



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**  
**CUAUTITLÁN**

*Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de  
microorganismos aislados en líquido  
cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con  
neuroinfección.*

# **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**PÉREZ ZEPEDA ERNESTO**

**ASESORES:**

**M. en C. ANDREA A. BECERRIL OSNAYA ORTEGA**  
**DRA. BRICEIDA LÓPEZ MARTÍNEZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.**



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados en líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con neuroinfección**

Que presenta la pasante: Ernesto Pérez Zepeda  
Con número de cuenta: 408023694 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de abril de 2014.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M. en C. Andrea A. Becerril Osnaya	
<b>VOCAL</b>	QFB. Dulce María Ruvalcaba Sil	
<b>SECRETARIO</b>	Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández	
<b>1er. SUPLENTE</b>	QFB. Alma Susana García Barrón	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/iac

## Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**, mi escuela, mi hogar, por permitirme ser parte de una generación llena de excelentes profesores, amigos y compañeros.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, a mis asesores la **Dra. Briceida López Martínez**, Subdirectora de servicios auxiliares de diagnóstico y a mi profesora de Bacteriología **M. en C. Andrea A. Osnaya Becerril** de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por el apoyo y tiempo prestado.

A mí jurado de examen, **QFB. Dulce Ma. Ruvalcaba Sil**, **Q. Lidia Ballesteros Hernández**, **QFB. Alma Susana García Barrón** y **M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel** por sus aportaciones y mejoras en este trabajo.

A **Q.C Israel Parra Ortega** jefe del Laboratorio Clínico y al área de Bacteriología del HIMFG, por ser parte de mi formación profesional y por los muy agradables momentos vividos en mi estancia. A **Lucia Tapia Madrigal**, por todo su tiempo prestado, interés, dedicación y ayuda profesional, en ella encontré a una fantástica amiga y gran ser humano. A **Virginia Alcázar López**, **Araceli de León Ham**, **Lilia Pichardo Villalón**, **María Elena Mejía Albarrán**, **Isabel Franco Hernández**, **Yolanda Jiménez Tapia**, **Carmen Castellanos Cruz**, y **Jorge Hernández**, gracias por sus conocimientos, motivación, asesorías, pláticas constructivas, consejos y experiencias de vida.

A **Alejandra Calderón Guerrero** por todo el apoyo y motivación día a día, por compartir conmigo una historia de alegrías, risas y buenos momentos, Gracias.

A mis amigos y compañeros **Axel Ramírez**, **Daniel Solís**, **Eduardo Arteaga**, **Julio Guzmán**, **Javier Galicia**, **Diego Domínguez**, **Tania Govea**, **Minerva Álvarez**, a las **Fanny's**, a **Yaneth**, **Alejandra Granados**, **Lorena Boyzo** y a **Aglaé Luna**, **Dafne Román**, **Gabriela López**, **Carmen López** por su apoyo y amistad, es un orgullo haberlos conocido y por todos esos momentos que suelen pasar mientras vivimos.

*-Lewis Carrol- Alicia en el País de las Maravillas.*

*Dijo Alicia:*

*-¿Quieres decirme, por favor, qué camino debo tomar para salir de aquí?*

*-Eso depende mucho de a dónde quieres ir. -respondió el Gato de Cheshire.*

*-Poco me preocupa a donde ir. -dijo Alicia*

*-Entonces poco importa el camino que tomes -repicó el gato.*

## Dedicatoria

A la persona más importante, sin él, yo no estaría aquí, mi padre, **Damián Pérez Montoya**, por darme tanto apoyo, cariño y comprensión, por todo su esfuerzo *Gracias*, a mi abuela **Tomasa Urbina Montoya** por tan buena comida y a mis mascotas: **Toby, Roger, Pichi y Pelusa** por mostrarme sus secretos y llevarse a los monstruos.

*No te rindas, por favor no cedas,  
Aunque el frío queme,  
Aunque el miedo muerda,  
Aunque el sol se ponga y se calle el viento,  
Aún hay fuego en tu alma,  
Aún hay vida en tus sueños  
Porque cada día es un comienzo nuevo,  
Porque esta es la hora y el mejor momento.*

*-Mario Benedetti-*

*Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.*  
-Marie Curie-

*Hay reglas sencillas para el uso de la penicilina: usarla sólo para los microbios que sean vulnerables a ella, aplicar la dosis indicada y que el tratamiento dure lo suficiente para eliminar la infección.*  
- Alexander Fleming-

## Índice

1. Índice.....	5
2. Índice de Tablas.....	7
3. Índice de Figuras.....	9
4. Índice de Gráficos.....	9
5. Abreviaturas.....	11
6. Resumen.....	13
7. Marco teórico.....	14
a) Introducción.....	14
b) Antecedentes Generales.....	15
I. Etiología.....	15
II. Epidemiología.....	17
III. Importancia del estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR).....	19
IV. Formación de líquido cefalorraquídeo.....	19
V. Barrera hematoencefálica.....	20
VI. Factores que afectan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.....	21
VII. Obtención de la muestra.....	21
VIII. Derivaciones de Líquido cefalorraquídeo.....	21
IX. Función del líquido cefalorraquídeo.....	23
X. Pruebas químicas.....	24
XI. Patogenia.....	25
XII. Tratamiento para infecciones de sistema nervioso central.....	26
XIII. Mecanismo de acción.....	28
XIV. Resistencia bacteriana.....	32
XV. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana.....	35
8. Planteamiento del problema.....	36
9. Justificación.....	37
10. Objetivos.....	38
a) General.....	38
b) Particulares.....	38

<b>11. Metodología</b> .....	<b>39</b>
Material .....	39
a) Diagrama de flujo.....	40
b) Procesamiento de la muestra .....	41
c) Identificación de bacterias .....	41
d) Procedimiento de susceptibilidad a antibióticos .....	41
e) Diseño de estudio .....	42
f) Criterios de selección.....	42
h) Variables .....	43
i) Análisis estadístico .....	43
<b>12. Resultados</b> .....	<b>44</b>
Frecuencia antimicrobiana .....	44
Susceptibilidad antimicrobiana .....	54
Evolución de la resistencia antimicrobiana .....	63
<b>13. Discusión de resultados</b> .....	<b>69</b>
<b>14. Conclusiones</b> .....	<b>75</b>
<b>15. Recomendaciones</b> .....	<b>77</b>
<b>16. Graficas</b> .....	<b>80</b>
Susceptibilidad antimicrobiana .....	80
Evolución de la resistencia antimicrobiana .....	91
<b>17. Apéndices</b> .....	<b>97</b>
Apéndice A. Pruebas bioquímicas contenidas en la tarjeta de Gram Negativos.....	97
Apéndice B. Pruebas bioquímicas contenidas en la tarjeta de Gram Positivos.....	98
Apéndice C. Antibióticos contenidos en la tarjeta de susceptibilidad. ....	99
Apéndice D. Funcionamiento del equipo Vitek 2 XL .....	100
<b>18. Bibliografía</b> .....	<b>101</b>

## Índice de Tablas

<b>Tabla No 1.</b> Factores asociados a un mayor riesgo de infección en derivaciones de LCR .....	18
<b>Tabla No 2.</b> Causas clínicas de valores anormales en la concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo .....	24
<b>Tabla No 3.</b> Tratamiento empírico para la meningitis bacteriana aguda en base a la edad del paciente.....	27
<b>Tabla No 4.</b> Tratamiento empírico para la meningitis bacteriana aguda secundaria a un factor predisponente.....	27
<b>Tabla No 5.</b> Duración de terapia antimicrobiana basada en aislamientos .....	28
<b>Tabla No 6.</b> Datos generales de aislamientos en líquido cefalorraquídeo. ....	44
<b>Tabla No 7.</b> Frecuencia de muestras aisladas por sala perteneciente a líquido cefalorraquídeo. ....	45
<b>Tabla No 8.</b> Frecuencia de aislamientos positivos de acuerdo al número de pacientes en relación al sitio de toma. ....	46
<b>Tabla No 9.</b> Porcentaje de incidencia en relación al sitio de toma de muestra. ....	47
<b>Tabla No 10.</b> Frecuencia de aislamientos positivos de acuerdo al número de pacientes en relación a la edad.....	48
<b>Tabla No 11.</b> Porcentaje de incidencia en relación al grupo de edades. ....	49
<b>Tabla No 12.</b> Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a LCR.....	50
<b>Tabla No 13.</b> Frecuencia total de microorganismos aislados en líquido cefalorraquídeo. ....	51
<b>Tabla No 14.</b> Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a LCR.....	53
<b>Tabla No 15.</b> Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a líquido cefalorraquídeo. ....	53
<b>Tabla No 16.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	54
<b>Tabla No 17.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Staphylococcus aureus</i> . ....	54
<b>Tabla No 18.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Staphylococcus hominis</i> . ....	55
<b>Tabla No 19.</b> Resistencia a principales antibióticos para <i>Staphylococcus spp</i> .....	55
<b>Tabla No 20.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Enterococcus faecalis</i> . 56	
<b>Tabla No 21.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Enterococcus faecium</i> . ....	56
<b>Tabla No 22.</b> Resistencia a principales antibióticos para <i>Enterococcus spp</i> .....	56
<b>Tabla No 23.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Streptococcus grupo B</i> . ....	57
<b>Tabla No 24.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> . ....	57

<b>Tabla No 25.</b> Resistencia a principales antibióticos para <i>Streptococcus</i> spp.....	57
<b>Tabla No 26.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . .....	58
<b>Tabla No 27.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Escherichia coli</i> .....	58
<b>Tabla No 28.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> . .....	59
<b>Tabla No 29.</b> Resistencia a principales antibióticos en microorganismos Gram negativos más frecuentes. ....	59
<b>Tabla No 30.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Enterobacter aerogenes</i> . .....	60
<b>Tabla No 31.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Enterobacter cloacae</i> . 60	
<b>Tabla No 32.</b> Resistencia a principales antibióticos para <i>Enterobacter</i> spp. ....	60
<b>Tabla No 33.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Acinetobacter baumannii</i> . .....	61
<b>Tabla No 34.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Sphingomonas paucimobilis</i> . .....	61
<b>Tabla No 35.</b> Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . .....	61
<b>Tabla No 36.</b> Resistencia a principales antibióticos en Bacilos Gram Negativos No Fermentadores. ....	62
<b>Tabla No 37.</b> Número de aislamientos de <i>Staphylococcus</i> resistentes a antimicrobianos por año de estudio. ....	63
<b>Tabla No 38.</b> Número de aislamientos de <i>Enterococcus</i> resistentes a antimicrobianos por año de estudio. ....	64
<b>Tabla No 39.</b> Número de aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a antimicrobianos por año de estudio. ....	65
<b>Tabla No 40.</b> Número de aislamientos de <i>Enterobacter</i> resistentes a antimicrobianos por año de estudio. ....	66
<b>Tabla No 41.</b> Número de aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a antimicrobianos. ....	67

## Índice de Figuras

<b>Figura No 1.</b> Estructura de la pared de las bacterias Gram (+) y Gram (-).....	30
<b>Figura No 2.</b> Mecanismo de acción de los antibióticos.....	31
<b>Figura No 3.</b> Producción y distribución del líquido cefalorraquídeo.....	20
<b>Figura No 4.</b> Apertura quirúrgica ventricular. ....	23

## Índice de Gráficos

<b>Grafico 1.</b> Porcentaje de muestras aisladas perteneciente a líquido cefalorraquídeo .....	44
<b>Grafico 2.</b> Porcentaje de muestras aisladas por sala perteneciente a líquido cefalorraquídeo .....	45
<b>Grafico 3.</b> Porcentaje de aislamientos según el sitio de toma de líquido cefalorraquídeo ...	46
<b>Grafico 4.</b> Porcentaje de bacterias aisladas diferentes sitios de toma de muestra .....	47
<b>Grafico 5.</b> Porcentaje de aislamientos de acuerdo al número de pacientes y diferentes grupos de edades .....	48
<b>Grafico 6.</b> Porcentaje de bacterias aisladas diferentes grupos de edades .....	49
<b>Grafico 7.</b> Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a líquido cefalorraquídeo .....	50
<b>Grafico 8.</b> Porcentaje de bacterias Gram positiva aisladas en líquido cefalorraquídeo .....	52
<b>Grafico 9.</b> Porcentaje de bacterias Gram negativa aisladas en líquido cefalorraquídeo .....	52
<b>Grafico 10.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	80
<b>Grafico 11.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Staphylococcus aureus</i> .....	80
<b>Grafico 12.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Staphylococcus hominis</i> .....	81
<b>Grafico 13.</b> Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero <i>Staphylococcus</i> . ....	81
<b>Grafico 14.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Enterococcus faecalis</i> .....	82
<b>Grafico 15.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Enterococcus faecium</i> .....	82
<b>Grafico 16.</b> Relación en resistencia antimicrobiana entre especies de <i>Enterococcus</i> spp. ...	83
<b>Grafico 17.</b> Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero <i>Streptococcus</i> . ....	83
<b>Grafico 18.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Streptococcus</i> grupo B. ....	84
<b>Grafico 19.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Streptococcus pneumoniae</i> . ....	84
<b>Grafico 20.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Escherichia coli</i> . ....	85
<b>Grafico 21.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Klebsiella pneumoniae</i> . ....	85
<b>Grafico 22.</b> Relación en resistencia antimicrobiana de microorganismos Gram negativos. .	86
<b>Grafico 23.</b> Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero <i>Enterobacter</i> . ....	86
<b>Grafico 24.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Enterobacter aerogenes</i> . ....	87
<b>Grafico 25.</b> Susceptibilidad antimicrobiana para <i>Enterobacter cloacae</i> . ....	87

