

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA



Título: Caracterización clínica y microbiológica de carbapenemasas en patógenos causantes de infecciones neonatales en Cuba. IPK, 2022-2023

Trabajo para optar por el título de
Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología

Autora: Dra. Estela M. Díaz Ferro

La Habana, 2023

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURÍ
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA



Título: Caracterización clínica y microbiológica de carbapenemasas en patógenos causantes de infecciones neonatales en Cuba. IPK, 2022-2023

Trabajo para optar por el título de
Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología

Autora: Dra. Estela M. Díaz Ferro

Tutora: Dra. Dianelys Quiñones Pérez, DrC

La Habana, 2023

AGRADECIMIENTOS

Así que no temas, porque yo estoy contigo; no te angusties, porque yo soy tu Dios. Te fortaleceré y te ayudaré; te sostendré con mi diestra victoriosa.
(Isaías 41:10)

A Dios que le debo toda mi vida, y en cada momento de dificultad lo sentí cerca, a través de todas las personas que vieron mis días más grises y se mantuvieron a mi lado apoyándome.

Mi especial agradecimiento a las Dras Yanet y Roxana, a los profesores del Departamento de Docencia y a la Profesora María Teresa Illnait, jefa de la especialidad de Microbiología.

Mi tutora la Dra. Dianelys y a mi querida Lic. Vinayda Bouza por enseñarme a dar los primeros pasos en la investigación y por sus inestimables consejos y dedicación.

Mi gratitud a mis compañeros de trabajo y profesores que de una manera u otra siempre estuvieron pendientes de mi desarrollo científico.

A mis madres, porque sin ellas hoy este resultado sería imposible, por ser mi retaguardia y asumir parte de mis responsabilidades para que yo siguiera adelante, a mi papá, a mis hermosas sobrinas en especial mi pequeña Eli y a mi hermano José Manuel.

A mi esposo, por ser un apoyo incondicional.

A todos, gracias.

«Aunque andes en valles de sombra y muerte no temerás mal alguno por yo estaré contigo». Salmos 23:4

DEDICATORIA

A mi familia, esposo y mi pequeño hijo cuya sonrisa es capaz de iluminar los días más oscuros.

RESUMEN

La resistencia a carbapenémicos en infecciones neonatales se asocia al incremento de la morbimortalidad. Con el objetivo de conocer el comportamiento microbiológico de los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas (BGNPC) causantes de infecciones neonatales, se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (LNR/IAAS) del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) en el período enero 2022- junio 2023 que incluyó 21 aislados procedentes de 12 hospitales del país. Se realizó la identificación de especies mediante pruebas bioquímicas, se determinó la susceptibilidad a diferentes antibióticos de importancia terapéutica con la detección de carbapenemasas mediante la prueba de discos combinados y su tipo genético mediante inmunocromatografía. *Klebsiella pneumoniae* prevaleció como causa de sepsis (10/21) seguida por *Enterobacter cloacae* y *Acinetobacter baumannii* mientras *Escherichia coli* causó infección del sitio quirúrgico. Se detectó resistencia a aminoglucósidos, quinolonas, sulfaprim, fosfomicina, rifampicina y tigeciclina por encima del 60%. Colistina fue el antimicrobiano más activo in vitro con 88% de sensibilidad. Se confirmó producción de carbapenemasas tipo NDM en todos los aislados y uno de ellos con coproducción de KPC. Los resultados obtenidos sugieren que las infecciones neonatales por BGNPC, constituyen un problema de salud en hospitales del país y revelan la necesidad de su diagnóstico precoz y monitoreo de la susceptibilidad antimicrobiana.

ABREVIATURAS

BGNPC: Bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas

LNR/IAAS: Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria

IPK: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

BGNRC: bacterias/bacilos gramnegativas resistentes a carbapenémicos

BLEE: β -lactamasas de Espectro Extendido

OMS: Organización Mundial de la Salud

MDR: Multidrogorresistente

XDR: Extremodrogorresistente

PDR: Pandrogorresistente

OPS: Organización Panamericana de la Salud

UCIN: Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

PAMI: Programa Materno Infantil

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

MLB: Metallo- β -lactamasas

EDTA: ácido etilendiaminotetracético

AUG: ácido clavulánico

DPA: ácido dipicolínico

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

PBA: ácido fenil borónico

EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Complejo ABC: Acinetobacter baumannii-calcoaceticus

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	4
III. MARCO TEÓRICO.....	5
III.1. Carbapenemasas.....	5
III.2. Tipos y clasificación de carbapenemasas.....	5
III.3. Características fenotípicas de las carbapenemasas.....	6
III.4. Epidemiología de las carbapenemasas.....	8
III.4.1. Carbapenemasas clase A.....	10
III.4.2. Carbapenemasas clase B.....	10
III.4.3. Carbapenemasas clase D.....	12
III.5. Infección neonatal por patógenos productores de carbapenemasas....	12
III.5.1. Situación global y en Cuba de las infecciones en neonatos.....	14
III.5.2. Tratamiento de las infecciones por BGNPC en neonatología.....	16
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	19
IV.1. Tipo de estudio.....	19
IV.2. Universo y muestra.....	19
IV.3. Operacionalización de variables.....	20
IV.4. Procedimientos.....	22
IV.5. Análisis y procesamiento estadístico.....	27
IV.6. Consideraciones Éticas.....	27
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
V.1. Conclusiones.....	41
V.2. Recomendaciones.....	42
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	43
VII. ANEXO	

I. INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el manejo de infecciones en los recién nacidos genera un aumento en la resistencia antibiótica, lo que a su vez lleva a tasas más altas de fallo terapéutico con el uso de terapias antibióticas empíricas e incremento de la mortalidad(1).

En la población pediátrica, los carbapenémicos suelen ser las opciones terapéuticas recomendadas para el tratamiento de infecciones graves, incluidas las causadas por bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de tipo serin- β -lactamasa con acción cefalosporinasa (AmpC). Sin embargo, producto a la evolución continua de los mecanismos moleculares de resistencia, la epidemiología de estos bacilos resistentes a los carbapenémicos está cambiando a nivel global. Un número, cada vez mayor, de pacientes están siendo colonizados e infectados por dichos bacilos, principalmente los neonatos, como una de las poblaciones más vulnerables(2–4).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia de la infección neonatal en América Latina es del 3,5-8,9% y se reporta anualmente la muerte de 5 millones de recién nacidos en el mundo, en el que 40% de estas se relacionan con los procesos infecciosos, entre ellos la sepsis. Esta se relaciona con un 1,3-3,9 millones de casos asociados a 400 000 y 700 000 muertes en que el 98% de las mismas ocurren en países en vías de desarrollo (5).

Entre los bacilos gramnegativos más comunes que causan estas infecciones en los recién nacidos se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Dichos bacilos se reconocen como prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos por la OMS en su lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos que publicó en 2017, específicamente, los productores BLEE y/o carbapenemasas (6).

Las carbapenemasas son un grupo variado de enzimas capaces de hidrolizar a todos los betalactámicos, incluidos los Inhibidores de β -lactamasas y carbapenémicos. Estas enzimas se asocian con multidrogorresistencia (MDR), extremadrogorresistencia (XDR) e incluso pandrogorresistencia (PDR) por lo que representan un riesgo sanitario importante y constituyen un desafío en la práctica diaria de los neonatólogos debido a los recursos terapéuticos limitados en esta población infantil. Esto resalta la necesidad de conocer los perfiles de resistencia de los aislados productores de carbapenemasas en busca de alternativas eficaces que posibiliten el control de la infección, disminuir la mortalidad, el consumo de antibióticos y prevenir infecciones (7).

La OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2010 lanzaron la primera alerta epidemiológica para Latinoamérica por la emergencia de carbapenemasas en la región; sin embargo, con la pandemia COVID-19 se produce una exacerbación de este fenómeno y el incremento de combinaciones nuevas de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. Esto provocó que en 2021 se lanzaran una nueva alerta donde se ratifica la importancia de establecer medidas de prevención y control de la infección en los servicios de atención de salud, así como la vigilancia y detección de este mecanismo de resistencia (3,8).

La facilidad que las bacterias poseen para adquirir e intercambiar material genético explica la rapidez con que algunas de ellas desarrollan resistencia. La propagación de BGNPC es preocupante en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), en este entorno de cuidados complejos, la aparición y diseminación de estos aislados, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp., ocurren con frecuencia y constituyen un riesgo grave para los neonatos (4).

Un estudio realizado en servicios de neonatología en La Habana durante el período 2017-2020 demostró un 63,3% de sepsis en los neonatos estudiados con mayor

prevalencia de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* los que constituyen unos de los principales productores de carbapenemasas dentro de los bacilos gramnegativos (9). En el período 2021-2022 las infecciones fueron causa en un 23,1% de mortalidad infantil donde las infecciones de inicio tardío aportaron el mayor número de casos y en 15 territorios se confirmaron brotes en servicios de neonatología con letalidad elevada (Comunicación personal, PAMI-MINSAP).

Todos los pacientes con infección neonatal reciben un tratamiento antimicrobiano empírico. Esto representa un gran reto, dadas las características propias e individualidades de los recién nacidos y al fenómeno de la resistencia antimicrobiana, la cual es mucho mayor en los patógenos hospitalarios. En adición, el LNR-IAAS/IPK notifica el incremento de BGNRC con marcada producción de carbapenemasas (10,11).

En Cuba las investigaciones sobre el comportamiento de la infección neonatal por bacilos gramnegativos y los mecanismos de resistencia de los mismos son escasas y aún más sobre patógenos productores de carbapenemasas cuyos estudios realizados se han centrado en pacientes adultos (10,12).

A propósito de esta problemática se plantean las siguientes preguntas científicas: ¿Cuáles son las especies de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas causantes de infecciones en neonatos? ¿Qué tipos de infecciones producen? ¿Qué tipos de carbapenemasas prevalecen? ¿Cómo se comporta la susceptibilidad de los aislados productores frente a antibióticos no betalactámicos?

I. OBJETIVOS

Específicos

- Describir la distribución de los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas según las especies y el tipo de infección.
- Determinar los tipos genéticos de carbapenemasas en los bacilos gramnegativos, objeto de estudio y su distribución según especies.
- Describir la susceptibilidad a antibióticos no betalactámicos de los aislados productores de carbapenemasas.

II. MARCO TEÓRICO

III.1. Carbapenemasas

Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar, en dependencia de su tipo a todos o casi todos los betalactámicos incluyendo los carbapenémicos como imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem. Además, se asocian a multidrogorresistencia por lo que representan un riesgo sanitario importante en todo el mundo (9).

III.2. Tipos y clasificación de carbapenemasas

Se conocen más de 30 familias y se pueden dividir en propias de especie y adquiridas. El origen y la secuenciación nucleotídica es muy versátil, además se encuentran asociadas a integrones, estructuras génicas que almacenan genes de resistencia, que se transmiten por plásmidos o transposones (9).

Clasificaciones más actuales de las carbapenemasas descritas por Ambler o la de Bush-Jacoby-Medeiros (**Tabla III.2.1**)(13).

Tabla III.2.1. Clasificación de las carbapenemasa según Ambler y Bush-Jacoby-Medeiros.

Ambler	Bush-Jacoby-Medeiros	Derivados	Bacterias comunes
A	2f	KPC, NMC, IMI, SME, GES	<i>Enterobacterales</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., raramente en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
B	3a	IMP, VIM, GIM, SPM, SIM, NDM	<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacterales</i>
	3b	CAU, GOB, FEZ	
D	2df	OXA-23, 24/40, 48, 163	<i>Acinetobacter</i> spp., OXA-48 se describen en <i>Enterobacterales</i>

Fuente: Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995.

III.3. Características fenotípicas de las carbapenemasas

El grupo más importante de carbapenemasas lo constituyen las metalo- β -lactamasas (MBL) pertenecientes a la clase B o grupo 3 de Bush y Jacoby. Las enzimas principales son la NDM, IMP y VIM con un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico(AUG), el sulbactam o el tazobactam. Sin embargo, se inhiben por agentes quelantes de cationes divalentes como el ácido etilendiaminotetracético (EDTA), los compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico, o el ácido dipicolínico (DPA)(14). Se describen con características similares enzimas de los grupos SPM, GIM, SIM, AIM, DIM y KHM. En la actualidad, la enzima NDM-1 crea una alarma significativa debido al perfil mutirresistente o panresistente de los aislados que la producen (15,16).

