidine among extremely-drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Hospital Infection*, 5.

- Nardmann, P., Cuzon, G., & Naas, T. (2009). The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. *Lancet Infect Dis*, 9.
- New York State Department of Health. (2010). *Hospital Acquired Infections*. New York: New York State Department of Health.
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *NEJM*, 10.
- Podschun, R., & Ullman, U. (1998). *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin. Microbiol. Rev.*, 16.
- Richet, H. (2012). Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 7.
- Russo, T. A., Shon, A. S., Beanan, J. M., Olson, R., MacDonald, U., Pomakov, A. O., et al. (2011). Hypervirulent *K. pneumoniae* Secretes More and More Active Iron-Acquisition Molecules than “Classical” *K. pneumoniae* Thereby Enhancing its Virulence. *Plos One*, 13.
- Scott, D. R. (2009). *The Direct Medical Costs of Healthcare Associated Infections in US Hospitals and the Benefits of Prevention*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
- Secretaria de Salud. (2011). *Medicion de la Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Publicas de Salud*. Mexico: Secretaria de Salud.
- Tafur, J. D., Torres, J. A., & Villegas, M. V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 10.
- Wu, D., Cai, J., & Liu, J. (2011). Risk Factors for the Acquisition of Nosocomial Infection with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Southern Medical Journal*, 5.
- Yigit, H., Queenan, A., Anderson, G., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J., Steward, C., et al. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 10.

Anexo I

Clasificación revisada de Bush-Jacoby-Medeiros de las beta lactamasas.

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB ^a	EDTA		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1c	NI ^b	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino- β -lactams	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PCI
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2bc	2bc	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino- β -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2bet	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino- β -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2cc	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiprone	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2dc	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino- β -lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam	CcpA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino- β -lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	CphA, Sfh-1
NI	4	Unknown					

^a CA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.

^b NI, not included.

Tomada de: *Karen Bush and George A. Jacoby. Updated Functional Classification of β -Lactamases Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54(3):969.*

Anexo II

Clasificación molecular de las beta lactamasas

- A. Beta lactamasas de espectro extendido. Correlaciona con el grupo 2 de Bush- Jacoby-Medeiros.
- B. Metaloenzimas. Clase 3 de Bush-Jacoby-Medeiros.
- C. AmpC. Clase 1 de Bush-Jacoby-Medeiros.
- D. OXA. Clase 2 de Bush-Jacoby-Medeiros.