**Grafico 26.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Pseudomonas aeruginosa*..... 88

**Grafico 27.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del género *Pseudomonas*.  
..... 88

**Grafico 28.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Acinetobacter baumannii*. ..... 89

**Grafico 29.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Sphingomonas paucimobilis*. ..... 89

**Grafico 30.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Stenotrophomonas maltophilia*. ..... 90

**Grafico 31.** Relación en resistencia antimicrobiana para “Bacilos No Fermentadores” ..... 90

**Grafico 32.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus epidermidis*..... 91

**Grafico 33.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus aureus*..... 91

**Grafico 34.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus hominis*. ..... 92

**Grafico 35.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Streptococcus pneumoniae*. ..... 92

**Grafico 36.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterococcus faecalis*..... 93

**Grafico 37.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterococcus faecium*. ..... 93

**Grafico 38.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Escherichia coli*. ..... 94

**Grafico 39.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Klebsiella pneumoniae*. ..... 94

**Grafico 40.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterobacter cloacae*. ..... 95

**Grafico 41.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterobacter aerogenes*. ..... 95

**Grafico 42.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Pseudomonas aeruginosa*..... 96

## Abreviaturas

ADN o DNA	Acido Desoxirribonucleico
AM	Ampicilina
AMC	Amoxicilina/Acido clavulánico
AMS	Ampicilina/Sulbactam
AMX	Amoxicilina
AN	Amikacina
ATM	Aztreonam
BLEE	B-lactamasa de espectro extendido
C	Cloranfenicol
CAZ	Ceftazidima
CFP	Cefoperazona
CIM	Concentración mínima inhibitoria
CIP	Ciprofloxacina
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute.
CM	Clindamicina
CMB	Concentración mínima bacteriana
CRO	Ceftriaxona
CTX	Cefotaxime
CZ	Cafazolina
DLE	Derivación lumbar externa
DVE	Derivación ventricular lumbar
E	Eritromicina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ETP	Ertapenem
FDA	Food and Drug Administration
FEP	Cefepime
FOX	Cefoxitina
FT	Nitrofurantoina
GAT	Gatifloxacina
GE 500	Gentamicina 500
GM	Gentamicina
IDSA	Sociedad de enfermedades infecciosas de América
IMP	Imipenem
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LEV	Levofloxacina
LNZ	Linezolid
MEM	Meropenem
MXF	Moxifloxacina
NCCLS	National Committe for Clinical Laboratorics Standards.

OFX	Ofloxacina
OXA	Oxacilina
PE	Penicilina
PEG	Penicilina G
PIC	Presión intracraneal
PL	Punción lumbar
QDA	Quinupristina/Dalfopristina
RA	Rifampicina
RNA o ARN	Ácido Ribonucleico
SLP	<i>Shunt</i> lumbo peritoneal
SNC	Sistema nervioso central
SSF	Solución salina fisiológica
ST 1000	Estreptomicina 1000
SVA	<i>Shunt</i> ventrículo atrial
SVP	<i>Shunt</i> ventrículo peritoneal
SXT	Trimetoprim/Sulfametoxazol
TE	Tetraciclina
TGC	Tigeciclina
TM	Tobramicina
TZP	Piperacilina/Tazobactam
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
UFC/mL	Unidades Formadoras de Colonias por mililitro
UTIP	Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
VA	Vancomicina

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados de muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Método:** Se incluyeron en el estudio cepas de cultivo de líquido cefalorraquídeo de entre noviembre de 2009 a noviembre de 2013. La identificación y pruebas de susceptibilidad se realizaron por el sistema automatizado Vitek 2XL de acuerdo a los lineamientos del CLSI.

**Resultados:** Fueron estudiados 4,156 cultivos de líquido cefalorraquídeo de los cuales 397 cultivos tuvieron crecimiento bacteriano. Se determinó la frecuencia por servicio hospitalario, aislamientos por sitio de toma de muestra: punción lumbar y los sistemas de derivación, por grupo de edad y microorganismos que principales se aíslan. La susceptibilidad antimicrobiana frente a diferentes antimicrobianos fue variable. *Pseudomonas aeruginosa* presentó mayor frecuencia de aislamientos (24%), con resistencia a Cefalosporinas (20-97%) y sensibilidad variable a Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* con frecuencia (5.39-18.38%) respectivamente son resistentes a Oxacilina, sensible a Vancomicina y Linezolid. *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* con frecuencia (6.86-12.25%) respectivamente fueron resistentes a Penicilinas, inhibidores de  $\beta$ -lactámicos, Cefalosporinas, Fluoroquinolonas, Aminoglucosidos y sensible a Carbapenems. *Stenotrophomonas maltophilia* susceptible a Levofloxacina (66.7%). Menor frecuencia de aislamiento de *Neisseria meningitidis* grupo "C" (0.98%), *Streptococcus pneumoniae* (0.74%), *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico grupo B (0.25%) y *Haemophilus influenzae* tipo "b" (0%). Los microorganismos fueron aislados principalmente a partir de sistemas de derivación (69.09%) y punción lumbar (21.82%), entre los grupos de edad de 2 meses-2 años lactantes y 3 años-12 años infantiles.

**Conclusión:** Debido a la frecuencia y resistencia presentada por microorganismos más prevalentes, la vigilancia constante de la susceptibilidad antimicrobiana es indispensable para el manejo correcto de las infecciones intrahospitalarias y de los pacientes ambulatorios con factores predisponentes para infecciones por estas bacterias.

## Marco teórico

### a) Introducción

Las infecciones del sistema nervioso central son enfermedades frecuentes en la atención urgente, pudiendo ser de origen bacteriano, parasitario o viral. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo que puede dificultar y retrasar su diagnóstico, por lo que es de suma importancia toda la información que pueda obtenerse a través de la historia clínica, exploración física y con frecuencia exploraciones complementarias. En los últimos cien años, la introducción de antibióticos ha disminuido de forma importante la mortalidad secundaria a meningoencefalitis (Gastón, Et al, 2008). La meningitis en pediatría es un serio problema de salud pública, tanto por la gravedad de la enfermedad, que incluso puede llevar a la muerte del paciente como por sus secuelas. Continúa siendo una enfermedad que causa alta morbilidad y mortalidad en el mundo, debido a factores como el amplio uso de antibióticos que aunque constituye con éxito al manejo de infecciones, pero el uso de una terapia empírica favorecen la emergencia de organismos resistentes (Hernández, 2013; López, 2002).

La meningitis se define como la inflamación de las meninges como resultado de infección bacteriana, viral y con menos frecuencia la originada por hongos, toxicidad por medicamentos y otras enfermedades (Feigin, Et al, 1992). *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* constituye las principales causas de meningitis bacteriana a cualquier edad, con la excepción del periodo neonatal. *Neisseria meningitidis* es la primera etiología en los niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes (Ausina, 2006; Feigin, Et al, 1992). En ausencia de hiperendemia o epidemia de enfermedad meningocócica, la primera causa de meningitis bacteriana en los niños y adultos mayores de 30 años es en la actualidad *Streptococcus pneumoniae*. En determinados casos, la meningitis por *Listeria monocytogenes* se encuentra en pacientes con inmunodepresión o enfermedades debilitantes. *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y bacilos Gram negativos, inciden también en ocasiones en los pacientes con enfermedades de base o inmunodepresión. En el periodo neonatal, los

principales causantes de meningitis son, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. Estos patógenos pueden incidir en ocasiones durante los primeros 2-3 meses de vida (Fernández, Et al, 2006; Schuchat, 1997; Koneman, 2008).

Las infecciones causadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento ordinario, lo que trae como consecuencia una enfermedad prolongada (Gutiérrez, Et al, 2001). Hoy en día la aparición de bacterias multirresistentes, requieren de nuevos tratamientos, debido a la presencia de bacterias para las cuales no existe terapia antimicrobiana. Por lo cual conocer la susceptibilidad a los antimicrobianos es una de las actividades más importantes en la vigilancia epidemiológica y control de las infecciones. Ya que no sólo permite identificar el surgimiento de un brote o epidemia, sino que también permite decidir sobre las políticas de uso de antimicrobianos, tanto profilácticos como empíricos (Carvajal, Et al, 2001). El consumo (uso y/o abuso) de los antibióticos influye en las resistencias, no sólo de las bacterias patógenas, sino también de las saprofitas y oportunistas (García, Et al, 1997).

La resistencia a antibióticos reduce la eficacia del tratamiento, con lo que los enfermos persisten infectados por más tiempo, hecho que a su vez propicia la propagación de los microorganismos resistentes. Cuando las infecciones dejan de responder a los medicamentos convencionales, hay que recurrir a otras alternativas de antibióticos. La prolongación de la enfermedad y del tratamiento, a menudo en hospitales, también aumenta los costos asistenciales y la carga económica sobre las familias y la sociedad.

## **b) Antecedentes Generales**

### **Etiología**

La importancia de identificar el agente etiológico influye en la elección temprana de la terapia con antibiótico, y como resultado limita las complicaciones y secuelas. Por ello se conoce la asociación de diferentes formas bacterianas con la edad del niño, la enfermedad de base que pueda padecer y su estado inmunitario (Baquero, 2007; Sáez, 2008).

Los microorganismos aislados varían según la patogénesis de la infección y el tipo de sistema de derivación. Los más frecuentes son los microorganismos de la piel: *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* (60-80%, el 50% de los cuales son resistentes a meticilina) (Wang, 2004). Los bacilos Gram negativos suelen ser patógenos nosocomiales o se aíslan en sistemas de derivación que drenan el líquido cefalorraquídeo a la cavidad peritoneal (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae*). Los aislamientos polimicrobianos son frecuentes (10-15%), a veces de enterobacterias y anaerobios (sugestivos de perforaciones de víscera hueca por el catéter distal). En las derivaciones externas, los cocos Gram positivos se aíslan en el 25-56% (Feigin, 1998; McClinton, 2007; Gómez, 1998; Hernández, 1998; Sáez, 2008; Schuchat, 1997).

En los últimos años se ha comprobado que un incremento de la infección es por bacilos Gram negativos, especialmente *Acinetobacter baumannii* (con frecuencia multirresistentes) tanto en las derivaciones temporales como en las permanentes (Wang, 2004). Las bacterias causantes de las meningitis agudas comunitarias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) son infrecuentes (el 5% en total) y suelen aislarse en pacientes con fístulas y derivaciones del líquido cefalorraquídeo, o en las que concomitantemente hay una meningitis comunitaria (McGirt, 2003; McClinton, 2001). Las infecciones fúngicas se describen actualmente en el 6-17%, sobre todo por *Candida* spp., y en pacientes en tratamiento antimicrobiano prolongado, con esteroides, alimentación parenteral y/o inmunocomprometidos.

## Epidemiología

La meningitis bacteriana afecta principalmente en la edad pediátrica a menores de un año de edad, con alta incidencia después del periodo neonatal, principalmente en pacientes de tres y ocho meses (Feigin, 1993; González, 2004). Con reporte de brotes epidémicos en particular por *Neisseria meningitidis*, en países como Estados Unidos y Brasil, sin incidencia importante en nuestro país.

En el año 2000, la incidencia en México se calculó en 0.8 por 100,000 habitantes, lo que representa un descenso muy leve respecto de la cifra correspondiente a 1995. La mayor proporción de casos se encuentra en el grupo de menores de un año, con una tasa de 14.82 por 100,000 habitantes. En lo que respecta a la meningitis por *H. influenzae*, en el año 2000 se informó una tasa de 0.02 por 100,000 habitantes en México, la cual, alcanzo un valor de 0.71 por 100,000 en menores de un año. En este país es poco frecuente la meningitis por meningococo, cuya incidencia se mantuvo en 0 en el año 2000 (González, 2004; Boletín Epidemiológico, 2013).