Otro grupo substancial de carbapenemasas son las de clase A (grupo 2f). El primer representante es la β -lactamasa SME, confieren un fenotipo con pérdida marcada de sensibilidad a los carbapenémicos, un perfil hidrolítico que incluye el aztreonam y en menor medida a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, no es inhibida por el EDTA, destaca la inhibición parcial por el aumentín. Otras enzimas relacionadas son las de los grupos IMI (IMI-1 y -2) y NMC-A. No obstante, dentro de las carbapenemasas de clase A, la que tiene mayor importancia epidemiológica son las denominadas *Klebsiella pneumoniae* (KPC)(12).

Desde el punto de vista fenotípico, hidrolizan de forma eficiente penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Como excepción tendrían una menor tasa de hidrólisis de las cefamicinas aunque los valores de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) que se obtienen suelen estar por encima del punto de corte de sensibilidad. No se inhiben por el AUG, pero sí por el ácido fenil borónico (PBA), inhibidor que se utiliza para su reconocimiento fenotípico. No obstante, la inhibición por este inhibidor no es exclusiva de las enzimas KPC ya que también inhibe las β -lactamasas de tipo AmpC y con la excepción de la enzima CMY-10 no hidrolizan carbapenémicos(12).

Las enzimas Clase D son oxacilinasas, también conocidas como OXA (Tabla III.2.1). Se asocia, de manera frecuente, con la producción de BLEE (en particular con la enzima CTX-M-15) lo que aumenta su resistencia a los carbapenémicos. Su rápida diseminación se asocia a la difusión de plásmidos(12,17).

La peculiaridad de esta clase de enzima radica en su capacidad de hidrolizar, de forma débil, a los carbapenémicos y no a las cefalosporinas de amplio espectro ni al aztreonam (a excepción de OXA 27). Su actividad es poco inhibida por EDTA o ácido clavulánico (menos OXA 23 que es resistente), por lo tanto, su reconocimiento y detección representan un desafío. Se han identificado en varias especies de *Enterobacterales*, pero se aíslan con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*. Su nivel de resistencia a los carbapenémicos aumenta cuando se asocia a alteraciones en la permeabilidad de la membrana y la producción de β -lactamasas (18).

La detección fenotípica de OXA-48 es compleja ya que la hidrólisis de los carbapenémicos es poco eficiente e inexistente para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. (18) El perfil de sensibilidad que confieren, mantiene las características generales de las OXA al ser poco inhibida por el AUG, sulbactam o tazobactam. (18) Por ello, en un antibiograma habitual de *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*, enterobacterias que portan, en su mayoría la OXA-48, se muestran resistentes a las penicilinas y sus asociaciones con los inhibidores de β -lactamasas de clase A, sensibles a las cefalosporinas y con pérdida de sensibilidad a los carbapenémicos (15,18).

III.4. Epidemiología de las carbapenemasas

Las carbapenemasas tienen distribución mundial, el primer reporte es en Carolina del Norte en 1996, con la emergencia de la KPC debido a que se detecta en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, codificada por el gen *bla*_{KPC}. Su producción ocurre en bacterias de importancia clínica y diferentes géneros y especies, tales como *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. y *Enterobacterales*, ampliamente distribuidas en países de recursos económicos escasos o altos (12). Esto representa una grave amenaza en la actualidad por generar importantes procesos clínicos con morbimortalidad elevada como consecuencia de su rápida diseminación entre continentes, incremento en los grados de resistencia a otros antimicrobianos, así como grandes costos para los sistemas sanitarios (12,19–21)

En la actualidad existe una mayor conciencia sobre el impacto de las bacterias gramnegativas no fermentadoras resistentes a los carbapenémicos, como el Complejo ABC, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos multirresistentes más difíciles de erradicar en el ambiente hospitalario y se encuentra entre las principales causas de infecciones nosocomiales graves, que afectan en particular a pacientes críticos e inmunocomprometidos a nivel mundial, en países como Estados Unidos de América representa el 7.1% y en Europa el 8.9% (22).

Stenotrophomonas maltophilia se detecta con mayor frecuencia en los laboratorios de Microbiología después de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., y el complejo *Burkholderia cepacia*. La tasa de mortalidad de este patógeno es alta, ya que alcanza 75% cuando se asocia con neumonía y 20% con bacteriemia. Las opciones terapéuticas para tratar las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia* son limitadas por su resistencia a una amplia gama de antibióticos incluidos los carbapenémicos. Además, es uno de los patógenos más importantes en las UCIN y causa epidemias de difícil control con una mortalidad de 21-69% (23–25).

La OPS mediante la alerta epidemiológica sobre la emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe, informó acerca del incremento de enterobacterias multirresistentes y hallazgos de cepas coproductoras con dos o más tipos de carbapenemasas, que se consideran de alto riesgo epidemiológico por la capacidad de generar brotes hospitalarios de gran magnitud y altas tasas de mortalidad (8,26).

En Latinoamérica países como Argentina, Uruguay, Ecuador, Paraguay, Guatemala y Chile notifican en los dos últimos años aislados bacterianos de bacilos Gram negativos con doble producción de carbapenemasas, tales como: KPC+NDM, NDM+OXA, KPC e IMP y OXA-48 (8,27). En Europa en los últimos años la prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) experimenta un aumento importante (28). Para 2018 Grecia, Italia, Malta y Turquía se encontraron en situación de transmisión endémica y España se encuentra entre el grupo de países europeos donde existe situación epidemiológica de expansión interregional (brotes en diferentes regiones y transmisión interinstitucional sin llegar a la situación de endemia). Otros países como Bélgica, Croacia, Dinamarca, Francia, Hungría, Polonia, Rumania, Serbia y República Checa tienen la misma situación epidemiológica. Otras regiones con alta prevalencia de carbapenemasas son el subcontinente indio, el sureste asiático, Medio Oriente y el norte de África (29).

El Sistema de Vigilancia de Epidemiología de Andalucía en septiembre de 2020 a partir de un estudio en varias de sus provincias alertó que el mayor número de afectados fue por un brote de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, *Escherichia coli* multirresistente y *Klebsiella multirresistente* (30). Según el informe del Sistema de información de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (VIRAS) en la comunidad de Madrid en junio de 2023 *Klebsiella pneumoniae* representó más del 60% de los aislados, seguido por *Enterobacter colacae* y *Escherichia coli* con predominio de carbapenemasas de tipo de OXA-48, KPC y de origen desconocido (28,31).

III.4.1. Carbapenemasas clase A

Las carbapenemasas tienen distribución mundial, el primer reporte fue en Carolina del Norte en 1996, con la emergencia de la KPC debido a que se detecta en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, codificada por el gen *bla*_{KPC}. La variante KPC-2 se extiende a lo largo de la costa este de EEUU y en el 2004, fue detectada en Nueva York. Al mismo tiempo surge una variante de KPC-2, la KPC-3, causante de brotes en Nueva York entre 2000 y 2001(12).

En el 2005, en Francia se detecta una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2 aislada de un paciente que viaja a Nueva York. Con el tiempo se notifican aislados de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en diversos países como Grecia, Israel, China así como en varios países de América Latina (12).

Las enzimas KPC se detectan en un gran número de secuencias tipo de *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo, la mayoría de los aislados con estas enzimas pertenecen a la Secuencia Tipo 258, la cual difiere tan solo en una única mutación en un locus de Secuencia Tipo 11 y está muy asociado con la producción de KPC y aislados multirresistentes (32).

III.4.2. Carbapenemasas clase B

Al inicio las MBL se encontraban en los bacilos gramnegativos no fermentadores. Sin embargo lograron diseminarse entre los *Enterobacterales*. En el inicio de su descubrimiento, las MBL SPM (Brasil), GIM (Alemania) y SIM (Corea) no se dispersan por otros continentes, sin embargo, VIM e IMP se detectan en todo el mundo. En la actualidad se conocen 58 variantes diseminadas en enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* con IMP-4 es responsable de la aparición de brotes en China, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae* en Japón y Corea del Sur. La diseminación de *Enterobacterales* productoras de IMP fue limitada en América

Latina hasta 2003 en Brazil, Argentina 2005, Costa Rica 2005, Puerto Rico 2006 y casos esporádicos en Perú, Colombia y Venezuela (33–39).

La primera especie de *Enterobacterales* productora de VIM es también *Klebsiella pneumoniae* que se detecta, por primera vez, entre los años 2001-2003 en los países del sur de Europa y más tarde se introduce hacia el norte y a EE.UU, principalmente, a través de pacientes procedentes de áreas de prevalencia elevada. En estos países la prevalencia mantiene un nivel bajo, con algún brote esporádico limitado a un hospital. En América Latina se realizan las primeras descripciones en Chile, Argentina y Venezuela en 2002, Colombia 2004, Brazil 2005, Uruguay 2011 y Perú 2013 (39). Los tipos de VIM que predominan en los *Enterobacterales* son VIM-1 y VIM-4 (38,40–43).

En el 2008, se caracteriza otra nueva MBL, la NDM-1, aislada en *Klebsiella pneumoniae* en la India. A partir de ese año, el subcontinente indio (La India, Pakistan y Bangladesh), se considera como una zona endémica de *Klebsiella pneumoniae* productora de NDM y ocurre una diseminación hacia diversos continentes como Las Américas con reportes en Estados Unidos, Canadá, Colombia, Perú, Guatemala y Cuba. En el continente europeo se encuentra casos en España, Francia, Grecia, el Reino Unido y Suiza (44). En África se destaca Sudáfrica, en Asia en países como Arabia Saudita, Omán, Emiratos Árabes Unidos, Japón, China y Corea del Sur (44–48).

En relación a las variantes de NDM, la tipo NDM-1 es la de mayor incidencia, lo que demuestra la rápida diseminación de este tipo de carbapenemasa debido a su origen plasmídico. Los genes codificantes, también se acompañan de otros genes de resistencia para macrólidos, aminoglucósidos, rifampicina, sulfametoxazol y aztreonam. Además, se detectan otros aislados resistentes a la colistina y la tigeciclina las que se consideran cepas PDR (49,50).

III.4.3. Carbapenemasas clase D

Las β -lactamasas de clase D, se denominan oxacilinasas debido a su capacidad y afinidad para hidrolizar isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina) mucho más rápido que las bencilpenicilinas. En la actualidad, hay más de 400 variantes de β -lactamasas clase D, que se reclasifican en 12 subgrupos (OXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-58, OXA-134, OXA-143, OXA-163, OXA-211, OXA-213, OXA-214, OXA-229, y OXA-235 (51,52). De estos, solo algunos subgrupos se reportan en enterobacterias, la betalactamasa de mayor prevalencia es OXA-48 que se identifica, por vez primera, en 2003 en Turquía, y desde entonces se han notificado 10 variantes de *bla*_{OXA-48}. (18).

Turquía es, en la actualidad, un país endémico de OXA-48 y desde el 2003 se informan casos esporádicos en Marruecos, Egipto y la India. En Europa también se reportan casos en Francia, España, Italia, Bélgica, Países Bajos, el Reino Unido, Alemania y Suiza. En América Latina son pocos los países que notifican aislados de este tipo, pero se reportan casos aislados en Argentina y Perú. Cabe destacar que en países como España y Francia el tipo de carbapenemasas con mayor incidencia con 78% es OXA-48 (18,49,53,54).

III.5. Infección neonatal por patógenos productores de carbapenemasas

Las infecciones provocadas por bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos (BGNRC) están en aumento a nivel mundial y representan un importante problema de salud pública. Los recién nacidos son especialmente vulnerables a la colonización e infección por varios patógenos, incluidos microorganismos gramnegativos MDR, pues todavía no tienen conformada su población bacteriana, la colonización inicia con rapidez en las primeras horas de vida, además presentan una deficiencia inmunitaria en comparación con los lactantes de más edad(3).

Las infecciones en este período con frecuencia son fatales y causan morbilidad significativa a largo plazo en los supervivientes, si no se tratan de manera apropiada y rápida. El bebé puede adquirir la infección, ya sea en el útero durante una bacteriemia materna, exposición al líquido amniótico infectado, contacto con secreciones vaginales, cuello uterino o canal vaginal o durante el nacimiento a través del contacto con el personal sanitario, mantener una larga estadía hospitalaria o estar asociado a procedimientos invasivos. Se calcula que 25% de los fetos se infectan por vía intrauterina y hasta 10% durante el parto o en el primer mes de vida (9).