La presencia de este trastorno depende de diversos factores, algunos inherentes al huésped, como el estado inmunitario –que guarda relación con el sexo, la edad, el estado nutricional, la inmadurez o el déficit congénito de los mecanismos de defensa tanto humoral como celular, la ausencia de anticuerpos específicos, la presencia de enfermedades oncológicas, terapéutica inmunosupresora–, mal formaciones anatómicas del sistema nerviosos central, presencia de catéteres de derivación ventrículo peritoneal, entre otros, y factores relacionados con el microorganismo infectante, que depende de los diferentes serotipos prevalentes, de la presencia de capsula y de la configuración antigénica de la pared celular (Segreti, 1996; González, 2004).

Una de las principales complicaciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo son las meningitis/ventriculitis nosocomiales que representan el 45-52% (Weisfelt, 2007; Wang, 2005). Diversos factores se relacionan con la infección de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (Tabla No.1). Estos factores están relacionados con el paciente (edad, proceso principal y enfermedades previas o concomitantes, lesiones cutáneas), con

la cirugía (duración, experiencia del neurocirujano y número de personas en quirófano) y con la propia derivación (neurocirugía previa, revisiones o infección previa de la derivación, etc.). Los niños prematuros con hemorragia intraventricular presentan la mayor incidencia.

En el 62-80% la infección aparece en el primer mes desde la cirugía; en el 28%, entre el segundo y el duodécimo mes, y en el 10%, después del año. En las derivaciones ventricular externa (DVE) se han referido incidencias hasta del 22%, aunque las más frecuentes son 5-16% (Schade, 2006; Pfisterer, 2003; Zabramski, 2003). La derivación lumbar externa (DLE) presenta menor incidencia 7% que las derivaciones ventriculares externas (DVE) 15% (Schade, 2005). En las DVE la presencia de infecciones concomitantes, hemorragia intraventricular o subaracnoidea, los sistemas abiertos de drenaje y las manipulaciones repetidas se han descrito como importantes factores de riesgo (Lozier, 2002). El tiempo de drenaje (>5-7 días), como factor de riesgo es motivo de controversia (Pfisterer, 2003; Schade, 2005).

**Tabla No 1.** Factores asociados a un mayor riesgo de infección en derivaciones de LCR (Jiménez, Et al, 2008).

---

Edades extremas de la vida (prematuridad y ancianos)
Revisiones del <i>shunt</i>
Infección previa del <i>shunt</i>
Estado previo y preparación deficiente de la piel y afeitado
Exposición de grandes superficies cutáneas durante la intervención
Número de personas en el quirófano y movimiento en el mismo
Catéter distal en contacto con válvula tricúspide ( <i>shunts</i> ventrículo-atriales)
Infección concomitante en otro lugar
Manipulación del catéter en la intervención
Malformaciones del tubo neural
Hemorragias interventriculares y subaracnoideas*
Traumatismo craneoencefálico con fractura craneal y fístula del LCR*
Craneotomía*
Hipertensión intracraneal mayor de 20 cm de H <sub>2</sub> O*
Fugas pericatéter del LCR*
Duración del drenaje externo*
Drenajes abiertos*
Manipulaciones reiteradas del drenaje*
Hospitalización prolongada*

---

\*Referenciados para la derivación externa de LCR.

### **Importancia del estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)**

La infección del sistema nervioso es una emergencia médica, que requiere de un diagnóstico rápido y un tratamiento temprano. A pesar de los nuevos antibióticos, continúa teniendo una morbilidad y mortalidad elevadas, especialmente en niños. El 70% de los casos se presenta en niños menores de 5 años. Su incidencia es mayor en los países en vías de desarrollo (Escalona, 2009; Restrepo, 2004; Beetham, 1995; Silverman, 1994).

### **Formación de líquido cefalorraquídeo**

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se forma en los plexos coroideos de los dos ventrículos laterales y del tercer y el cuarto ventrículo. Los plexos coroideos son redes capilares que forman el LCR a partir del plasma por mecanismo de filtración selectiva bajo la presión hidrostática y la secreción por transporte activo (Strasinger, Et al, 2010). El volumen de LCR en adultos es de 20 mL/h y 25 mL/día en neonatos, la capacidad total del LCR es de 150 mL (Jiménez, Et al, 2008).

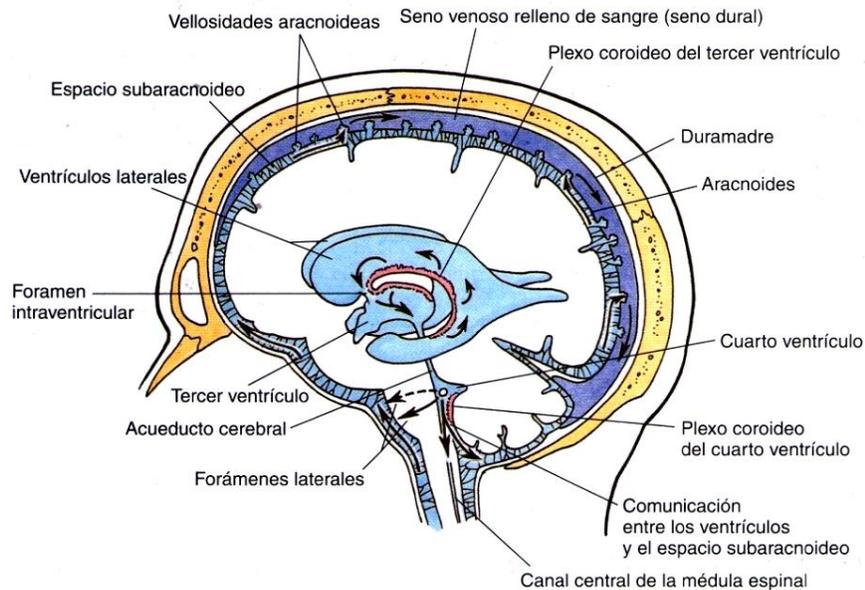
El cerebro y la medula espinal están recubiertos por las meninges, compuestas por tres capas: La duramadre, la aracnoides y la piamadre.

- ❖ La capa externa es la **duramadre** está compuesta de tejido elástico, conectivo denso y se adhiere al cráneo y la columna vertebral. La duramadre está cubierta en su superficie más interna por células epiteliales escamosas.
- ❖ La **aracnoides** es una capa media interna filamentosa compuesta de tejido conectivo denso de colágeno y elastina, se adhiere a la duramadre, y a la piamadre.
- ❖ La **piamadre** es la capa más delicada interna, compuesta de tejido conjuntivo y colágeno cubierta por células epiteliales escamosas. Es la única capa meníngea que contacta el sistema nervioso central que reviste las superficies del cerebro y la medula espinal (Strasinger, Et al, 2010; Larry, Et al, 1992).

El líquido fluye a través del espacio subaracnoideo localizado entre la aracnoides y la piamadre, a fin de mantener un volumen de 90 a 150 mL en los adultos y de 10 a 60 mL en

los recién nacidos, el líquido circulante se reabsorbe de nuevo en los capilares sanguíneos, en las granulaciones aracnoideas o vellosidades en una proporción igual a su producción (McBride, 1998).

Las células de las granulaciones aracnoideas actúan como válvulas unidireccionales que responden a la presión dentro del sistema nervioso central y evita el reflujo del líquido.



**Figura No 1.** Producción y distribución del líquido cefalorraquídeo. (Larry, Et al, 1992; Govantes, Et al, 1999; Snell, 2001).

### Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica limita el ingreso de ciertas sustancias dentro del sistema nervioso central. Esta barrera, en los vasos sanguíneos cerebrales, se debe a un revestimiento continuo de células endoteliales relacionadas mediante uniones estrechas que limitan la difusión intercelular.

La barrera hematoencefálica por lo común excluye la mayoría de las sustancias hidrosolubles y proteínas pero es permeable a las sustancias liposolubles que no están unidas a proteínas. Las moléculas grandes, como la albumina, son excluidas del cerebro pero pueden ingresar cuando éste se torna permeable debido a la infusión de una solución hipertónica (Wennberg, Et al, 1986; Bratlid, Et al, 1983; Levine, Et al, 1982).

Las sustancias liposolubles que no están unidas a proteínas y los gases como el monóxido de carbono y oxígeno atraviesan la barrera hematoencefálica con facilidad mediante difusión simple, mientras que las sustancias hidrosolubles, las proteínas y los compuestos polares (iones) no lo hacen (Bratlid, Et al, 1984; Burgess, Et al, 1985).

La barrera hematoencefálica en el feto y en el niño pequeño es mucho más permeable a sustancias provenientes de la sangre que en el adulto. Tanto sustancias como algunos virus pueden atravesar la barrera hematoencefálica del feto, y provoca malformaciones congénitas.

### **Factores que afectan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica**

La anoxia, la hipercarbia y la hiperosmolaridad abren la barrera hematoencefálica y aumentan el depósito de bilirrubina y albumina en el cerebro produciendo cambios neurofisiológicos y bioquímicos así como cambios en la fisiología cerebral y el metabolismo de la energía (Bratlid, Et al, 1990; Cashore, 1998).

### **Obtención de la muestra**

El sitio más común utilizado para la obtención de líquido cefalorraquídeo es la punción lumbar.

#### *Punción lumbar*

La punción lumbar o punción espinal es un procedimiento utilizado para obtener LCR del espacio intervertebral, generalmente entre la tercera y cuarta vértebra lumbar, la utilización de este sitio evita dañar la médula espinal en los adultos. Para los niños se utiliza el espacio intervertebral entre la cuarta y quinta vértebra lumbar.

#### *Derivaciones de Líquido cefalorraquídeo*

Las derivaciones del líquido cefalorraquídeo se utilizan para disminuir la presión del LCR ocasionada por enfermedades infecciosas, hematomas, tumores, abscesos y aneurismas, entre otros. Es uno de los procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes. Otros usos de

las derivaciones del LCR son la medición de la presión intracraneal (PIC) y la administración de fármacos intraventriculares (Jiménez, Et al, 2008).

Los sistemas de derivación del LCR pueden dividirse en dos tipos:

### 1. Derivaciones externas de LCR

Consiste en colocar un catéter en el espacio epidural, subdural o intraventricular (el más frecuente), sin sistema valvular, generalmente con un trayecto subcutáneo tunelizado, y en conexión con el exterior, los cuales son temporales. Permiten la monitorización y control de la presión intracraneal (PIC) mediante la evacuación rápida y urgente del LCR.

Están indicadas en hidrocefalias agudas, hemorragia intraventricular y para la medición de PIC. También se utilizan para la administración de fármacos, en fístulas de LCR (posquirúrgicas o traumáticas) para favorecer su cierre y en infecciones de *shunts*, como paso intermedio antes de colocar la nueva derivación.

- ❖ Derivación ventricular externa (DVE), utilizada en hidrocefalias obstructivas y para medición de la PIC.
- ❖ Derivación lumbar externa (DLE), utilizada en las hidrocefalias comunicantes.

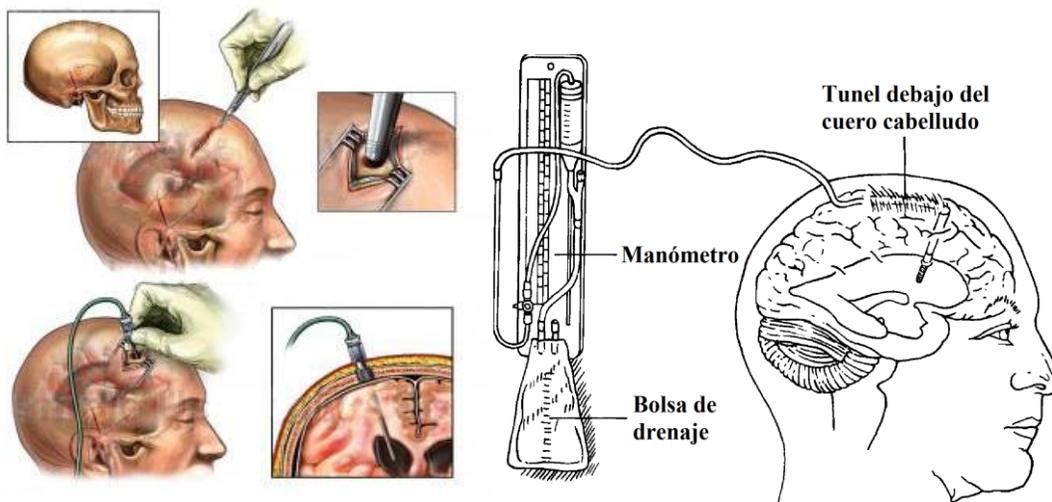
### 2. Derivaciones internas de LCR

Son sistemas permanentes internalizados. Constan de un catéter proximal y otro distal multiperforados y un dispositivo valvular unidireccional entre ambos. La válvula tiene una presión de apertura variable (2-20 cm de H<sub>2</sub>O), que permite regular el flujo del LCR según las necesidades del paciente; puede estar predeterminada (*shunts* de baja, media o alta presión) o ser programada externamente (*shunts* programables). La válvula se encuentra alojada junto a un reservorio que permite la toma de muestras de LCR para estudios bioquímicos, microbiológicos y recuento celular, para comprobación de su funcionamiento y para la administración de fármacos (en algunos *shunts*) (Jiménez, Et al, 2008).

Existen varios tipos de *shunts*, según dónde se alojen los catéteres proximal y distal:

- ❖ *Shunt* ventrículo-peritoneal (SVP): el LCR ventricular es drenado en la cavidad peritoneal. Es el más frecuente. Se utiliza en las hidrocefalias obstructivas.
- ❖ *Shunt* ventrículo-atrial (SVA): el LCR es drenado en la aurícula derecha. Se coloca en casos seleccionados de hidrocefalias obstructivas en los que la cavidad peritoneal no se puede utilizar.
- ❖ *Shunt* ventrículo-pleural: el LCR ventricular es drenado a la cavidad pleural. Tiene las mismas indicaciones que el SVA, aunque se utiliza menos.
- ❖ *Shunt* lumbo-peritoneal (SLP): se utiliza en hidrocefalias comunicantes y fístulas del LCR. Drena el LCR desde el espacio espinal a la cavidad peritoneal.

Su utilización conlleva un aumento considerable del riesgo de infecciones del sistema nervioso central (SNC), tales como meningitis y ventriculitis.



**Figura No 2.** Apertura quirúrgica ventricular.

### **Función del líquido cefalorraquídeo**

El líquido cefalorraquídeo sirve como un fluido protector que amortigua y lubrica el cerebro así como la columna vertebral. El líquido cefalorraquídeo proporciona un sistema fisiológico para aportar nutrientes al tejido nervioso, eliminar los desechos metabólicos y produce una barrera mecánica para proteger el cerebro y la médula espinal contra el

traumatismo. Otra de las funciones del LCR es ajustar su volumen como respuesta a alteraciones en los vasos cerebrales (McBride, 1998).

### Pruebas químicas

El aumento de las concentraciones de proteínas es la alteración más frecuentemente observada en el LCR, es inespecífico pero indicativo de algún proceso patológico, la alteración más frecuente se debe a meningitis bacteriana y más raramente a procesos inflamatorios-infecciosos, tumores, hemorragia y enfermedades degenerativas. La obstrucción produce un líquido de alta concentración proteica que puede coagular espontáneamente (síndrome de Froin) (Martínez, Et al, 2002).

Las lesiones pueden ser de diverso origen:

- ❖ Bacteriano: meningitis purulenta, meningitis tuberculosa,
- ❖ Viral: Herpes virus, adenovirus, papovavirus, rhabdovirus,
- ❖ Degenerativo: esclerosis múltiple, epilepsia degenerativa, enfermedad vascular cerebral, ciertas neuropatías y encefalopatías degenerativas.
- ❖ Micótico: Criptococosis, Aspergilosis, Candidiasis, Blastomicosis, Mucomicosis.
- ❖ Otros: Hemorragia cerebral, trombosis cerebral, tumor cerebral, etc.

**Tabla No 2.** Causas clínicas de valores anormales en la concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo (Strasinger, Et al, 2010).

Resultados Elevados	Resultados Disminuidos
❖ Meningitis	❖ Pérdida de LCR/ traumatismo
❖ Hemorragia	❖ Punción Reciente
❖ Tumores primarios del sistema nervioso central	❖ Producción rápida de LCR
❖ Esclerosis múltiple	❖ Intoxicación hídrica
❖ Síndrome de Guillain-Barré	
❖ Neurosífilis	
❖ Polineuritis	
❖ Mixedema	
❖ Enfermedad de Cushing	
❖ Enfermedad del tejido conectivo	
❖ Diabetes	
❖ Uremia	

### *Glucosa*

La importancia diagnóstica de la glucosa en líquido cefalorraquídeo se limita al hallazgo de valores que están disminuidos respecto a los valores del plasma, pueden considerarse de valor diagnóstico para determinar los agentes causales de la meningitis. El hallazgo de glucosa marcadamente disminuida en LCR acompañado por un recuento elevado de leucocitos y gran porcentaje de neutrófilos es indicativo de meningitis bacteriana. Los valores disminuidos son causados sobre todo por alteraciones en los mecanismos de transporte de la glucosa por la barrera hematoencefálica y por el mayor uso de la glucosa por las células del cerebro (Strasinger, Et al, 2010).

### **Patogenia**

El desarrollo de la meningitis bacteriana se puede explicar a partir de cinco etapas (Kaplan, 1999; Segreti, Et al, 1996):

1. Colonización bacteriana de nasofaringe.
2. Daño a la mucosa y penetración a torrente sanguíneo.
3. Multiplicación bacteriana en el espacio intravascular e invasión a barrera hematoencefálica.
4. Respuesta inflamatoria dentro del espacio subaracnoideo.
5. Daño a células del sistema nervioso y nervio auditivo.

Se describen cuatro mecanismos de infección de un sistema de derivación.

1. *Durante el acto quirúrgico.* Es considerado el más frecuente. La infección aparece a las pocas semanas de la intervención. Se aíslan microorganismos de la piel (50%) y nasofaringe del paciente. El resto corresponde a flora del personal de quirófano y a bacterias nosocomiales.
2. *Desde la piel adyacente a la derivación.* Hay contacto directo del microorganismo, bien por heridas en la piel por la que circula la derivación (con o sin infección), traumatismos o decúbitos de la piel, fugas del LCR que impiden el cierre de la herida quirúrgica, o rascado (más en niños y ancianos). Se aíslan microorganismos

nosocomiales y/o de la piel. En el 20% las bacterias aisladas son idénticas a las encontradas en la herida quirúrgica.

3. *Vía hematológica.* Se contamina a partir de una bacteremia. Es el principal mecanismo patogénico en los *shunt* ventrículo atrial (SVA), e infrecuente en los demás *shunts*. Suelen ser tardías.
4. *Infección retrógrada desde el catéter.* Es el principal mecanismo patogénico en las derivaciones externas: la bacteria progresa desde la piel de forma retrógrada y extraluminal por el catéter hasta el trépano y el LCR. El riesgo de infección aumenta a partir de los 5-7 días de la colocación. Se ha comprobado que al quinto día de la cirugía, con un trayecto tunelizado de 5 cm, el trépano craneal está colonizado por los mismos microorganismos que el orificio de salida del catéter. El riesgo es aún mayor en las inserciones directas (sin trayecto tunelizado) y cuando existe otra infección concomitante. La infección también puede ser intraluminal mediante las manipulaciones del catéter para toma de muestras, administración de tratamientos a través de él.

En la aparición de infecciones en las derivaciones del LCR, influyen las propiedades del biomaterial, los mecanismos de defensa del huésped y los factores de virulencia bacteriana.

### **Tratamiento para infecciones de sistema nervioso central**

De acuerdo a los criterios de guías nacionales e internacionales para el tratamiento de meningitis bacteriana de la IDSA (Sociedad de enfermedades infecciosas de América), el inicio de la terapia se da empíricamente hasta conocer el agente etiológico causal, seleccionando el antibiótico de acuerdo a la edad del paciente, del cual se tiene sospecha clínica de neuroinfección (signos y síntomas), agente etiológico más frecuente epidemiológicamente, factores predisponentes (traumatismo penetrante, post-neurocirugía y asociado a sistema de derivación ventricular) ([Tabla No. 2](#), [Tabla No. 3](#)).

**Tabla No 3.** Tratamiento empírico para la meningitis bacteriana aguda en base a la edad del paciente (Robledo, 2013; Tunkel, Et al, 2014).

Grupo de edad	Etiología	Terapia de elección	Terapia alternativa
Neonatos (1 día - 1 mes)	Desconocida	Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona*	Ampicilina + Gentamicina o Amikacina
	<i>Streptococcus</i> grupo B	Penicilina G + Aminoglucósido	Ampicilina + Gentamicina o Amikacina
	<i>E.coli</i>	Cefotaxima	Cefotaxima + Rifampicina o Meropenem
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + Aminoglucósido	Ampicilina + Gentamicina o Amikacina
	<i>Klebsiella</i> spp	Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona*	Ampicilina + Gentamicina o Amikacina
Lactantes (1 mes - 3 meses)	Desconocida	Cefotaxima + Ampicilina	Cefotaxima + Rifampicina o Meropenem
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina	Cefotaxima + Rifampicina o Meropenem
	<i>Neisseria meningitidis</i>		
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
Infantes (3 meses - 5 años)	Desconocida	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b**		
	<i>Neisseria meningitidis</i>		

\*La Cefotaxima no debe usarse en neonatos ≤ 7 días de vida.

\*\*En menores de 5 años no vacunados contra *H. influenzae* tipo b.

**Tabla No 4.** Tratamiento empírico para la meningitis bacteriana aguda secundaria a un factor predisponente (Robledo, 2013; Tunkel, Et al, 2014).

Factores predisponente	Etiología	Terapia de elección	Terapia alternativa
Traumatismo penetrante	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina + Cefotaxima o Ceftriaxona (Cefalosporinas de 3a generación)	Vancomicina + Cefepime
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
Post- neurocirugía	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina + Cefotaxima o Ceftriaxona (Cefalosporinas de 3a generación) (Ceftazidima)***	Vancomicina + Cefepime
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
	bacilos Gram negativo aerobios ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )		
	<i>Propionibacterium acnes</i>		
Asociado a sistema de derivación ventricular	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina + Cefotaxima o Ceftriaxona (Cefalosporinas de 3a generación) (Ceftazidima)***	Vancomicina + Cefepime
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Bacilos gram negativo aerobios ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )		
	<i>Propionibacterium acnes</i>		

\*\*\*En caso de sospechar especies de *Pseudomonas*.

**Tabla No 5.** Duración de terapia antimicrobiana basada en aislamientos. (Tunkel, Et al, 2014)

Microorganismo	Duración de terapia (días)
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 - 10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 - 14
<i>Streptococcus</i> grupo B	14 - 21
Bacilos Gram negativo*	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	21

\*La duración en neonatos es de 2 semanas más allá del cultivo de LCR estéril o hasta más de 3 semanas.

### Mecanismo de acción

Para comprender el mecanismo de acción es preciso conocer la estructura de la pared bacteriana, la cual es esencial para proliferación, desarrollo y crecimiento bacteriano, de esta estructura depende la protección, integridad y pertenencia de las bacterias al grupo de bacterias Gram positivas o Gram negativas. Los dos grupos poseen en común un constituyente esencial, específico, el peptidoglicano que confiere a la bacteria su forma y rigidez y le permite resistir la fuerte presión osmótica intra-citoplasmática (Jehl, Et al, 2004).

**Bacterias Gram Positivas:** Puesto que la pared celular contiene solo dos componentes principales es mucho menos compleja que la pared celular de las Gram negativas.

- ❖ **Peptidoglicano** o **mureína:** mucho más gruesa que la de las bacterias Gram negativas. Es responsable de mantener la forma del organismo y por lo general se conoce como la pared celular.
- ❖ **Ácidos teicoicos:** son polímeros que están entrelazados en la capa de peptidoglicano y se extiende en forma de cilios más allá de la superficie de las células. Estos son también importantes antígenos de superficie en aquellos organismos que los poseen.