Las bacterias gramnegativas causantes de infección neonatal varían a través del tiempo y a pesar de los grandes esfuerzos en el cuidado intensivo neonatal su impacto es muy grande. Las especies con mayor frecuencia de aislamiento son: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. En la región de Latinoamérica, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* son los gérmenes multirresistentes aislados con mayor frecuencia en la población neonatal, con preocupantes tasas de infección en comparación con los países desarrollados (5-36% vs 6-15%) (2,3,55).

En dependencia de la virulencia del patógeno en particular, el sitio de colonización y los diferentes factores de riesgo asociados al hospedero pueden causar todo tipo de infecciones que se dividen en:

- Diseminadas: sepsis, bronconeumonía del recién nacido y meningitis.
- Localizadas: piel y cordón umbilical (penfigoide, celulitis y onfalitis), conjuntivitis, infección del tracto urinario, sistema osteomioarticular, pulmonar y enteral (9).

III.5.1 Situación global y en Cuba de las infecciones en neonatos

La emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes en especial a carbapenémicos en neonatos, representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Según la OMS para el 2019, las infecciones neonatales ocupaban el quinto lugar entre las diez causas de mortalidad a nivel mundial, afectando a 2 millones de recién nacidos y lactantes. Según estimaciones actuales cada año más de 400 000 neonatos pierden la vida por infecciones y dentro de estos más de 200 000 mueren por infecciones que no responden a los medicamentos disponibles (5,56).

La tasa de incidencia varía en cada institución y en diferentes regiones dentro de un mismo país, esto es debido a; factores demográficos, colonización bacteriana del binomio materno–fetal, mala manipulación del personal, procedimientos invasivos asociados a la atención y políticas adoptadas en el uso de antibióticos. En países en vía de desarrollo, las infecciones son responsables entre el 8-80% de todas las causas de muerte neonatal, y hasta del 42% en la primera semana de vida. En América Latina y el Caribe las muertes neonatales representan más de la mitad (52%) de todas las muertes en menores de 5 años (9,57).

Datos aportados por el Consenso Latinoamericano de manejo de sepsis en niños demuestran que las infecciones, principalmente de los aparatos respiratorio y gastrointestinal ocupan globalmente, el segundo y tercer lugar entre las causas de muerte en niños menores de cinco años, atribuyéndole a la sepsis la mayor proporción de las defunciones (58).

La mortalidad neonatal a nivel mundial se estima que llega a 4 millones aproximadamente y los procesos infecciosos representan la tercera parte. La sepsis neonatal se estima como la segunda causa de muerte en el período neonatal según datos de OPS y OMS y la consideran que la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, tanto pretérmino como a término, responsable de alrededor de cinco millones de muertes anuales (59,60).

La tasa de incidencia de sepsis neonatal es muy variable, en países desarrollados se encuentra entre 0,6-1,2 % de todos los nacidos vivos, pero en países en vía de desarrollo puede alcanzar entre 20-40 %. Las tasas de sepsis neonatal varían entre 7.1-38 por 1000 nacidos vivos en Asia, 6.5-23 en África y 3.5-8.9 en Sudamérica y el Caribe. En zonas como América Latina, la incidencia de sepsis es alta, en Perú es la segunda causa de muerte neonatal 21,77%. Sin embargo, Estados Unidos como país desarrollado, reporta entre uno y cinco casos por cada mil recién nacidos vivos(5,61,62).

En Cuba según estudios realizados reportaron; la provincia de Las Tunas en un período de tres años (2009-2011) reportó una incidencia por sepsis de 42%, en el hospital pediátrico de Pinar del Río se notificó 21 % de casos de sepsis en el 2014, en el 2018 la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital de Morón reportó por esta causa una mortalidad de 17,6 %, constituyendo la tercera causa de ingreso. Más recientemente en Ciego de Ávila se reportó una tasa de mortalidad de 0,6% por cada 1000 nacidos vivos en menores en el 2019. En este mismo año en un estudio realizado en el Hospital Pediátrico Universitario “William Soler Ledea”, La Habana, en el período 2017-2019 se concluye que las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, tracto urinario y la sepsis sistémica (60,61,63).

En los países de bajos ingresos la sepsis neonatal es una importante causa de muerte. Los signos y síntomas inespecíficos hacen difícil el diagnóstico, la clave para un diagnóstico y manejo exitoso es la identificación de los factores de riesgo y la vigilancia clínica minuciosa. Los exámenes auxiliares no pueden ser usados de forma individual para el diagnóstico, ya que en conjunto ayudan más para excluir que para diagnosticar sepsis. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico se debe tomar muestras para los cultivos, pero si no se pueden realizar dentro de la primera hora, no se debe retrasar la terapia. Se recomienda realizar una permanente vigilancia epidemiológica de los gérmenes más frecuentes y la sensibilidad

antibiótica, en cada establecimiento de salud, para garantizar un tratamiento antibiótico empírico adecuado (63).

III.5.2. Tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas en neonatología

La emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes, principalmente, a carbapenémicos, representan un desafío diagnóstico y terapéutico en la población neonatal, ya que la evidencia se limita a reportes de series de casos o pequeños brotes, sumado a la escasa disponibilidad de tratamientos, así como las múltiples dificultades que genera la implementación de medidas adecuadas de aislado en las UCIN (64).

Para iniciar el tratamiento antimicrobiano en un neonato es imperativo conocer las tasas reales de infección en las UCIN, la epidemiología local y la resistencia bacteriana que predomina en cada hospital, así como identificar los factores de riesgo de infección. Por la agresividad de los gérmenes y las características del paciente, en el período neonatal el tratamiento de las infecciones se inicia de forma empírica y con rapidez, siguiendo y cumpliendo las líneas establecidas. Las políticas de antibióticos en los recién nacidos están limitadas por las alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los antimicrobianos en esta edad (9).

Una vez confirmada la infección por cultivo, se debe evaluar la necesidad de colocar el tratamiento específico según la sensibilidad obtenida en el antibiograma, disminuyendo el espectro de acción y/o el número de fármacos. Esto provoca un descenso en la presión antibiótica lo que reduce la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos. Esto es fundamental, ya que una correcta toma de decisiones redundará en el uso racional de antimicrobianos evitando graves complicaciones. La terapia antibiótica siempre debe iniciar si es posible después de tomar las muestras para cultivo, con la finalidad de no inhibir el desarrollo del agente

causal del cuadro clínico. Ante la falla del tratamiento inicial, se debe ampliar el espectro (9).

Actualmente, se recomienda el tratamiento combinado con dos o más antibióticos en la mayoría de los casos. El estudio INCREMENT, realizado en adultos, propone el uso de monoterapia en infecciones con menor riesgo de gravedad, sin embargo, en la población neonatal es difícil su extrapolación por desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia (65).

Recientemente se realizaron otros estudios donde se recomienda el uso de pautas optimizadas de meropenem, a doble dosis en perfusión extendida, por ello, se considera actualmente el tratamiento de elección en combinación con un segundo antibiótico activo in vitro. En caso de no disponer de ninguno que preserve actividad frente al aislado, otras alternativas podrían ser colistina, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas (65,66).

Las nuevas combinaciones de betalactámicos inhibidores de las β -lactamasas (cefazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam) en la actualidad carecen de aprobación en la edad pediátrica. Sin embargo, estudios en fase II demuestran su seguridad y eficacia en niños. Cefazidima-avibactam fue aprobada por la *Food and Drug Administration* en mayores de tres meses de edad (65,66).

El tratamiento con ceftazidima-avibactam presenta actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 y KPC, pero no frente a MBL, mientras que ceftolozano-tazobactam es inactivo frente a todos los tipos de carbapenemasas y activo sobre *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos no mediada por carbapenemasas (65,66).

La combinación de Meropenem-Vaborbactam es activo frente a las carbapenemasas tipo KPC, pero no frente a OXA-48 o las MBL. Es de interés en las infecciones por enterobacterias productoras de KPC resistentes a ceftazidima-

avibactam, su uso está aprobado para la población adulta y en ensayo en fase de estudio I en niños. Por último, Imipenem-Relebactam, presentan actividad principalmente frente a KPC y discreta frente a OXA-48, se encuentra también en fase de estudio II/III en la población pediátrica (66).

Debido a los buenos resultados demostrados en adultos, habría que valorar el uso de forma compasiva en la población pediátrica de otros betalactámicos (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, etc.) en infecciones graves, especialmente en aquellas con CMI de Meropenem $10 \mu\text{g} \geq 4 \text{ mg/l}$ o con fracaso terapéutico previo a Meropenem $10 \mu\text{g}$ resistentes a ceftazidima-avibactam. Los fármacos no betalactámicos (por ejemplo, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, colistina, etc.) pueden utilizarse como alternativa en el caso de infecciones no graves (66).

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal que incluyó 21 aislados de BGNPC causantes de infecciones en el período comprendido entre enero 2022- junio del 2023 provenientes de 12 servicios de neonatología de Hospitales Gineco-Obstétricos y Generales distribuidos en ocho provincias del país (Pinar del Río, La Habana, Matanzas, Sancti Spiritus, Holguín, Villa Clara, Camagüey y Santiago de Cuba) como parte de la Vigilancia Nacional de Carbapenemasas.

IV.2. Universo y muestra

Universo: totalidad de aislados de bacilos gramnegativos causantes de infecciones neonatales resistentes a carbapenémicos que arribaron al LNR-IAAS/IPK durante el período de estudio.

Muestra: la conformaron todos los aislados confirmados como BGNPC causantes de infecciones neonatales que arribaron al LNR-IAAS y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión durante el período de estudio.

Criterios de inclusión:

- ✓ Aislados viables
- ✓ No contaminados
- ✓ Que contaran con una planilla de recolección de datos microbiológicos, necesaria a los efectos de los objetivos del estudio. (Anexo1)

Criterios de exclusión:

- ✓ Aislados con planilla de recogida de datos incompleta

IV.3. Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Categoría	Descripción	
Diagnóstico Clínico	Cualitativa nominal Politómica	Bacteriemia primaria Bacteriemia secundaria al uso de catéter Sepsis Infección respiratoria Infección urinaria Infección del SNC Infección del sitio quirurgico Conjuntivitis Infección gastrointestinal Otras	Según la impresión de diagnóstico clínico del paciente	Frecuencias absolutas y relativas
Bacilos gramnegativos	Cualitativa nominal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koserii</i> <i>Enterobactercloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> Otros	Según resultados obtenidos del cultivo y pruebas de identificación.	Frecuencias absolutas y relativas

Categorías clínicas de pruebas de susceptibilidad	Cualitativa ordinal	Sensible(S) Intermedia(I) Resistente(R)	Según la respuesta <i>in vitro</i> del patógeno a uno o varios antimicrobianos, como factor predictivo de eficacia clínica.	Frecuencias absolutas y relativas
Producto de carbapenemasa	Cualitativa ordinal	Positivo Negativo	Se comprobará en aquellos aislados que presenten resistencia a imipenem/ó meropenem.	Frecuencias absolutas y relativas
Producción de carbapenemasa KPC o metalobetalactamasas por el método inmunocromatográfico	Cualitativa nominal politómica	KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP	Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar, dependiendo del tipo a todos o casi todos los betalactámicos incluso a los carbapenémicos	Frecuencias absolutas y relativas

IV.4. Procedimientos

IV.4.1 Confirmación de la identificación de especies en aislados de bacilos gramnegativos

Los aislados previamente conservados a -20°C en caldo Triptona Soja (CTS) (Biolife, Italia) con glicerol (DIFCO, Alemania) al 15% se sembraron en placas de Petri en agar Mac Conkey (Biolife) con incubación a 37°C durante 18-24 horas para su confirmación de especies. Del crecimiento obtenido se seleccionó una colonia aislada y se inoculó en agar hierro de Kligler (Biolife) que se incubó por igual período y condiciones. Se realizó la prueba de la oxidasa (BDH, Inglaterra) y las pruebas bioquímicas por el método convencional para enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, se utilizaron los siguientes medios de cultivo: agar citrato de Simmons (Biolife), agar urea de Christensen (Biolife), agar movilidad-indol (Biolife), caldo, malonato de sodio (DIFCO) y caldo de descarboxilación de aminoácidos (lisina y ornitina) (DIFCO)(67).

IV.4.2 Confirmación de la resistencia a carbapenémicos en aislados de bacilos gramnegativos, objetos de estudio

Se aplicó el método de difusión en agar o Bauer-Kirby haciendo uso de discos de imipenem 10 µg y meropenem 10 µg.

A partir de un cultivo puro de 18 a 24 horas de crecimiento en agar McConkey, se preparó un inóculo en 3 mL de solución salina estéril, ajustando la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica correspondiente a la escala 0,5 de McFarland (108-109 UFC). Se sembraron las placas previamente preparadas con agar Müeller-Hinton. Luego de cinco minutos se depositaron los discos con la ayuda de una pinza estéril, presionándolos ligeramente sobre la superficie del agar.

Las placas se incubaron a 37°C en aerobiosis durante 18 a 24 horas. Posteriormente fueron medidos los halos de inhibición alrededor de cada disco, obteniendo la categoría de sensible, resistente e intermedio. La interpretación se realizó teniendo

en cuenta puntos de corte del Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de 2022.

Se utilizaron las cepas controles:

Escherichia coli ATCC 25922 (Control negativo de producción de carbapenemasa)

Klebsiella pneumoniae ATCC 35657 (Control positivo de carbapenemasa tipo KPC)

Acinetobacter soli DQ 244 (Control positivo de carbapenemasas tipo NDM).

IV.4.3 Detección del tipo de carbapenemasas (metalobetalactamasa y carbapenemasa de tipo KPC).

Se llevaron a cabo a todos los aislados de bacilo gramnegativo con halos de inhibición a imipenem ≤ 22 mm mediante el método de discos combinados con inhibidores (meropenem 10 μ g, Meropenem + Acido Borónico (PBO), (meropenem 10 μ g+ EDTA) (Liofilchem) acorde a las instrucciones del fabricante.

- **Detección de Metalo- β -lactamasa (MBL):** Se emplearon discos de meropenem 10 μ g y meropenem + EDTA. Luego de 24 horas de incubación a 37 °C en aerobiosis se midió la zona de inhibición alrededor del disco de meropenem 10 μ g y meropenem + EDTA: Si la zona alrededor de MRP-EDTA es ≥ 5 mm en comparación con el monodisco, el patógeno es positivo para la actividad de MLB.

Cepas Control:

Acinetobacter baumannii: DQ244 de la colección de cultivo del LNR-IAAS (cepa control positivo)

Klebsiella pneumoniae: ATCC BAA - 1706 – MHT (cepa control negativo).

-**Carbapenemasa tipo KPC:** Se emplearon discos de meropenem 10 μ g y Meropenem + PBO. Luego de 24 horas de incubación a 37°C en aerobiosis se midió la zona de inhibición alrededor del disco de Meropenem 10 μ g y meropenem +

PBO: Si la zona alrededor de MRP-PBO es ≥ 5 mm en comparación con el monodisco, el patógeno es positivo para la producción de KPC.

Cepas Control:

Klebsiella pneumoniae ATCC BAA - 1705 – MHT (cepa control positivo).

Klebsiella pneumoniae ATCC BAA - 1706 – MHT (cepa control negativo).

IV.4.3.1 Confirmación del tipo de carbapenemasas por el método inmunocromatográfico.

Se utilizó el estuche comercial RESIST- 5.0.K.N (CORIS, BioConcept, Bélgica) en todas las cepas de BGNPC por el método fenotípico.

Metodología:

1. Se preparó un tubo semi-rígido y añadió 10 gotas de solución amortiguadora de LY-A en el tubo.
2. Se realizó el inóculo bacteriano tocando una colonia e introducir hasta el fondo del tubo semi-rígido que contiene la solución amortiguadora.
3. Se mezcló hasta que la solución adquiriera una consistencia homogénea.
4. Se insertó el cuentagotas en el tubo semi-rígido.
5. Se añadió lentamente 3 gotas de la muestra diluida en el depósito de la muestra del estuche.
6. Se esperó un máximo de 15 min para leer los resultados.

Interpretación de los resultados

Resultado negativo: una línea de color rojo-púrpura sobre la ventana central de lectura, en la posición de la Línea de control (C) sin aparición de más bandas.

Resultado positivo: cuando además de una banda de color rojo-púrpura en la Línea de control (C), apareció una banda visible de color rojo-púrpura en una de las posiciones de la línea de test (OXA-48, OXA-163, KPC, VIM o NDM).

Se consideró el resultado positivo al aparecer cualquier línea de color rojo-púrpura (OXA-48, OXA-163, KPC, VIM o NDM) aunque fuera leve. Si la única línea positiva era la línea que identifica a un tipo específico de carbapenemasa se consideró al aislado como portador de este mecanismo. Se pudo producir combinaciones de líneas positivas (combinación de más de un tipo de carbapenemasas).

IV.4.4 Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de los aislados productores de carbapenemasas

Se determinó la susceptibilidad de los aislados confirmados como BGNPC frente a los antibióticos que se muestran en el (**Cuadro 1**) mediante el método de difusión por disco en agar Mueller-Hinton (Oxoid Ltd.) o *E*-test acorde a lo establecido por el Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico (*CLSI*, por sus siglas en inglés) (68) excepto para la colistina que se evaluó por el método de elución de discos (69).

Cuadro 1. Antibióticos de importancia terapéutica evaluados frente a aislados clínicos de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas

Antibióticos (Abreviatura)	Contenido del disco o tira de <i>E</i> -test (µg)
Aztreonam (ATM)	30 µg
Gentamicina (GN)	10 ug
Amikacina (AK)	30 µg
Ciprofloxacina (CIP)	5 ug
Fosfomicina (FOS)	200 µg
Trimetoprim/sulfametoxazol (SXT)	1.25/23.75 µg
Colistina (CS)	10 µg
Tigeciclina* (TG)	0,016–256 mg/L
Rifampicina**	0,002–32 mg/L
Minociclina	30 µg

Leyenda: * Se evaluó en todos los bacilos gramnegativos excepto en *Pseudomonas* spp.

***Acinetobacter baumannii*

Casa comercial: discos-CPM, Italia; *Casa comercial: *E test*- Liofilchem, Italia.

Cepas controles: *Escherichia coli* ATCC 35218 (para el control de calidad de los discos de betalactámicos con inhibidores de β -lactamasas) y *Escherichia coli* ATCC 25922 (para el control de calidad del resto de los discos de antibióticos a usar).

IV.4.5 Método de elución de discos de colistina(69)

Se rotularon cuatro tubos con 1, 2, 4 ug /ml y control, a los cuales se les agregó 10 ml de caldo Mueller Hinton ajustado en cationes (CAMHB). Se colocó asépticamente 1 disco de COL al tubo rotulado con “1 ug /ml”, dos discos al tubo “2 ug /ml” y cuatro discos al tubo “4 ug /ml”, se eluyeron los discos por media hora a temperatura ambiente.

Se preparó un inóculo de 3 ml en solución salina estéril (Quimefa, Cuba) y se ajustó a la suspensión bacteriana con una densidad óptica correspondiente a la escala 0,5 de Mac Farland y se agregaron 50 μ l del inóculo a cada uno de los cuatro tubos (1, 2, 4 y control) y se incubaron a 35-37°C por 18-20 horas.

Lectura e interpretación:

1. Se examinó el tubo control: se observó la turbidez para validar la prueba.
2. Se interpretó la CIM como la menor concentración en la que no se observa turbidez.
3. Se interpretó el resultado como sensible a COL si la CIM \leq 2 ug /ml o resistente si la CIM \geq 4 ug /ml.

Se utilizaron como control de calidad del proceso la cepa *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positiva).

IV.4.6. Recolección de datos

Para la recolección de datos clínicos y microbiológicos se utilizó la planilla de recolección de datos del LNR-IAAS para la vigilancia nacional de carbapenemasas. (Anexo 1).

IV.5. Análisis Estadístico:

Para el procesamiento de la información, se confeccionó una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2013 como procesador de texto a través de una hoja de cálculo. Para el análisis de los datos se utilizaron las medidas estadísticas descriptivas como las frecuencias y los porcentajes. Los resultados se presentaron en gráficos y tablas de contingencia estadística.

IV.6. Consideraciones Éticas

En el estudio la información obtenida se utilizó solo con fines investigativos y se mantuvo la confidencialidad por los investigadores, se conservó el anonimato no siendo revelada en ningún caso la identidad del paciente. No se requirió la firma de un consentimiento informado del paciente ya que el estudio formó parte de la asistencia médica que brindó el hospital a todo paciente ingresado con sospecha de una infección. El modelo de recolección de datos correspondiente a cada paciente estuvo bajo la custodia del investigador principal responsable de la investigación. Para el trabajo en el laboratorio se tuvo en cuenta las prácticas, procedimientos y los equipos de seguridad que corresponden al nivel de seguridad biológica II, según establece la Resolución No. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, de fecha 8 de octubre de 2002 (70).

Esta investigación respondió al proyecto sectorial "Vigilancia integrada de Enterobacterias productoras de betalactamasas y/o con resistencia plasmídica a la colistina, La Habana, Cuba". Fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del IPK con código: (CEI-IPK 04-20).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas son uno de los principales problemas de salud a nivel mundial siendo causa de morbilidad y mortalidad neonatal elevada, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos donde el uso optimizado de agentes antimicrobianos es limitado para los recién nacidos y donde las tasas de infección son de 3 a 20 veces más altas que los de los países de altos ingresos (71–73).

Cuba, no escapa de esta problemática, de la totalidad de aislados de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos causantes de infecciones neonatales que arribaron al LNR-IAAS/IPK durante el período de estudio (n=48), se identificaron 21 aislados productores de carbapenemasas.

En la **Figura 1** se observa la distribución de las formas clínicas en las infecciones neonatales ocurridas, en relación con los BGNPC. Predominó la sepsis, provocada por *Klebsiella pneumoniae* (10/21), *Enterobacter cloacae* (4/21) y el Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC) (4/21). El segundo lugar lo ocupó la infección del sitio quirúrgico por *Escherichia coli* (9,5%). Otras formas clínicas se presentaron con menor frecuencia como la infección del Sistema Nervioso Central, respiratoria y bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* (4,8%), respectivamente. La infección del tracto urinario se presentó en 4,8% y como hallazgo notable destaca que solo se aisló *Pseudomonas spp* en muestras de orina.

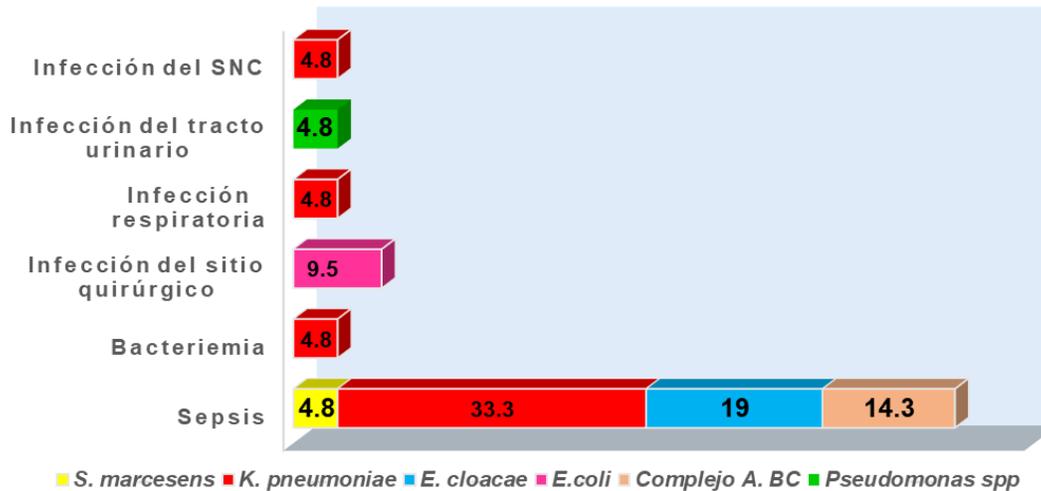


Figura 1. Distribución de las formas clínicas de infección neonatal según los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasa (n=21). La Habana, 2022-2023.

Leyenda: SNC: Sistema Nervioso Central; *S. marcesens*, *Serratia marcesens*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *E. cloacae*, *Enterobacter cloacae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; Complejo ABC, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*.

Los grandes avances en el cuidado intensivo neonatal durante los últimos veinte años permiten una mejora en la supervivencia de prematuros, recién nacidos de muy bajo peso y con anomalías congénitas. Sin embargo, las maniobras terapéuticas a las que son sometidos, ya sea en el momento del nacimiento o cuando requieren cuidados especiales, suelen ser en su mayoría invasoras y conllevan a largos períodos de hospitalización, lo cual está en relación con el incremento de infecciones, principalmente por bacilos gramnegativos MDR (64,74).