**Bacterias Gram Negativas:** la estructura más externa de la célula tiene muchos componentes:

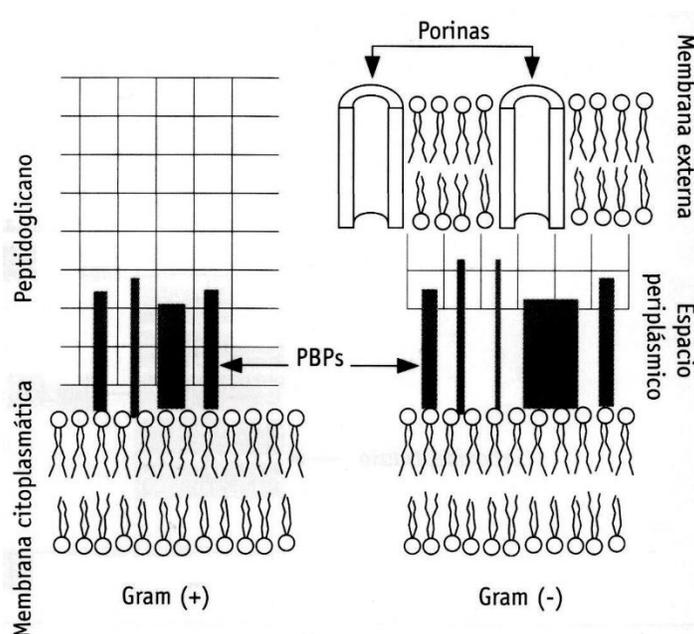
La **membrana externa** es un elemento muy importante en la fisiología de los bacilos Gram negativos ya que constituyen una estructura de resistencia a los factores de defensa del hospedador (lisozima, proteínas leucocitarias). Sus principales constituyentes son:

- ❖ Las **Porinas** son proteínas de membrana que tienen la facultad de reagruparse para formar poros, llenos de agua que permiten la difusión a través de la membrana de diferentes solutos hidrófilicos con peso molecular inferiores a 600 daltons. Las bacterias varían en el número y tipo de porinas que contienen.
- ❖ **Lipopolisacáridos** (o endotoxina) forma el 45% de la membrana externa. Son moléculas anfipáticas, constituidas por 3 partes: una extremidad hidrófoba formada por el lípido A, el "Core", estructura de naturaleza polisacárida y Antígeno O (antígeno somático) es la estructura más externa de la bacteria. Permite clasificar a las especies que lo poseen en serogrupos. Está formado por polímeros de oligosacáridos de longitud variable. Actúa como receptor para muchos bacteriófagos, y en el hospedador evita el reconocimiento del lípido A por parte de los macrófagos.

El **espacio periplásmico** se encuentra entre la membrana externa y la membrana citoplasmática. Contiene, por lo tanto, al peptidoglicano. En él se encuentran numerosas enzimas, entre las cuales están las enzimas hidrolíticas y en particular, las  $\beta$ -lactamasas.

La **membrana citoplásmica** es la estructura más interna de la pared bacteriana y define el espacio intracelular. Construida por una capa bimolecular de lípidos similar a la membrana externa y proteínas intrínsecas y extrínsecas.

**Proteínas que unen la penicilina** (PBPs) tiene actividad enzimática, implicadas en la síntesis del peptidoglicano (glicosiltransferasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas). Su inhibición por los  $\beta$ -lactámicos (unión covalente) se traduce en la inhibición de la síntesis del peptidoglicano y por lo tanto en una interrupción del crecimiento bacteriano.



**Figura No 3.** Estructura de la pared de las bacterias Gram (+) y Gram (-) (Jehl, Et al, 2004).

Los agentes antimicrobianos se clasifican de acuerdo a sus modos específicos de acción contra las bacterias.

**Inhibición de la síntesis de la pared celular,** actúan a distintos niveles de biosíntesis del peptidoglicano: penicilinas, cicloserina, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina y oxacilina (Mendoza, Et al, 2001).

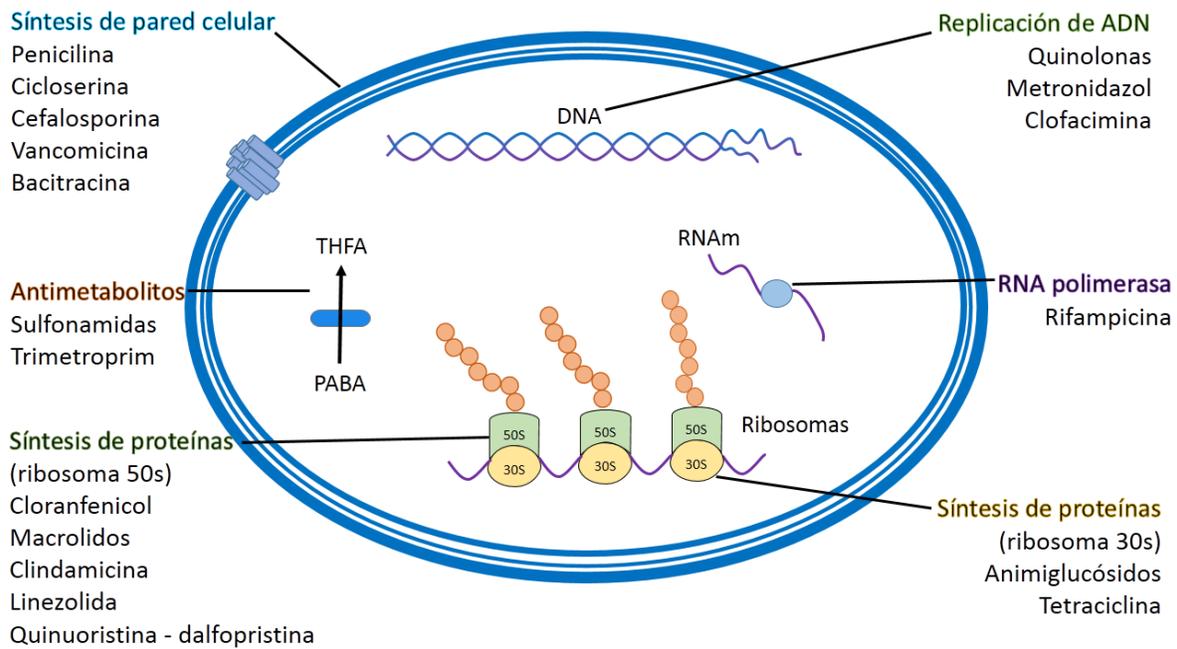
**Daño en la membrana citoplasmática,** desorganización de la permeabilidad de la membrana ocasionando cambio osmótico: polimixina, nistatina, anfotericina B.

**Inhibición de la síntesis de proteínas,** actúan sobre ribosomas 70S bacteriano el cual está constituido por dos subunidades: 30S (aminoglucósidos y tetraciclinas) y 50S (macrolidos, lincomicina, clindamicina y cloranfenicol).

**Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos;** puede inhibir la síntesis de nucleótidos, interferir con la polimerasas involucradas en replicación y transcripción del ADN, y/o en síntesis de purinas y pirimidinas dando lugar a la intercambio de nucleótidos: rifampicina (inhibe RNA-polimerasa ADN-dependiente), quinolonas y fluoroquinolonas (sub unidad A de ADN-girasa).

**Inhibición de rutas metabólicas**, bloqueo de la síntesis de ácido fólico: Trimetoprim y sulfonamidas.

**Inhibidores de  $\beta$ -lactamasas**, las  $\beta$ -lactamasas son enzimas producidas por algunas especies de bacterias y son responsables de la resistencia que presentan dichas bacterias a penicilinas y cefalosporinas, ya que rompen el anillo  $\beta$ -lactámico lo cual bloquea la actividad antimicrobiana: ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam.



**Figura No 4.** Mecanismo de acción de los antibióticos (Mendoza, Et al, 2011; Mycek, 2004; Martínez, 2008).

Por su buena difusión por la barrera hematoencefálica, los antibióticos que se utilizan con mayor frecuencia en pacientes con neuroinfección son:

- ❖ Penicilinas: Ampicilina y Penicilina.
- ❖ Aminoglucósidos: Amikacina, Gentamicina y Tobramicina.
- ❖ Inhibidores  $\beta$ -lactámicos: Ampicilina/Sulbactam y Piperacilina/Tazobactam.
- ❖ Cefalosporinas: Cefazolina, Cefoxitina, Cefotaxima, Ceftriazona, Ceftazidima y Cefepime.
- ❖ Carbapenems: Imipenem, Meropenem y Ertapenem.
- ❖ Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino, Levofloxacino y Moxifloxacino.
- ❖ Otros: Clindamicina, Tetraciclina, Tigeciclina, Linezolid, Rifampicina y Vancomicina.

## **Resistencia bacteriana**

Una bacteria es resistente cuando su crecimiento no se detiene con la concentración máxima de un antibiótico tolerada por el huésped. La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural de una especie o género es una característica propia del conjunto de cepas que pertenecen a esta especie o género con independencia de las condiciones de aislamiento. Es siempre transmisible a la descendencia (transmisión vertical) por su naturaleza cromosómica. La resistencia adquirida, frecuentemente mediada por determinantes genéticos, forma parte de un elemento genético móvil (plásmido, transposón o integrones), que se transmite horizontalmente, a veces entre especies diferentes. La transmisión vertical es igualmente posible, pero es a veces aleatoria en ausencia de una presión de selección por el antibiótico, permitiendo su estabilización (Jehl, Et al, 2004).

Muchos de ellos se adaptan, mediante mutación espontánea o resistencia adquirida, desarrollando cepas más virulentas, muchas de las cuales son resistentes a múltiples antibióticos. El surgimiento de estas cepas resistentes se atribuye de mecanismos como la degradación o la modificación del antimicrobiano, el cambio del sitio blanco, la eliminación del antibiótico por la presencia de bombas de eflujo o el impedimento de la entrada del antibiótico a la célula bacteriana por la alteración de porinas, entre otros (Mycek, 2004; Koneman, 2008).

Numerosos estudios de todo tipo han comprobado un incremento en el porcentaje de resistencia a antibióticos, principalmente a Cefalosporinas de 3ª generación, Fluoroquinolonas, Ampicilinas, Amoxicilina y Trimetroprim-Sulfametoxazol. (Parra, 2010).

## Mecanismos de resistencia

### Resistencia a los $\beta$ -lactámicos

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan agentes antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas y monobactámicos (Aztreonam). Como resultado la célula es resistente a la acción de los medicamentos  $\beta$ -lactámicos.

Son enzimas que se encuentran en microorganismos que en general son resistentes a Caftazidima, Cafotaxima y Ceftriaxona pero son sensibles a las Cefamicinas (Cefoxitina, Cefotetan, y Cefmetazol y a ciertos carbapenem (Imipenem, Meropenem y Ertapenem), incluyendo generalmente susceptibilidad a antibióticos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, es decir, se inhiben como inhibidores de serina  $\beta$ -lactamasas (Jehl, Et al, 2004; Stephen, Et al, 2005).

- ❖ En **Gram negativas** los medicamentos  $\beta$ -lactámicos entran en la célula a través de las porinas y encuentran a las  $\beta$ -lactamasas en el espacio periplásmico. Las  $\beta$ -lactamasas destruyen las moléculas  $\beta$ -lactámicas antes de que éstas tengan la oportunidad de alcanzar sus PBP's blancos.
- ❖ En **Gram positivas** las  $\beta$ -lactamasas son secretadas extracelularmente en el medio circundante y destruyen las moléculas  $\beta$ -lactámicas antes que estas tengan oportunidad de entrar en la bacteria.

### Enzimas que modifican los aminoglucósidos

Las bacterias Gram negativas pueden producir enzimas fosfotransferasas, nucleotidiltransferasa y acetiltransferasa que modifican un aminoglucósido para inactivarlo.

**Cloranfenicol acetiltransferasa:** Las bacterias Gram negativas pueden producir una acetiltransferasa que modifica al cloranfenicol para inactivarlo.

### Impermeabilidad de la membrana bacteriana externa

En bacterias Gram negativas pueden volverse resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos mediante el desarrollo de barreras de permeabilidad. Esto es usualmente provocado por

porinas alteradas en la membrana externa que ya no permiten la entrada y el tránsito de las moléculas del antibiótico dentro de la bacteria. Cuando los  $\beta$ -lactámicos no pueden alcanzar las PBPs, la bacteria es resistente.

#### **Modificación de la diana**

**Las PBPs** tanto en bacterias Gram positivas y Gram negativas pueden ser alteradas mediante mutación de manera que los  $\beta$ -lactámicos no puedan unirse a ellas; por tanto la célula es resistente a agentes antimicrobianos.

**Los ribosomas.** La metilación del Ácido ribonucleico (ARN) ribosómico confiere resistencia a los macrólidos.

**ADN girasa y topoisomerasa IV.** Mutaciones en los genes cromosómicos de Acido desoxirribonucleico (ADN) girasa y topoisomerasa IV confieren resistencia a las quinolonas.

#### **Bombas de eflujo**

Una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales insertadas en la membrana citoplásmica y, en el caso de los organismos Gram negativos involucra también componentes en la membrana externa y periplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra.

#### **Alteración de rutas metabólicas**

Algunos microorganismos desarrollan una ruta metabólica alterada que elude la reacción inhibida por el antimicrobiano. Mutaciones que inactivan la timidilato sintetasa bloquean la conversión de deoxiuridilato a timidilato. Estos mutantes requieren timina o timidina exógena para la síntesis de ADN y por ende son resistentes a los antagonistas de la ruta del folato como las sulfonamidas y trimetoprima (Stephen, Et al, 2005).

### **Pruebas de sensibilidad antimicrobiana**

Los métodos comerciales frecuentemente utilizan puntos de corte o diluciones en concentraciones específicas que permiten diferenciar entre las categorías de interpretación. Cuando los sistemas comerciales son usados se deben seguir las recomendaciones de la manufactura en cuanto a almacenamiento, inoculación, incubación e interpretación. De acuerdo a la *Administración de Alimentos y Medicamentos* (FDA) la tasa aceptable de errores mayores es menor de 1.5% y de errores muy mayores es menor de 3% de los aislamientos.