Los resultados del presente estudio resaltan la relevancia clínica de los bacilos gramnegativos productores de sepsis neonatal en servicios de neonatología del país, lo que está en concordancia con los resultados descritos por Falcón y colaboradores, en un estudio en neonatos en La Habana durante el período 2017-2020, donde demostró un 63,3% de neonatos con sepsis, fundamentalmente, por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*(10).

El complejo *Klebsiella pneumoniae* es uno de los más frecuentes causantes de infección neonatal como lo demuestra los resultados de la presente investigación y actualmente el complejo comprende cinco especies relacionadas que incluyen *Klebsiella pneumoniae* (sensu stricto), *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola*, *Klebsiella quasivariicola* y *Klebsiella africana*. La incidencia de *K. pneumoniae* en los países de bajos y medianos recursos varía entre 4.1 y 6.3 / 1,000 nacidos vivo con una tasa de mortalidad de 18% a 68% (75–78).

Diferentes estudios internacionales muestran la prevalencia de los bacilos gramnegativos como agentes etiológicos de infecciones neonatales relacionados con la creciente multirresistencia y ocurrencia de brotes. En países de bajos y medianos ingresos causan entre el 39 y el 64% de los casos de sepsis, con cifras de mortalidad anuales de hasta 22.9% en las últimas dos décadas. Entre los patógenos más frecuentes se encuentran *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli*, como lo ratifica el presente estudio mostrando el predominio de las enterobacterias, y resalta su relevancia clínica en la actualidad en los servicios de neonatología del país(76,79).

Russell y colaboradores realizaron un análisis global en cuatro continentes (Asia, África, Europa y América Latina), en el cual los episodios de sepsis representaron un (41,1%) asociados a la atención sanitaria y los patógenos más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* ambos resistentes a carbapenémicos (32.6%) y (71.4%) (80).

Los aislados del Complejo ABC son cada vez más frecuentes en las UCIN, Zarrilli y colaboradores en Italia en el año 2018 demostró que las infecciones por *Acinetobacter spp.* MDR y PDR están aumentando ya que han adquirido diversos mecanismos intrínsecos y adquiridos que le permiten el desarrollo de la resistencia a los carbapenémicos, los cuales son el tratamiento de elección para las infecciones graves ocasionadas por este patógeno. Por otro lado, destacar que el bajo peso al nacer, la duración de la estancia en la UCIN, el cateterismo umbilical, el cateterismo

venoso central, la ventilación asistida y el uso previo de antibióticos son los factores de riesgo para adquirir una infección por dicho microorganismo (81).

Las infecciones del sitio quirúrgico son en la actualidad una de las IAAS más frecuentes y representan el 20.8% de ellas. Diversos estudios demuestran que tiene un impacto sanitario muy elevado, ya que prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la probabilidad de reingreso y la mortalidad de los pacientes que la padecen. Además, incrementa los costos y ocasiona en los pacientes y familiares una pérdida de confianza en el equipo quirúrgico, el hospital y el sistema sanitario (82).

Por otro lado, *Escherichia coli* extraintestinal es responsable de infecciones urinarias, bacteriemias asociadas a catéteres, septicemias, shock séptico, meningitis, infecciones de heridas quirúrgicas, peritonitis, infecciones de piel y partes blandas, entre otras. Según los resultados del presente estudio, *Escherichia coli* fue responsable del 95% de las infecciones del sitio quirúrgico, lo que concuerda con Quiñones y colaboradores en Cuba 2020, cuando demostró que *Escherichia coli* extra-intestinal causó en un 23,5 % infección de la herida quirúrgica (83).

Berberian y colaboradores en Argentina, en 2019, al estudiar las infecciones por BGNPC en neonatología, detectan que en 21 neonatos sépticos el aislado microbiológico más frecuente fue *Acinetobacter baumannii* (81 %), en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* (14 %) seguido de *Enterobacter cloacae* (5 %), con un 24 % de fallecidos por esta causa. Esto puede estar relacionado con la epidemiología local y nacional de cada país, asociado a los factores de riesgos propios de cada neonato (64).

Desde el punto de vista epidemiológico es importante resaltar que en la región de América Latina se produce un incremento en la resistencia a carbapenémicos en bacilos gramnegativos, con una gran complejidad de los mecanismos de resistencia circulantes, incluso con doble producción de carbapenemasas, lo que complica aún más el tratamiento de las infecciones (3,8).

En un estudio multinacional reciente se demostró que *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp.* son las principales enterobacterias responsables de la sepsis neonatal con más de la mitad de los aislados resistentes a al menos un antibiótico dentro de cuatro a seis clases (84).

Al analizar los patrones de susceptibilidad en los aislados, objeto de estudio, frente a diferentes antimicrobianos de importancia terapéutica en la infección neonatal, (**Figura 2**), se detecta resistencia elevada en la mayoría. Se muestran valores del 70-100% de aislados resistentes a ciprofloxacino, trimetoprim /sulfametoxazol, amikacina y gentamicina, lo cual está en relación con que los BGNPC portan genes de resistencia a otros antimicrobianos como los mencionados anteriormente.

Con relación al aztreonam, solo el 23,5% de los aislados fue sensible, por lo que ante la escasez de opciones de antibióticos este podría ser una alternativa a tener cuenta siempre que se demuestre susceptibilidad in vitro.

Fosfomicina es un antibiótico de uso para infecciones graves por bacterias MDR, desafortunadamente en el estudio se muestra un 65% de resistencia. En cambio colistina mostró un 88% de sensibilidad, sin dejar de destacar que un 12% fue resistente a este antibiótico.

Con respecto a tigeciclina la resistencia fue detectada en 16 enterobacterias, y en *Acinetobacter baumannii*, cifras alarmantes, ya que es un nuevo antimicrobiano del grupo de las gliciliclinas que fue diseñado para combatir infecciones por bacterias MDR. Aunque el uso de este antibiótico en pediatría es limitado, debido a sus efectos secundarios sobre la formación de los dientes, se emplea en aquellas situaciones clínicas en las que no se disponga de un tratamiento antibacteriano alternativo, valorando riesgo-beneficio.

Si se tiene en cuenta que en el neonato el tratamiento de las infecciones es un reto y que en Cuba no están disponibles fármacos novedosos, la resistencia detectada

a colistina y tigeciclina, constituyen una alarma que ratifica la necesidad de su uso de forma racional e intensificar las medidas de prevención y control de las infecciones.

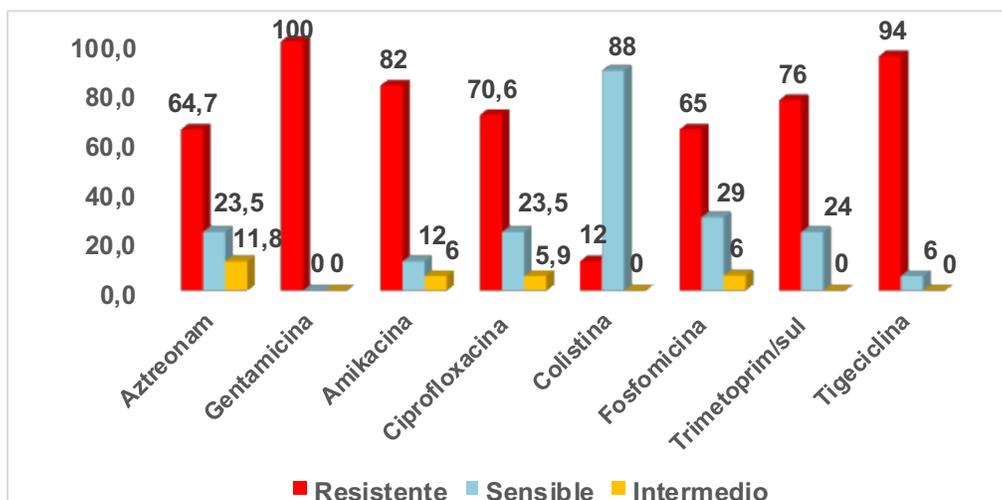


Figura 3. Susceptibilidad de enterobacterias productoras de carbapenemasas a diferentes antibióticos en neonaotología (n=17), IPK (2022-2023).

Leyenda: Trimetoprim/sul, Trimetoprim/sulfametoxazol

En el presente estudio se aislaron cuatro bacilos no fermentadores tres aislados del Complejo ABC y uno de *Pseudomonas spp.* Este último fue resistente a aztreonam, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, minociclina siendo solo sensible a colistina y los aminoglucósidos gentamicina y amikacina. En relación al Complejo ABC, todos los aislados fueron resistentes a rifampicina, aztreonam, trimetoprim-sulfametoxazol y a gentamicina. Para la tigeciclina, la colistina y la ciprofloxacina se detectó un solo aislado mientras todos fueron susceptibles a la minociclina.

Es alarmante que, a medida que se identifican, cada vez más, patógenos resistentes a la ampicilina y la gentamicina recomendadas por la OMS, los carbapenémicos se convierten en la opción de primera línea para el tratamiento de casos neonatales de sepsis en algunos países de ingresos bajos y medianos (85). En consecuencia, la aparición de infecciones neonatales por bacilos gramnegativos productores de

carbapenemasas es cada vez más preocupante por la pérdida de la efectividad de los mismos como en los aislados, objeto de estudio.

El fenómeno de la resistencia a carbapenémicos en gramnegativos relacionados con infecciones en Cuba, se documenta en una investigación anterior realizada en el LNR-IAAS/IPK que incluyó pacientes atendidos en diferentes hospitales a nivel nacional (10). Por otro lado, estudios puntuales en servicios de neonatología en diferentes provincias del país revelan resultados alarmantes con relación a la resistencia a carbapenémicos lo que, al analizar de manera conjunta los resultados del presente trabajo con lo que se viene reportando desde años anteriores, hace pensar que esto constituye una amenaza creciente en hospitales cubanos. (86–88). El sistema de vigilancia de China notifica un incremento de la resistencia a los carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* de 3.0% en 2005 hasta un 25% en 2018, con un 15% de afectación de los servicios de neonatología y mayor prevalencia de enterobacterias (89).

En los EE. UU y países europeos como Grecia y Reino Unido documentan en BGNRC causantes de sepsis la no sensibilidad a aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación e inhibidores de las β -lactamasas (4,90).

Hasta la fecha, las opciones de tratamiento para patógenos resistentes a carbapenémicos en la UCIN son limitadas. Por tanto, son pocos los antibióticos eficaces que se describen, entre ellos la colistina, la tigeciclina y la fosfomicina. La colistina figura como principal antimicrobiano con un 75-100% de éxito clínico como lo demuestran los resultados del presente estudio donde presentó la mayor susceptibilidad in vitro contrastando con la baja susceptibilidad de los aislados al resto de los antimicrobianos probados incluido la fosfomicina y el aztreonam. Para los países de altos ingresos se considera solo como estrategia alternativa cuando fallan los antimicrobianos de primera línea, sin embargo, su empleo en países de medianos y bajos ingresos es mayor (64,84,89–96). Sin embargo, el perfil de seguridad de las polimixinas no es óptimo siendo muy conocida la nefrotoxicidad en

recién nacidos en el 10-19% de los casos junto con desequilibrios electrolíticos significativos y en adición se reporta la resistencia plasmídica (*gen MCR*) capaz de propagarse por conjugación entre cepas de forma muy rápida. De aquí la importancia de la implementación de la pesquisa del gen MCR en Enterobacterales recuperados de pacientes en el hospital teniendo en cuenta la tasa de resistencia detectada. (97,98).

Con relación a la fosfomicina, es un antimicrobiano de amplio espectro con efecto bactericida, y se considera una de las drogas alternativas para el tratamiento de infecciones por *Enterobacterales* productores de BLEE y/o carbapenemasas. En la sepsis neonatal es menos experimentado ya que existen muy pocos datos sobre la farmacocinética en este grupo etareo principalmente en prematuros, sin embargo, se han realizado varios estudios que muestran que su asociación con otros antimicrobianos (aminoglucósidos y carbapenémicos) como una terapia antimicrobiana efectiva contra estos microorganismos multirresistentes (98–102).

En esta investigación, la fosfomicina mostró más del 50% de resistencia probablemente debido a su uso como monoterapia o la adquisición del *gen fosA* de la enzima modificadora de fosfomicina, que comúnmente se encuentra en un plásmido con genes que codifican BLEE de tipo CTX-M, carbapenemasa de tipo NDM o enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Esto implica que la propagación de la resistencia puede estar asociada con los genes BLEE/carbapenemasas. Por tanto, la resistencia a la fosfomicina mediada por el *gen fosA* también debe monitorearse junto con los genes de betalactamasa en Enterobacterales (12,85).

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro que tienen acciones poco claras con efectos potencialmente duraderos sobre el metabolismo óseo, sin embargo, la aparición de cepas bacterianas multirresistentes impulsó el desarrollo de nuevos antibióticos de esta familia como la doxiciclina. Desde el siglo pasado varios estudios demuestran su uso en pacientes pediátricos menores de ocho años principalmente en neonatos no es recomendable ya que produce una elevada

incidencia de manchas dentales por afectación de la mineralización de la dentición. (103). La tigeciclina es una de las pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones debidas a patógenos bacterianos con resistencia múltiple y el monitoreo de la resistencia a este fármaco es fundamental desde el punto de vista clínico y epidemiológico (12).

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los EU (*FDA*, por sus siglas en inglés) aprobaron el uso de la tigeciclina solo en mayores de 18 años, y advierte que debe utilizarse solo si no hay fármacos antibacterianos alternativos disponibles (10). No obstante, en la literatura revisada se mencionan otros resultados que describen el uso no autorizado de tigeciclina a una dosis de carga y mantenimiento más alta que se consideraron en niños tolerables sin eventos adversos graves (104–108).

La rifampicina y la minociclina son fármacos de amplio espectro de los cuales se desconoce su farmacocinética en neonatos, sin embargo, es necesario recurrir a ellos ante la multidrogorresistencia de patógenos causantes de IAAS, principalmente, en aquellas producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores (*Complejo ABC* y *Pseudomonas aeruginosa*) valorando riesgo/beneficio del paciente (109–112).

En esta investigación la susceptibilidad a la tigeciclina, minociclina y rifampicina se evaluó en los aislados productores de carbapenemasas solo con fines epidemiológicos. Por lo que el hallazgo de aislados resistentes constituye una importante alerta epidemiológica si se tiene en cuenta, estos antibióticos se considerarán una de las últimas herramientas disponibles en el tratamiento de las infecciones graves por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos(113). En las últimas décadas (1998-2022), se observa un aumento significativo de publicaciones de estudios pediátricos. El desarrollado y empleo de nuevas combinaciones de betalactámicos/inhibidores de β -lactamasas en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias multirresistentes en adultos ha permitido la

realización de varios ensayos para su uso en edades pediátricas. Algunos de estos estudios se encuentran en fases iniciales y en el caso de ceftazidima-avibactam fue aprobada por la FDA en mayores de tres meses de edad. Sin embargo, según revisiones sistemáticas recientes sobre las opciones terapéuticas en neonatos, el número limitado de artículos publicados, la baja calidad de la evidencia (datos retrospectivos, diseño de estudio heterogéneo, definición de resultados y series de casos o informes) dificulta las conclusiones de un análisis estadístico, tanto que se refieren a este grupo etario como “huérfanos terapéuticos” en la lucha contra la resistencia antimicrobiana (84).

Las EPC y BNFPC tienen gran repercusión a nivel mundial por la gran diseminación que presentan, debido a que en la mayoría de los casos los genes que codifican las carbapenemasas son de localización plasmídica, lo que facilita en gran medida la diseminación de estas enzimas, entre las que destacan las del tipo NDM, KPC, y OXA-48 con la producción de brotes nosocomiales y situaciones endémicas en diferentes países del mundo (114). Vale la pena señalar que la distribución de estas enzimas varía según las regiones, e incluso hospitales, por lo que la predicción de las carbapenemasas predominantes debe basarse en la epidemiología local, donde la vigilancia del Laboratorio de Microbiología juega un muy papel importante.

La carbapenemasa tipo NDM es la enzima de mayor repercusión epidemiológica a nivel mundial por su rápida propagación. El primer reporte de la misma fue en 2008 en India, y llega a Las Américas en 2011. Su rápida diseminación en esta región fue motivo de una alerta epidemiológica por la OPS-OMS en 2011. Los resultados de la presente investigación evidencian que Cuba no queda exenta de esta problemática (115).

En la **Figura. 4** se muestra que la carbapenemasa tipo NDM fue la predominante con el hallazgo preocupante de la doble producción con KPC (4,8%).

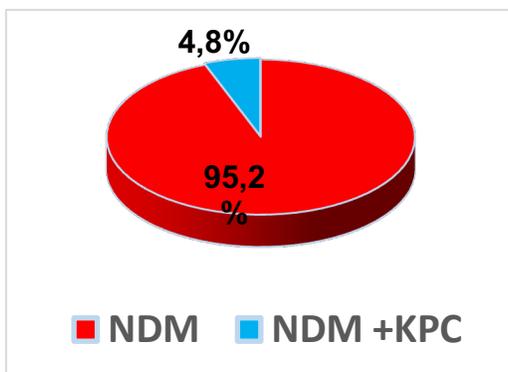


Figura 4. Distribución de tipos de carbapenemasas (n=21), IPK (2022-2023).

En Cuba no se contaba con investigaciones sobre patógenos productores de carbapenemasas en la población neonatal, sin embargo, acorde a la vigilancia nacional que se desarrolla desde el LNR/IAAS del IPK se conoce de esta emergencia en los servicios de neonatología del país (115). Esto refleja la importancia de realizar estudios cada vez más profundos en este grupo de riesgo para conocer la epidemiología de estas enzimas en nuestros servicios de neonatología, así como el comportamiento de la resistencia o susceptibilidad de los aislados recuperados.

En el año 2021 China, notifica una prevalencia elevada de colonización rectal por Enterobacteriales productoras de carbapenemasas tipo NDM entre neonatos debido a una transmisión nosocomial, principal riesgo para desarrollar una infección evento epidemiológico reportado también en Nigeria por lo que la implementación de los cultivos de vigilancia epidemiológica para la detección precoz de portadores fecales debe tenerse en cuenta también en las UCIN de Cuba ante los resultados de la presente investigación (116–118).

Desde el inicio de la pandemia de la COVID-19, las autoridades nacionales de varios países de las regiones caribeñas y latinoamericanas en base a los resultados de los

Laboratorios Nacionales de Referencia, miembros de ReLAVRA, declararon alertas sobre la emergencia de EPC no descritas previamente, o sobre el aumento del número de aislados que expresan dos o más de estas enzimas. Por consiguiente, la OPS/OMS emitió la Alerta Epidemiológica sobre el incremento de las nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe, enfatizando en la importancia del diagnóstico microbiológico apropiado y la implementación efectiva y articulada de programas de prevención y control de las infecciones producidas por estos patógenos, así como las regulaciones para la optimización del uso de antimicrobianos (8).

Entre los países que reportaron coproducción de carbapenemasas en estos dos últimos años son Argentina, Uruguay, Ecuador, Guatemala, Paraguay, Belice, Chile, Venezuela, Cuba y evidencian combinaciones como: KPC+NDM, NDM+OXA, KPC e IMP y OXA-48, predominando los aislados (KPC+NDM)(8,119).

Según los resultados descritos en la alerta epidemiológica de la OPS (2021) sobre la doble producción de carbapenemasas, los países mencionados no hacen referencia a datos en relación a la población neonatal. En la bibliografía consultada se encontró solo un estudio italiano referente a la coproducción de carbapenemasas en neonatos. En Cuba hasta el momento no hay reporte que describa algún dato sobre esta problemática en este grupo de alto riesgo.

Este es el primer estudio en identificar la coproducción de carbapenemasas (KPC+NDM) en un servicio de neonatología cubano de la provincia Sancti Spiritus en una cepa de *Serratia marcesens*. Esto impone un gran desafío para las opciones terapéuticas en neonatos y avalan la necesidad del descubrimiento de nuevas drogas, por lo que se hace necesario el seguimiento de este estudio para conocer la incidencia de este nuevo problema que constituye la doble producción de carbapenemasas en los servicios de neonatología, además, de lo imprescindible que se hace la introducción de nuevos antimicrobianos en el limitado arsenal terapéutico país.

En Latinoamérica y el Caribe a pesar de la emergencia de NDM en los últimos años, sigue predominando la KPC. Aunque los resultados de este estudio son discordantes a la epidemiología actual de las carbapenemasas en la mayoría de los países de la región, evidencian la presencia de KPC en neonatos, enzima reportada, por primera vez, en el país en el año 2010 (115,120).

Es importante resaltar que la vigilancia en muchos países de bajos y medianos ingresos suele ser limitada debido a la insuficiencia de datos locales, la calidad inconsistente de los laboratorios y escasos laboratorios de microbiología. Hasta la fecha, no se ha evaluado la carga mundial de infecciones neonatales causadas por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas por lo que es un reto, también, para el sistema de salud cubano fortalecer la vigilancia de patógenos productores de carbapenemasas, principalmente en las unidades de cuidados especiales como los servicios de neonatología.

V.1.CONCLUSIONES

- Los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas constituyen una emergencia en servicios de neonatología del país, por lo que se hace imprescindible el fortalecimiento de los programas de prevención y control de las infecciones para disminuir la morbimortalidad asociada y controlar su diseminación.
- La marcada producción de carbapenemasas entre los diferentes géneros de bacilos gramnegativos evidencian la amplia diseminación entre especies y resalta la importancia de su correcta identificación en el laboratorio de Microbiología.
- La carbapenemasa tipo NDM continúa prevaleciendo en las instituciones hospitalarias a diferencia del tipo KPC, e impone un gran desafío para las opciones terapéuticas en neonatos.
- Los porcentajes de resistencia elevados que mostraron los aislados objetos de estudio frente a la mayoría de los antibióticos estudiados evidencian el limitado arsenal terapéutico para el control de las infecciones por patógenos productores de carbapenemasas en neonatos y reafirman la necesidad de contar con nuevos antimicrobianos.

V.2. RECOMENDACIONES

- Fortalecer la vigilancia microbiológica de carbapenemasas en los hospitales para su detección precoz y manejo adecuado del paciente.
- Realizar cultivos de vigilancia epidemiológica para la detección oportuna de pacientes colonizados y prevenir la propagación/diseminación de los patógenos productores de carbapenemasas.
- Informar a las autoridades del MINSAP la necesidad de la introducción de nuevos antimicrobianos para el manejo de las infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas teniendo en cuenta las limitadas opciones terapéuticas existentes, especialmente en población neonatal.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Khaliq A, Rahman SU, Gul S, ur-Rehman Z, Khan MA, Shaheryar ZA, et al. Emerging antimicrobial resistance causing therapeutic failure in neonatal sepsis. *Biocatal Agric Biotechnol*. 2019 Jul 1;20:101233.
2. Agosta M, Bencardino D, Argentieri M, Pansani L, Sisto A, Atti MLCD, et al. Prevalence and Molecular Typing of Carbapenemase-Producing Enterobacterales among Newborn Patients in Italy. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Nov 19];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453183/>
3. Almeida TL, Mendo T, Costa R, Novais C, Marçal M, Martins F, et al. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) Newborn Colonization in a Portuguese Neonatal Intensive Care Unit (NICU): Epidemiology and Infection Prevention and Control Measures. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov 19];13(2):411. Available from: </pmc/articles/PMC8162345/>
4. Pellegrini JL, Aguirre C, Soto SM, Lovera LMR, Lösch LS, Di Conza JA, et al. Resistencia a colistina en aislados de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital pediátrico de Corrientes. *Rev chil infectol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Nov 19];39(2):109–16. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182022000200109&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions - World | ReliefWeb [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://reliefweb.int/report/world/global-report-epidemiology-and-burden-sepsis-current-evidence-identifying-gaps-and>
6. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
7. Alerta epidemiológica - Diseminación de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* en Latinoamérica (2 julio 2010) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.paho.org/es/node/36026>
8. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe - 22

octubre 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>

9. Oliva Falcón A. Resistencia antimicrobiana y detección de β -lactamasas en bacilos gram negativos causantes de infecciones neonatales en La Habana. 2017-2020 [Internet]. [La Habana]: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”; 2020 [cited 2023 Nov 20]. Available from: catalogobibliotecaipk.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=379
10. Daga AP, Koga VL, Soncini JGM, De Matos CM, Perugini MRE, Pelisson M, et al. Escherichia coli Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence factors and clinical characteristics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(JUN).
11. Quiñones Pérez D, Aung MS, Carmona Cartaya Y, González Molina MK, Pereda Novales N, Kobayashi N. Clonal diversity of Acinetobacter clinical isolates producing NDM-type carbapenemase in Cuba, 2013-19. *IJID regions* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];5:93–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36247096/>
12. Yu H, Hernández González A, Estévez Torres G, Pérez Chacón D, Ramos Rodríguez V, Han X, et al. Conocimientos y prácticas de los médicos cubanos respecto a Enterobacterales resistentes a carbapenémicos. *Rev Cubana Med Trop.* 2022;74.
13. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1995 [cited 2023 Nov 20];39(6):1211–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574506/>
14. Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Nov 20];54(3):529–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739152/>
15. Shahid M (Mohammad), Singh A (Professor of chemistry), Sami H. Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria : threats and challenges. [cited 2023 Nov 20]; Available from: https://books.google.com/books/about/Beta_Lactam_Resistance_in_Gram_Negative.html?hl=es&id=Kf_UzgEACAAJ

16. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): Towards a new pandemic? *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];16(12):1699–701. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X14605681/fulltext>
17. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 Apr 29 [cited 2023 Nov 20];16(5):9654–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25938965/>
18. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Nov 20];33(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722889/>
19. Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, Arzuza-Ortega L, Maestre-Serrano R, Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, et al. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 20];38(2):189–96. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000200189&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Melgarejo-Touchet N, Brítez CM, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2023 Nov 20];19(2):49–58. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282021000200049&lng=en&nrm=iso&tlng=es
21. Soria-Segarra C, Delgado-Valverde M, Serrano-García ML, López-Hernández I, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. [Infections in patients colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a medium Spanish city]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Nov 20];34(5):450–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098663/>
22. Ayala MAM, Parrales ENL. Prevalencia de *Pseudomonas Aeruginosa* productora de Carbapenemasa en pacientes de cuidados intensivos en hospitales de Latinoamérica. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS* [Internet]. 2023 Mar 9 [cited 2023 Nov 20];5(3):343–57.