La FDA indica que los sistemas comerciales proporcionan resultados de susceptibilidad equivalentes a los resultados generados usando el método de referencia recomendado por CLSI para los microorganismos y agentes antimicrobianos descritos en el inserto de manufactura.

El método de Kirby-Bauer, o difusión en disco, está basado en la presencia o ausencia de una zona de inhibición de crecimiento, que se mide en milímetros. La interpretación de la prueba está basada en la correlación entre el diámetro de la zona de inhibición con la CIM ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para cada antibiótico y microorganismo.

Los resultados obtenidos con el método de difusión en disco pueden estar afectados por varios factores que deben ser controlados para asegurar la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados: medio de cultivo, cationes divalentes, cantidad de timina y timidina, pH, turbidez del inóculo, sensidiscos, incubación y lectura ([CLSI M100-S23](#); [Koneman, 2008](#)).

Las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos se determinaron de acuerdo con los lineamientos del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) y confirmando discrepancias por el método de Kirby-Bauer.

## Planteamiento del problema

El Hospital Infantil de México Federico Gómez atiende pacientes con enfermedades de elevada complejidad, donde el 60% de la población presenta alguna enfermedad crónica degenerativa y/o infecciosa, por lo que definir la etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados de líquido cefalorraquídeo en infecciones relacionadas a sistema nervioso central permite al médico seleccionar el antibiótico más adecuado.

Se ha demostrado que el inicio temprano y adecuado de un antibiótico es crítico para reducir la morbilidad y letalidad en los pacientes. La terapia es casi siempre empírica, por lo que es necesario conocer el patógeno potencial, así como sus patrones usuales de susceptibilidad, con el propósito de predecir el comportamiento bacteriano frente al antibiótico.

## Justificación

La infección del sistema nervioso central es una emergencia médica que requiere de un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno. El pronóstico conlleva una noción de severidad, con una alta tasa de mortalidad en pacientes que no reciben el tratamiento adecuado, si bien la mortalidad ha disminuido en los últimos años, es debido al uso generalizado y oportuno de antibióticos. A pesar del tratamiento óptimo los pacientes que padecieron neuroinfección presentan secuelas incapacitantes.

El tratamiento con antibiótico continua siendo el eje principal del tratamiento al paciente; pues el tipo de microorganismo involucrado en la infección es un factor importante a considerar, ya que algunas se asocian con mayor mortalidad, debido a lo anterior, resulta interesante conocer la frecuencia y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana en apoyo a un diagnóstico, tratamiento adecuado y dirigido a pacientes pediátricos.

## Objetivos

### a) General

Determinar la frecuencia y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### b) Particulares

- ❖ Conocer la frecuencia de los principales microorganismos causantes de infección del sistema nervioso en pacientes pediátricos.
- ❖ Identificar los microorganismos relacionados a punción lumbar.
- ❖ Determinar la frecuencia de microorganismos relacionada al sistema de derivación.
- ❖ Conocer el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los principales microorganismos causantes de infección del sistema nervioso en muestras obtenidas por punción lumbar y sistemas de derivación.
- ❖ Describir la evolución en la susceptibilidad antimicrobiana para los principales microorganismos aislados en infecciones del sistema nervioso en pacientes pediátricos.

## Metodología

### Material

- ❖ Mechero Bunsen
- ❖ Asa bacteriológica
- ❖ Agar Sangre de carnero al 5%, Agar Chocolate y Agar Muller-Hinton.
- ❖ Papel parafilm
- ❖ Pipeta Pasteur
- ❖ Porta objetos
- ❖ Kit de tinción de Gram (Cristal violeta, Lugol, Alcohol-Cetona y Safranina)
- ❖ Aplicadores de madera
- ❖ Tubos de vidrio para centrifuga de 13x100 mm
- ❖ Tubos de plástico de 12x75 mm
- ❖ Solución salina 0.45% y 0.9%
- ❖ Tarjetas de identificación para Vitek GRAM + y GRAM - ([Ver apéndice A y B](#))
- ❖ Tarjetas de sensibilidad para Vitek GRAM + y GRAM - ([Ver apéndice C](#))
- ❖ Discos impregnados de antibiótico
- ❖ Regla Vernier
- ❖ API (NF, 20E)
- ❖ Pruebas bioquímicas (Kigler, MIO, Citrato, Urea, Lisina).

### Equipos utilizados

- ❖ Centrifuga
- ❖ Microscopio
- ❖ Incubadora
- ❖ Vitek 2XL ([Ver apéndice D](#))
- ❖ Densicheck

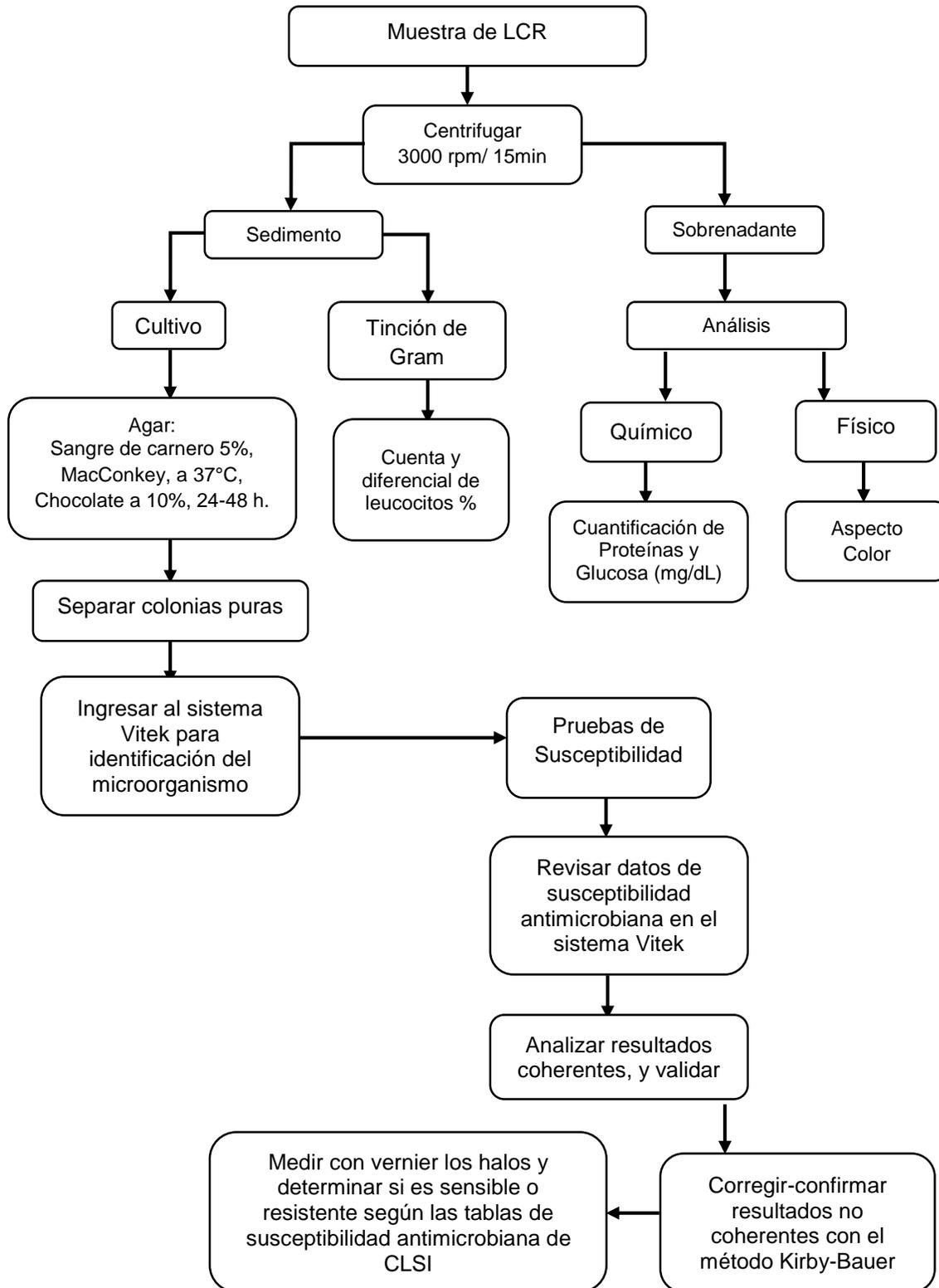
### Material biológico

El volumen óptimo requerido de muestra es de 3 mL y el mínimo aceptable será de 1 mL.

### Recolección de la muestra para análisis

Debe ser recolectado en frascos o tubos estériles con tapón. Dependiendo de las condiciones el paciente puede tomarse 3 tubos cada uno enumerado en el orden en que fue tomada la muestra, ya que con este procedimiento puede determinarse la naturaleza traumática o hemorrágica de un líquido cefalorraquídeo.

a) Diagrama de flujo



**b) Procesamiento de la muestra**

El procedimiento para el cultivo de muestras, se llevó a cabo de acuerdo a la metodología del manual de procedimientos del laboratorio de bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (*Documento no anexado*).

- ❖ *Líquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis, sinovial, pericárdico, líquido pleura y líquido peritoneal.* Estudio bacteriológico de líquidos corporales, paginas 2-15.

**c) Identificación de bacterias**

El procedimiento para la identificación bioquímica de las bacterias de aislamientos clínicos, se llevó de acuerdo a la metodología del manual de procedimientos del laboratorio de bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (*Documento no anexado*).

- ❖ Instructivo de identificación de microorganismos utilizados en el quipo Vitek 2XL, paginas 2-7.

**d) Procedimiento de susceptibilidad a antibióticos**

El perfil de sensibilidad antimicrobiana se realizan de manera automatizada utilizando equipo Vitek 2XL de Biomerieux, tomando colonias puras morfológicamente similar de la bacteria recuperada en 3 mL de solución salina fisiológica al 0.45-0.50%, llevando al 0.5-0.63 de MacFarland con ayuda de un Densicheck calibrado.

Colocar el tubo con la suspensión y la tarjeta correspondiente para microorganismos Gram positivo o Gram negativo en el casete e introducir al equipo Vitek 2XL.

Método de Kirby-Bauer: Seleccionar 4 o 5 colonias del mismo tipo morfológico a partir de un cultivo puro de preferencia de un medio no selectivo de 24 h de crecimiento, inocular en solución salina al 0.9%. Ajustar la suspensión al estándar de turbidez de 0.5 de McFarland. En un tiempo no mayor a 15 minutos.

Después del ajuste de la turbidez, introducir un hisopo de algodón dentro del inóculo y rotar varias veces presionando sobre la pared del tubo para eliminar el exceso, extender el

inóculo frotando sobre la superficie de la placa dos veces. Depositar los discos sobre la superficie del medio presionando ligeramente con una pinza, utilizando los discos adecuados para microorganismos Gram positivo o Gram negativo. Los discos se aplican a una distancia no menor de 24 mm de centro a centro del disco. No deberán de usarse más de 5 discos para placas de 100 mm.

Incubar a  $36\pm 1^{\circ}\text{C}$  en la estufa por 18 a 24 h. Los diámetros de las zonas de inhibición serán medidos incluyendo el diámetro del disco, la medida se hará usando una regla vernier. Se verifica la sensibilidad, resistencia o intermedio en tablas correspondientes al microorganismo utilizado, se da el reporte confirmatorio.

**e) Diseño de estudio**

Estudio retrospectivo y prospectivo, observacional de corte transversal con seguimiento en un periodo de 4 años, de noviembre del 2009 a noviembre del 2013.

**f) Criterios de selección**

- a) Población de estudio: Pacientes pediátricos de los diferentes servicios de la comunidad interna y externa del Hospital Infantil de México, que van de neonatos (1 día) hasta adolescentes (17 años) con probable diagnóstico de infección del sistema nervioso.
- b) Inclusión: Pacientes pediátricos de las distintas salas de atención, con diagnóstico de probable infección del sistema nervioso. Se admiten aquellas muestras obtenidas por punción lumbar, cisternal y ventricular, punción de derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo auricular o bien muestras obtenidas de derivaciones ventriculares o cisternales temporales.
- c) Exclusión: Pacientes con muestra insuficiente. Pacientes cuyo resultado de identificación, susceptibilidad a antibiótico sea inconcluso.
- d) Eliminación: pacientes que rebasen la edad pediátrica, con información incompleta de tipo de muestra, microorganismo, edad y sala.