Available from:
<https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/546>

23. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, Alghamdi SS, Mubarak MA, Alyami AS, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];10(12). Available from: [/pmc/articles/PMC9786049/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39786049/)
24. By Fred F. Ferri M. *Diagnóstico y tratamiento*. España .Elsevier Health Sciences. *Infecciones por Stenotrophomonas*. Primera. Elsevier, editor. España: 2023; 2023. 155 p.
25. Hernández ALD, Calleros HMP, Muñoz AC. *Stenotrophomonas maltophilia*: Descripción de un agente altamente infeccioso. *ACTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA & CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO* [Internet]. 2019 Mar 30 [cited 2023 Nov 20];47(2):114–8. Available from: <https://revista.acorl.org.co/index.php/acorl/article/view/115>
26. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA, Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 20];38(1):113–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-463420210001001113&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Alerta Epidemiológica: Enterobacterales doble productores de Carbapenemasas. Programa Nacional de control de calidad de Bacteriología [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/04/alerta-epidemiologica-enterobacterales-doble-productores-de-carbapenemasas/>
28. Consejería de sanidad Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Vigilancia de las Enterobacterias productoras de Carbapenemasas [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 20];27. Available from: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/boletin-epidemiologico>
29. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Rubio EM, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas Á, Ramos-Martínez A. Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Nov 20];33(2):122. Available from: [/pmc/articles/PMC7111233/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/397111233/)

30. Castilla Jimena JAntonio. Sistema Integrado de Epidemiología Genómica de Andalucía. Servicio de Vigilancia y Salud Laboral Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. 2021 Oct 1;25.
31. José M. Mayoral, Dolores R. Aguayo. Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. 219AD Feb 1;2.
32. De Doctorado En P, Clínica M, Pública YS, Gabriela C, Segarra S. Caracterización clínica, epidemiológica y factores de riesgo para la infección/colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasa. 2021 Oct 26 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/71419>
33. Peirano G, Chen L, Nobrega D, Finn TJ, Kreiswirth BN, DeVinney R, et al. Genomic Epidemiology of Global Carbapenemase-Producing *Escherichia coli*, 2015–2017. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Nov 20];28(5):924. Available from: [/pmc/articles/PMC9045447/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/354447/)
34. Pérez I A, García C P, Poggi M H, Braun J S, Castillo V C, Román JC, et al. Presencia de metalo- β -lactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem. *Rev Med Chil* [Internet]. 2008 [cited 2023 Nov 20];136(4):423–32. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel Acquired Metallo- β -Lactamase Gene, blaSIM-1, in a Class 1 Integron from *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Nov 20];49(11):4485. Available from: [/pmc/articles/PMC1280121/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1280121/)
36. Pascual IP, Santiago AD de, Serrano AM. Infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022 Mar 1;13(51):2992–3001.
37. Kizny Gordon A, Phan HTT, Lipworth SI, Cheong E, Gottlieb T, George S, et al. Genomic dynamics of species and mobile genetic elements in a prolonged blaIMP-4-associated carbapenemase outbreak in an Australian hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Nov 20];75(4):873–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz526>
38. Zhang Y, Wang X, Wang Q, Chen H, Li H, Wang S, et al. Emergence of Tigecycline Nonsusceptible and IMP-4 Carbapenemase-Producing K2-ST65 Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China. *Microbiol Spectr* [Internet].

- 2021 Oct 31 [cited 2023 Nov 20];9(2). Available from: [/pmc/articles/PMC8549734/](#)
39. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* [Internet]. 2017 May 19 [cited 2023 Nov 20];8(4):460. Available from: [/pmc/articles/PMC5477705/](#)
 40. Kazmierczak KM, Karlowsky JA, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. Epidemiology of Carbapenem Resistance Determinants Identified in Meropenem-Nonsusceptible Enterobacteriales Collected as Part of a Global Surveillance Program, 2012 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Nov 20];65(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8218680/](#)
 41. Gomez-Gamboa L, Perozo-Mena A, Bermudez-Gonzalez J, Villavicencio C, Villasmil J, Ginestre MM, et al. Detection of carbapenemase-producing bacteria in a public healthcare center from Venezuela. *The Journal of Infection in Developing Countries* [Internet]. 2020 Dec 27 [cited 2023 Nov 20];15(01):163–7. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/13567>
 42. Martínez Chamorro CL. Valoración del antibiograma de cepas productoras de Carbapenemasas en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. durante el período 2015-2018 [Internet]. Quito: UCE; 2019 [cited 2023 Nov 20]. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/18651>
 43. Rada AM, Correa A, Restrepo E, Capataz C. Escherichia coli ST471 Producing VIM-4 Metallo- β -Lactamase in Colombia. *Microbial Drug Resistance* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Nov 20];28(3):288–92. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2021.0031>
 44. Suárez Trueba B, Bustamante Pérez Y, Hart Casares M, Romero García MM, González Maestrey A, Martínez Batista ML. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de Klebsiella pneumoniae en un hospital terciario. *Rev cuba med* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 20];323–36. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000400006
 45. Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM metallo- β -lactamases and their bacterial producers in health care settings. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Nov 20];32(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00115-18>

46. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Koraqi A, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2023 Nov 20];20(45):30062. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>
47. Esteban-Cantos A, Aracil B, Bautista V, Ortega A, Lara N, Saez D, et al. The carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* population is distinct and more clonal than the carbapenem-susceptible population. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Nov 20];61(4). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02520-16>
48. Quiñones D, Carvajal I, Perez Y, Hart M, Perez J, Garcia S, et al. High prevalence of blaOXA-23 in *Acinetobacter* spp. and detection of blaNDM-1 in *A. soli* in Cuba: report from National Surveillance Program (2010–2012). *New Microbes New Infect* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];7:52. Available from: [/pmc/articles/PMC4511621/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2611621/)
49. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 20];7(JUN). Available from: [/pmc/articles/PMC4904035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2611621/)
50. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacteriales infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Nov 20];40(10):2053–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169446/>
51. Tian J, Zhang G, Ju Y, Tang N, Li J, Jia R, et al. Five novel carbapenem-hydrolysing OXA-type β -lactamase groups are intrinsic in *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];73(12):3279–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247543/>
52. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Nov 20];57(3):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446375/>
53. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited

- 2023 Nov 20];67(7):1597–606. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dks121>
54. Quiñones ME, Rodríguez-Castañeda J, Leticia M, Quiñones CE, Esparza-Mantilla MR. First Clinical Cases of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Peru. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 20];15(1):379–82. Available from: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1260/522>
55. García-Henao JP, García-Ríos JM, Naranjo-Arango YA, Grajales-Rojas J, Vinasco-Sánchez LG. Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. *Rev med Risaralda* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 20];102–25. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672021000200102
56. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];18(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34582466/>
57. González B, Johanson O, Tovar B, Carolina D, León G, María M. Sepsis neonatal: epidemiología [Internet]. Vol. 9, *Revista Digital de Postgrado*. 2020 [cited 2023 Nov 20]. p. e192–e192. Available from: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/17888/144814484278
58. Fernández-Sarmiento J, De Souza DC, Martínez A, Nieto V, López-Herce J, Soares Lanzotti V, et al. Latin American Consensus on the Management of Sepsis in Children: Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos [Latin American Pediatric Intensive Care Society] (SLACIP) Task Force: Executive Summary. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];37(6):753–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812664/>
59. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Revista Médicas UIS*, ISSN-e 1794-5240, ISSN 0121-0319, Vol 32, Nº 3, 2019, págs 35-47 [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];32(3):35–47. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7218221&info=resumen&idioma=ENG>

60. Porras Rosales CE. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana probable en el Hospital Regional Daniel Alcides Carrión, julio 2021 – junio 2022. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <http://repositorio.undac.edu.pe/handle/undac/3319>
61. Díaz NF, Díaz NF, Estrada JD de, Cuéllar FD. Sepsis Neonatal. Actualización de los criterios diagnósticos. Revista Médica Electrónica [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2023 Nov 20];30(2):227–33. Available from: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/487>
62. Pérez DA, Suárez LO, Álvarez LM, Gallardo AJL, Suárez IGM, Domínguez ME. Características clínicas de pacientes con sepsis en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de segundo nivel. Medicina Clínica y Social [Internet]. 2022 May 5 [cited 2023 Nov 20];6(2):57–64. Available from: <https://medicinaclinicaysocial.org/index.php/MCS/article/view/240>
63. Candó RCB, Rodríguez MIV, Palacios OS, Porro LT, Rego M de los AC, Candó JMB. Infecciones neonatales tardías. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2021 Nov 4 [cited 2023 Nov 20];93(0):1661. Available from: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1661>
64. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, Mastroiani A, Reijtman V, et al. Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. Arch argent pediatr [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 20];117(1):6–11. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n1a03.pdf>
65. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, Soler-Palacín P, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes. An Pediatr (Engl Ed). 2019 Nov 1;91(5):351.e1-351.e13.
66. María F. Ara, Luis E. García. Resistencias bacterianas en Pediatría. Sociedad Española de Infectología pediátrica . 2023;
67. MacFaddin JF. Pruebas Bioquímicas para la Identificación de Bacterias de Importancia Clínica. Editorial Medica Panamericana S.A., editor. Pruebas Bioquímicas para la Identificación de Bacterias de Importancia Clínica. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; 2000. 277–278 p.