## **h) Variables**

### **a) Variable independiente**

- ❖ Características demográficas de los pacientes pediátricos de la comunidad interna y externa del hospital (edad, sexo, lugar de procedencia, entre otras).
- ❖ Uso temprano de antibióticos.
- ❖ Sitio de adquisición de infección (intra o extra hospitalario).
- ❖ Sitio de toma de muestra (punción lumbar, ventriculostomía, dispositivo de desviación temporal interna o externa).
- ❖ Ingreso frecuente al hospital en el periodo de estudio.

### **b) Variable dependiente**

- ❖ Presencia de neuroinfección en los aislamientos de muestras en pacientes pediátricos.

## **i) Análisis estadístico**

### **a) Modelo estadístico**

- ❖ Obtención de frecuencias, por medio de Microsoft Excel para el análisis de información a base de cálculos, tablas y gráficos.

### **b) Análisis de frecuencia de aislamientos relacionados con infección del sistema nervioso:**

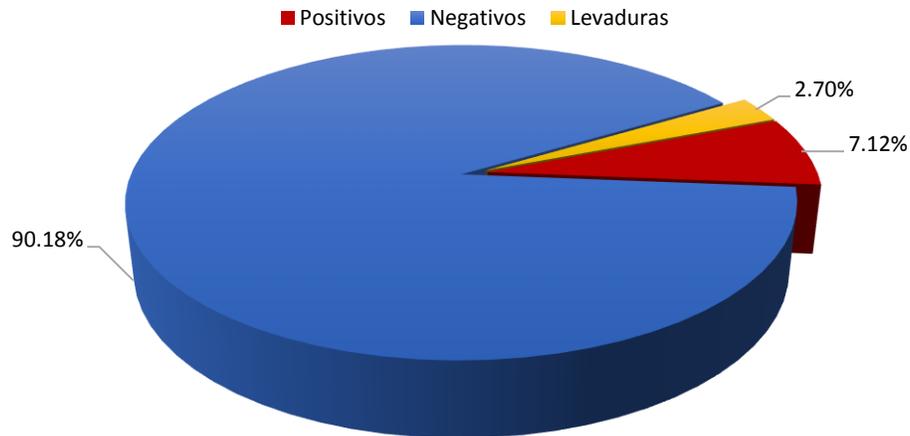
- ❖ Los datos clínicos obtenidos de los registros del laboratorio de bacteriología del laboratorio clínico central del Hospital Infantil de México Federico Gómez de noviembre 2009 a noviembre 2013 fueron categorizados en base a: sala, edad, sitio de toma de la muestra, microorganismo y susceptibilidad antibacteriana.
- ❖ Correlación de datos clínicos para probable Infección de sistema nervioso.

*Nota: La recopilación y selección de datos se realizó de las bitácoras de Susceptibilidad Antimicrobiana (2009-2013) y de la bases de datos del equipo automatizado Vitek 2XL del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.*

## Resultados

### Frecuencia antimicrobiana

En un periodo de 4 años (noviembre 2009 - noviembre 2013) se analizaron 4,156 cultivos de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de neuroinfección. (Tabla No 6. Grafica No 1).



**Grafico 1.** Porcentaje de muestras aisladas perteneciente a líquido cefalorraquídeo

**Tabla No 6.** Datos generales de aislamientos en líquido cefalorraquídeo.

Clasificación	Número de aislamientos (n)	Porcentaje de aislamientos (%)
Positivos	397	7.12
Negativos	3,748	90.18
Levaduras	11	2.70
Total	4,156	100

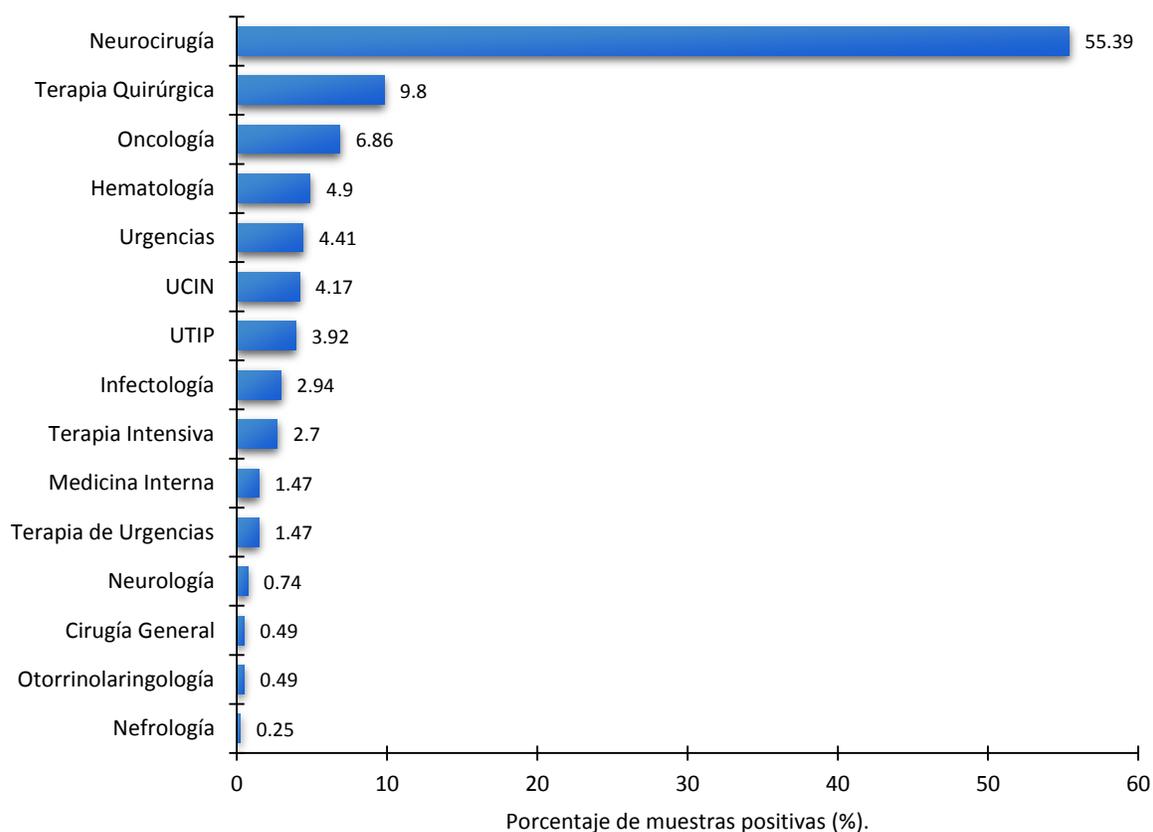
La frecuencia de microorganismos comprende 15 servicios de los cuales se destaca: Neurocirugía, Terapia Quirúrgica, Oncología, Hematología, Urgencias, UCIN e UTIP se destacan (Tabla No 7. Grafica No 2).

**Tabla No 7.** Frecuencia de muestras aisladas por sala perteneciente a líquido cefalorraquídeo.

Servicio hospitalario	Número de muestras (n)	Porcentaje de muestras (%)
Neurocirugía	226	55.39
Terapia Quirúrgica	40	9.8
Oncología	28	6.86
Hematología	20	4.9
Urgencias	18	4.41
UCIN*	17	4.17
UTIP**	16	3.92
Infectología	12	2.94
Terapia Intensiva	11	2.7
Terapia de Urgencias	6	1.47
Medicina Interna	6	1.47
Neurología	3	0.74
Otorrinolaringología	3	0.49
Cirugía General	2	0.49
Nefrología	2	0.25
Total	408	100

\*Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

\*\*Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

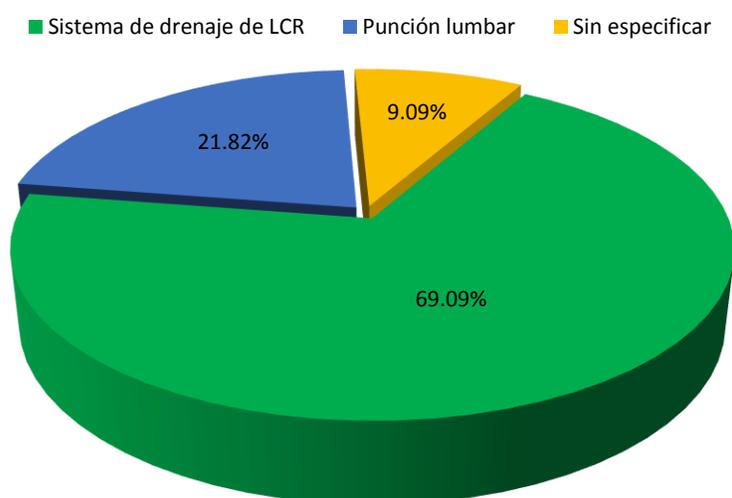


**Grafico 2.** Porcentaje de muestras aisladas por sala perteneciente a líquido cefalorraquídeo

De acuerdo a los criterios de inclusión, se analizan los datos generales de los pacientes según el sitio de toma de muestra de líquido cefalorraquídeo (Tabla No 8. Grafica No 3).

**Tabla No 8.** Frecuencia de aislamientos positivos de acuerdo al número de pacientes en relación al sitio de toma.

Sitio de toma de muestra	Número de aislamiento (n)	Porcentaje de aislamiento (%)
Sistema de drenaje de LCR	76	69.09
Punción lumbar	24	21.82
Sin especificar	10	9.09
Total	110	100



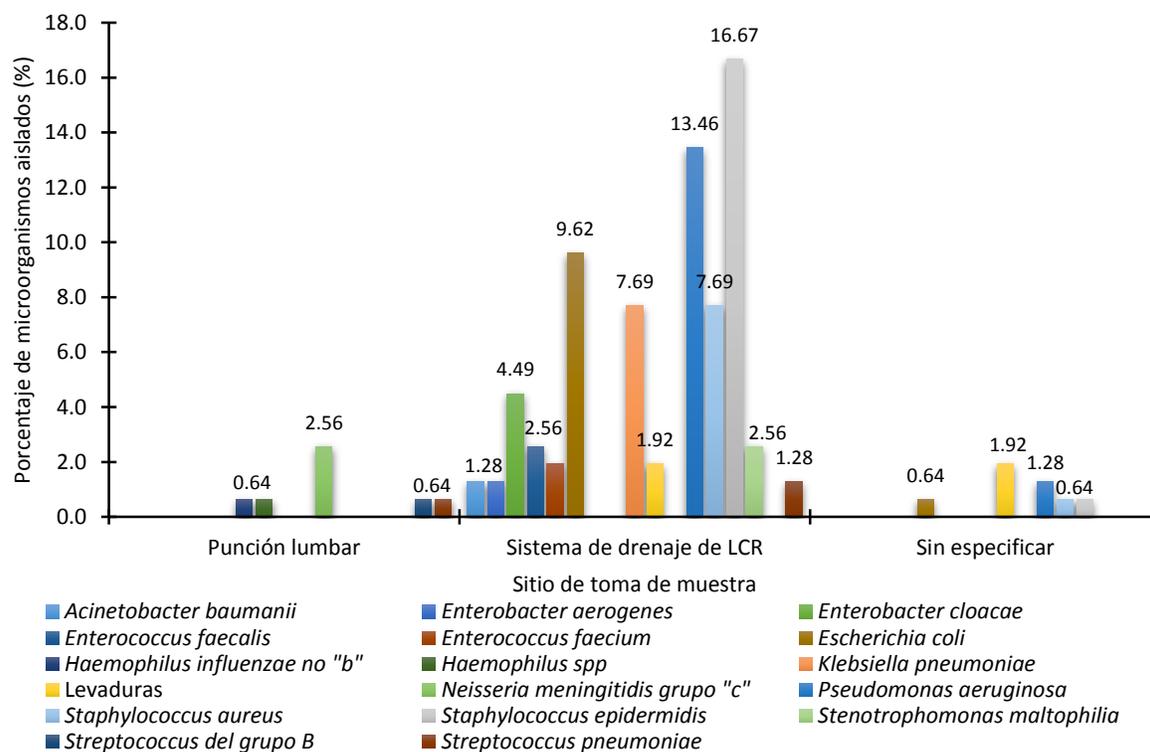
**Grafico 3.** Porcentaje de aislamientos según el sitio de toma de líquido cefalorraquídeo

Se analizaron 156 muestras, las cuales se tomaron aquellas que no presenten más de un mismo microorganismo aislado por paciente. Se clasificaron según el tipo de microorganismo en relación al sitio de toma de muestra (Tabla No 9. Grafica 4).

En la **Tabla No 9**. se muestran los microorganismos con mayor frecuencia causantes de neuroinfección según el sitio de toma de muestra.