68. James S. Lewis II. The Clinical and Laboratory Standards Institute antimicrobial susceptibility testing standards M02. 2023 [cited 2023 Nov 20]. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
69. Carlos G. Malbrán. Método de elución de discos de colistín. Adaptado por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del Protocolo Original de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA). 2017 Aug 1;2.
70. La Habana: Gaceta Oficial República de Cuba; 2006. p. 999-1001. Citado 8 Jul 2023. Resolución No. 103. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. . La Habana; 2006.
71. Almeida TL, Mendo T, Costa R, Novais C, Marçal M, Martins F, et al. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) Newborn Colonization in a Portuguese Neonatal Intensive Care Unit (NICU): Epidemiology and Infection Prevention and Control Measures. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov 20];13(2):411–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062713/>
72. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2023 Nov 20];365(9465):1175–88. Available from: <https://europepmc.org/article/med/15794973>
73. González-Rubio R, Parra-Blázquez D, San-Juan-Sanz I, Ruiz-Carrascoso G, Gallego S, Escosa-García L, et al. Evolución de la incidencia de pacientes con colonización e infección por bacterias productoras de carbapenemasas VIM en un hospital pediátrico en España. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 20];32(1):60. Available from: </pmc/articles/PMC6372957/>
74. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Nov 20];47(11):1181–247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/>
75. Hu Y, Yang Y, Feng Y, Fang Q, Wang C, Zhao F, et al. Prevalence and clonal diversity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing neonatal infections: A systematic review of 128 articles across 30 countries. *PLoS Med*

- [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];20(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37339120/>
76. Beshah D, Desta AF, Woldemichael GB, Belachew EB, Derese SG, Zelelie TZ, et al. High burden of ESBL and carbapenemase-producing gram-negative bacteria in bloodstream infection patients at a tertiary care hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];18(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37368908/>
 77. Kim JO, St. John KH, Coffin SE. Epidemiology and Infection Prevention and Control. *Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2023 Nov 20];385. Available from: </pmc/articles/PMC7310929/>
 78. Zhang N, Qi L, Liu X, Jin M, Jin Y, Yang X, et al. Clinical and Molecular Characterizations of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Causing Bloodstream Infection in a Chinese Hospital. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2023 Nov 20];10(5). Available from: </pmc/articles/PMC9603270/>
 79. Poggi C, Dani C. New Antimicrobials for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multi-Drug-Resistant Bacteria: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37370275/>
 80. Russell NJ, Stohr W, Plakka N, Cook A, Berkley JA, Adhisivam B, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];20(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37289666/>
 81. Zarrilli R, Bagattini M, Esposito EP, Triassi M. *Acinetobacter* Infections in Neonates. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2018 Oct 10 [cited 2023 Nov 20];20(12):48–48. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30306354>
 82. Catania VD, Boscarelli A, Lauriti G, Morini F, Zani A. Risk factors for surgical site infection in neonates: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];7(MAR):101. Available from: </pmc/articles/PMC6449628/>
 83. Quiñones Pérez D, Betancourt González Y, Carmona Cartaya Y, Pereda Novales N, Álvarez Valdivia S, Soe aung M, et al. *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos. *Rev cuba med trop* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov

20];e605–e605. Available from:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000300006

84. Kontou A, Kourti M, Iosifidis E, Sarafidis K, Roilides E. Use of Newer and Repurposed Antibiotics against Gram-Negative Bacteria in Neonates. *Antibiotics* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];12(6). Available from: </pmc/articles/PMC10294916/>
85. Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C, Baltogianni M. Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *Antibiotics* 2023, Vol 12, Page 508 [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2023 Nov 20];12(3):508. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/3/508/htm>
86. Díaz G, Carmona Y, Zayas A, Abreu M, Salazar D, García S, et al. Infecciones por *Klebsiella*: un desafío en hospitales cubanos. Contribución del LNRM-IPK en su prevención y control. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2023 Nov 20];0(0). Available from: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/287>
87. Pérez Quintana R. Comportamiento de las bacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Pediátrico Provincial de Holguín 2020 -2021. [Holguín]: Hospital Pediátrico Provincial de Holguín; 2021.
88. Laffita-Matos R, Bello-Fernández ZL, Pacheco-Pérez Y, Cutié-Aragón Y, Puente-González ST. Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en neonatos ingresados en el hospital provincial de Las Tunas en el 2020. *Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2022 Feb 3 [cited 2023 Nov 20];47(1):2997. Available from: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2997>
89. Wang J, Lv Y, Yang W, Zhao P, Yin C. Epidemiology and clinical characteristics of infection/colonization due to carbapenemase-producing Enterobacterales in neonatal patients. *BMC Microbiol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820815/>
90. Berglund B, Hoang NTB, Lundberg L, Le NK, Tärnberg M, Nilsson M, et al. Clonal spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients at admission and discharge at a Vietnamese neonatal intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801068/>

91. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis [Internet]. 2022 Jul 15 [cited 2023 Nov 20];75(2):187–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35439291/>
92. Nakwan N, Chokephaibulkit K, Imberti R. The Use of Colistin for the Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Infections in Neonates and Infants: A Review of the Literature. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Nov 20];38(11):1107–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469781/>
93. Madruga Fernández M de la C, Rodríguez Pérez AU, Hernández Sánchez MC. Enterobacterales productores de betalactamasas en aislamientos clínicos de pacientes hospitalizados en una institución de atención secundaria. La Habana - Cuba, 2021. Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque: REM, ISSN-e 2412-4214, ISSN 2519-0369, Vol 8, N° 3, 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 20];8(3):3. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9038780&info=resumen&idioma=ENG>
94. Mzimela BW, Nkwanyana NM, Singh R. Clinical outcome of neonates with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections at the King Edward VIII Hospital's neonatal unit, Durban, South Africa. S Afr J Infect Dis [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2023 Nov 20];36(1). Available from: </pmc/articles/PMC8377997/>
95. Chin MKY, Hsia Y, Goossens H, Versporten A, Bielicki J, Sharland M, et al. Evidence of Dose Variability and Dosing Below the FDA and EMA Recommendations for Intravenous Colistin (Polymyxin E) Use in Children and Neonates. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Nov 20];39(11):1032–4. Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2020/11000/evidence_of_dose_variability_and_dosing_below_the.16.aspx
96. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];18(9):e1003787. Available from:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003787>

97. Tatiana S. Cala. Uso de la Fosfomicina en neonatos hospitalizados por sepsis, Hospital "Vladimir Ilich Lenin". [Holguín-Cuba]: Hospital "Vladimir Ilich Lenin"; 2020.
98. Repositorio de Tesis - USO DE LA FOSFOMICINA EN NEONATOS HOSPITALIZADOS POR SEPSIS, HOSPITAL VLADIMIR ILICH LENIN; HOLGUÍN. ENERO 2018-DICIEMBRE 2019 [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://tesis.hlg.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=1783>
99. Obiero CW, Williams P, Murunga S, Thitiri J, Omollo R, Walker AS, et al. Randomised controlled trial of fosfomicin in neonatal sepsis: pharmacokinetics and safety in relation to sodium overload. *Arch Dis Child* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 20];107(9):802–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35078765/>
100. Li G, Standing JF, Bielicki J, Hope W, van den Anker J, Heath PT, et al. The Potential Role of Fosfomicin in Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];77(9):941–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456943/>
101. Baquero Artigao F, del Rosal Rabes T. Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles indicaciones. *Revista Española de Quimioterapia*, ISSN-e 0214-3429, Vol 32, Nº Extra 1 (Mayo), 2019, págs 55-61 [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];32(1):55–61. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6933287&info=resumen&idioma=ENG>
102. Kane Z, Gastine S, Obiero C, Williams P, Murunga S, Thitiri J, et al. IV and oral fosfomicin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Nov 20];76(7):1855–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855449/>
103. Warner AJ, Hathaway-Schrader JD, Lubker R, Davies C, Novince CM. Tetracyclines and bone: Unclear actions with potentially lasting effects. *Bone* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248788/>
104. Ipek MS, Gunel ME, Ozbek E. Tigecycline Use in Neonates: 5-Year Experience of a Tertiary Center. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];14(3):103–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1675582>

105. Lin S, Liang L, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment in critically ill children with ventilator-associated pneumonia. *J Int Med Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 20];48(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614915/>
106. Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Kanik-Yukse S, Guney D, Gonulal D, Demirtas G, et al. Tigecycline therapy in pediatric patients with multidrug resistant bacteremia. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* (English ed) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];38(10):471–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081452/>
107. Extensively drug-resistant acinetobacter baumannii meningitis which successfully treated with tigecycline; a case report of preterm newborn. *Ann Med Res*.
108. Nazir A. Multidrug-resistant Acinetobacter septicemia in neonates: A study from a teaching hospital of Northern India. *J Lab Physicians* [Internet]. 2019 Jan [cited 2023 Nov 20];11(1):23. Available from: </pmc/articles/PMC6437821/>
109. Brian Smith P, Michael Cotten C, Hudak ML, Sullivan JE, Poindexter BB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Rifampin Pharmacokinetics and Safety in Preterm and Term Infants. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];63(6). Available from: </pmc/articles/PMC6535522/>
110. Zou H, Jia X, He X, Su Y, Zhou L, Shen Y, et al. Emerging Threat of Multidrug Resistant Pathogens From Neonatal Sepsis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2023 Nov 20];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322398/>
111. Baker KR, Jana B, Hansen AM, Nielsen HM, Franzyk H, Guardabassi L. Repurposing Azithromycin and Rifampicin Against Gram-Negative Pathogens by Combination With Peptidomimetics. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];9(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334131/>
112. Chen J, Yang Y, Xiang K, Li D, Liu H. Combined Rifampin and Sulbactam Therapy for Multidrug-Resistant Acinetobacter Baumannii Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Patients. *J Anesth Perioper Med* [Internet]. 2018 Jul 28 [cited 2023 Nov 20];5(4):176. Available from: </pmc/articles/PMC6901084/>
113. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Oct 1

- [cited 2023 Nov 20];40(10):2053–68. Available from: https://www.researchgate.net/publication/352730421_Treatment_for_carbapenem-resistant_Enterobacterales_infections_recent_advances_and_future_directions
114. Lirola Andreu L, Ávila Jiménez ÁF, Fernández Mariscal MA, Reinoso Espín Á, Martínez Martínez S. La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa. 2022 May 31 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/75043>
 115. Lobaina Martínez L. Detección de carbapenemasas en enterobacterias causantes de infecciones en hospitales cubanos en el período 2019-2021. [Cuba]: Ministerio de salud Pública Cuba; 2021.
 116. Aiesh BM, Maali Y, Qandeel F, Omarya S, Taha SA, Sholi S, et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with carbapenem-resistant enterobacterales infections: experience from a large tertiary care center in a developing country. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];23(1):644. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08643-9>
 117. Edwards T, Williams CT, Olwala M, Andang'o P, Otieno W, Nalwa GN, et al. Molecular surveillance reveals widespread colonisation by carbapenemase and extended spectrum beta-lactamase producing organisms in neonatal units in Kenya and Nigeria. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814315/>
 118. Abrahams I, Dramowski A, Moloto K, Lloyd L, Whitelaw A, Bekker A. Colistin use in a carbapenem-resistant Enterobacterales outbreak at a South African neonatal unit. *S Afr J Infect Dis* [Internet]. 2023 Jan 30 [cited 2023 Nov 20];38(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9900379/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814315/)
 119. Martínez D, Caña L, Rodolfo H, García J, González D, Rodríguez L, et al. Characteristics of dual carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from an outbreak in Venezuela: a retrospective study. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];44(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973902/>
 120. Romero Thomas G, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pilonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria

in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Nov 20];28(11):E1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286547/>

VII. Anexo 1. Modelo de recolección de datos. LNR-IAAS Vigilancia nacional de pacientes infectados con bacilos gram negativos portadores de fenotipos emergentes de resistencia

Nombre del Hospital: _____

Municipio: _____ Provincia: _____

Número de entrada de la muestra: _____ Fecha: _____

1.- Nombre del paciente: _____

2.- No. HC: _____

3.- Edad: ____ añosmeses.

4.- Diagnóstico al ingreso o tipo de infección: _____

5.- Sala de hospitalización: _____

6.- Enfermedades crónicas de base: Si ____ No ____ (¿En caso afirmativoCuál?.....)

7.- Ingreso hospitalario previo al cultivo: _____ días.

8.- Antecedentes de viajes al extranjero último año Si ____ No ____

9.- Tipo de muestra:

- a. Hemocultivo _____
- b. Esputo o aspirado bronquial _____
- c. Lavado bronquioalveolar _____
- d. Otro tipo de muestra respiratoria _____
- e. Herida/absceso (especificar localización) _____
- f. Orina _____
- g. Catéter _____
- h. LCR _____
- i. Otras, ESPECIFICAR _____

10.- Factores de riesgos

- a) Catéter venoso: Central: ____ Periférico ____ Arterial ____
- b) Sonda urinaria _____
- c) Sonda nasogástrica _____
- d) Ventilación mecánica invasiva _____
- e) Estancia prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos
- f) Estancia prolongada hospitalaria
- g) Hemodiálisis ____ Diálisis peritoneal ____
- h) Otros _____
- i) Estuvo ingresado el paciente, previamente? (Hasta un año antes del ingreso actual)
No ____ Si ____ .Referir nombre del hospital
- j) Ingreso previo en el mismo hospital o traslado de servicio _____
- k) Antibioterapia previa a la toma de la muestra: Si ____ No ____
- l) Especificar antibióticos _____.

11.- Resultados microbiológicos:

- a) Identificación de especie: _____
- b) Susceptibilidad antimicrobiana: _____
- c) Respuesta terapéutica frente a la infección:
- d) Satisfactoria:
- e) Especificar antibióticos _____ usados _____
- f) No satisfactoria: Por: _____
- g) Especificar cambio de antibióticos _____

12.- Fallecido: No ____ Si ____