**Tabla No 9.** Porcentaje de incidencia en relación al sitio de toma de muestra.

Microorganismo	Sitio de toma de muestra					
	Punción lumbar		Sistema de drenaje		Sin especificar	
	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	26	16.67	1	0.64
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	12	7.69	1	0.64
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0.64	2	1.28	0	0
<i>Streptococcus</i> grupo B	1	0.64	0	0	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i> grupo C	4	2.56	0	0	0	0
<i>Haemophilus</i> spp.	2	1.28	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo "b"	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	21	13.46	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	15	9.62	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	12	7.69	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	2	1.28	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	6	3.85	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	4	2.56	0	0
Levaduras	0	0	3	1.92	3	1.92



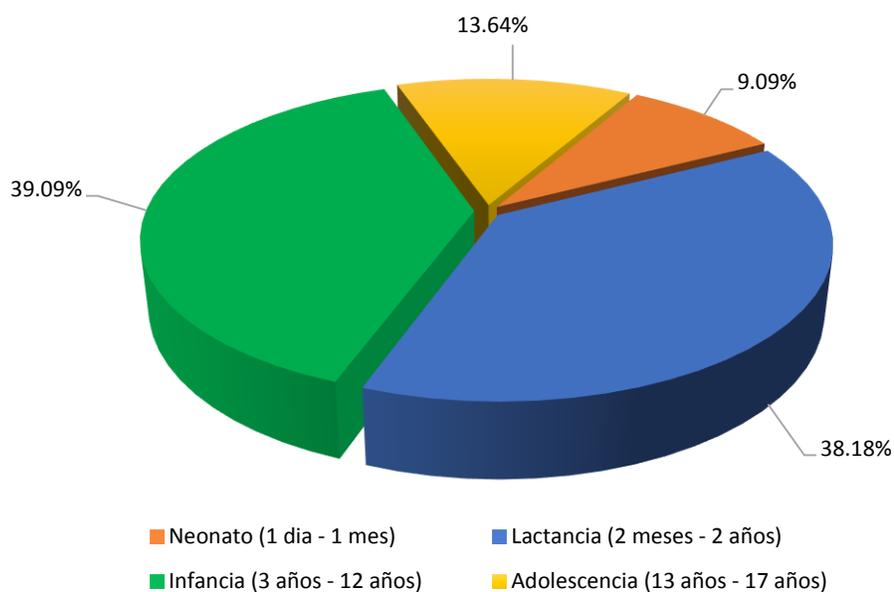
**Gráfico 4.** Porcentaje de bacterias aisladas diferentes sitios de toma de muestra

El análisis estadístico se realizó según el número de pacientes dividiéndose en 4 grupos de edad, en base a la etapa de desarrollo de los pacientes pediátricos, obteniendo los siguientes porcentajes (Tabla No 10. Grafica No 5).

**Tabla No 10.** Frecuencia de aislamientos positivos de acuerdo al número de pacientes en relación a la edad.

Etapa	Número de aislamientos (n)	Porcentaje de aislamientos (%)
Neonato (1 día - 1 mes)	10	9.09
Lactante (2 meses - 2 años)	42	38.18
Infancia (3 años - 12 años)	43	39.09
Adolescencia (13 años - 17 años)	15	13.64
Total	110*	100

\*Total de número de pacientes.

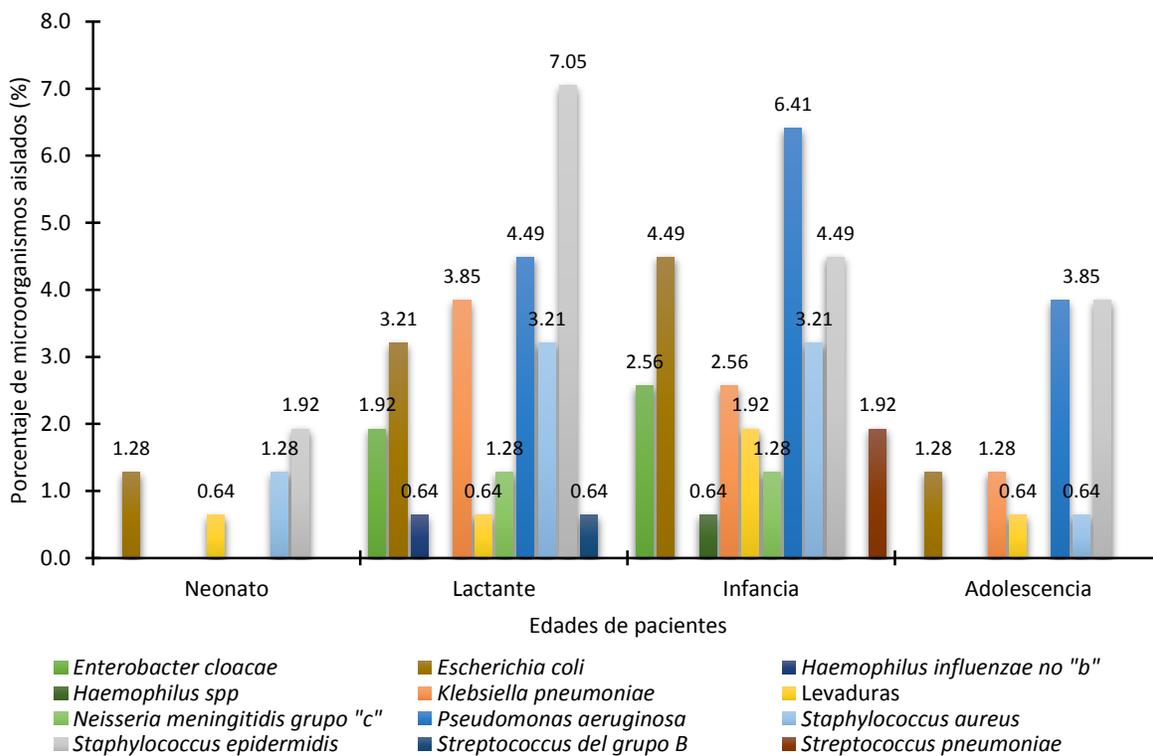


**Grafico 5.** Porcentaje de aislamientos de acuerdo al número de pacientes y diferentes grupos de edades

En la **Tabla No 11. Grafico 6.** se muestran los microorganismos con mayor frecuencia causantes de neuroinfección según el grupo de edad.

**Tabla No 11.** Porcentaje de incidencia en relación al grupo de edades.

Microorganismo	Grupo de edad							
	Neonato (1 día - 1 mes)		Lactante (2 meses - 2 años)		Infancia (3 años - 12 años)		Adolescencia (13 años - 17 años)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1.92	11	7.05	7	4.49	6	3.85
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1.28	5	3.21	5	3.21	1	0.64
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	3	1.92	0	0
<i>Streptococcus</i> grupo B	0	0	1	0.64	0	0	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	2	1.28	2	1.28	0	0
<i>Haemophilus</i> spp	0	0	1	0.64	1	0.64	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	7	4.49	10	6.41	6	3.85
<i>Escherichia coli</i>	2	1.28	5	3.21	7	4.49	2	1.28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	6	3.85	4	2.56	2	1.28
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	3	1.92	4	2.56	0	0
Levaduras	1	0.64	1	0.64	3	1.92	1	0.64



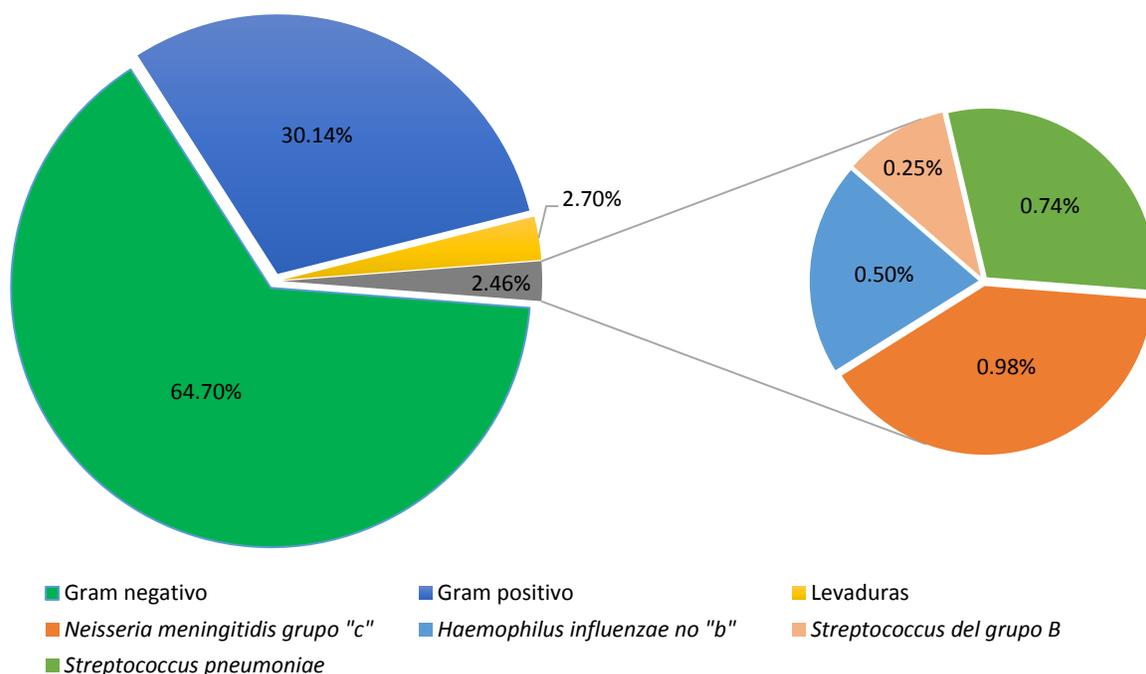
**Grafico 6.** Porcentaje de bacterias aisladas diferentes grupos de edades

Los microorganismos con mayor porcentaje de aislamiento se dividen en 4 categorías: bacilos Gram negativos, cocos Gram positivo, levaduras y microorganismo causantes de meningitis bacteriana: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo B (Tabla No 12. Grafica No 7).

**Tabla No 12.** Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a LCR

Categoría	Número de aislamiento (n)	Porcentaje de aislamiento (%)
I. Bacilos Gram negativo	264	64.71
II. Cocos Gram positivo	123	30.15
III. Levaduras	11	2.70
IV. Meningitis bacteriana asociada a PL*	10	2.45
<i>Neisseria meningitidis</i> grupo "c"	4	0.98
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0.74
<i>Streptococcus</i> grupo B	1	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i> no "b"	2	0.50
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo "b"	0	0
Total	408	100

\*Punción lumbar (PL)



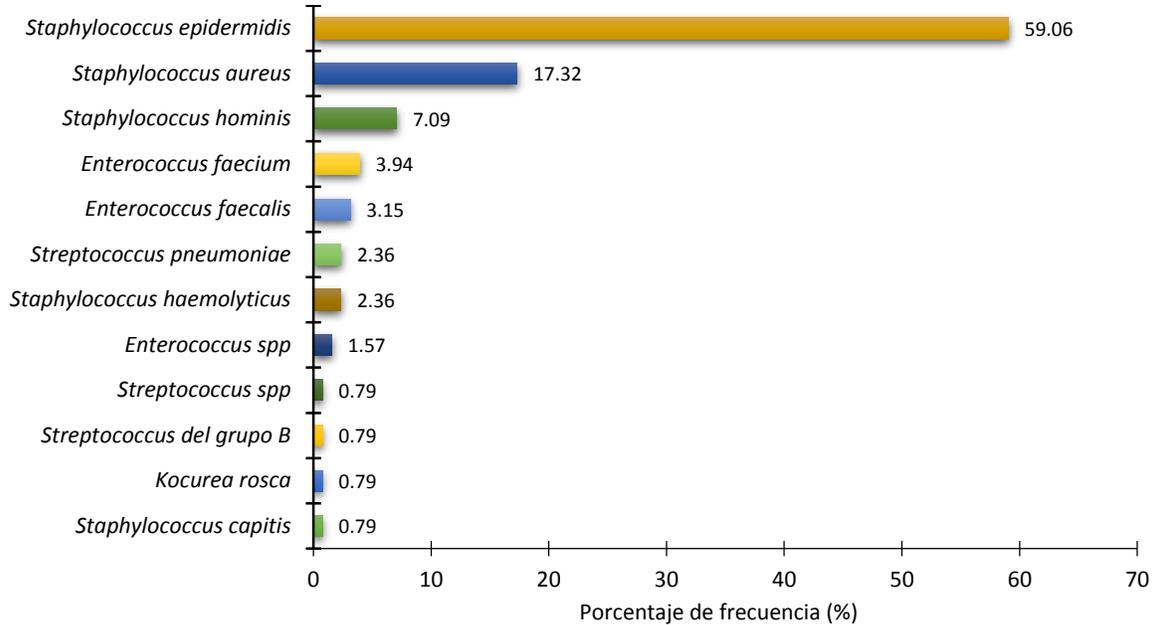
**Grafico 7.** Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a líquido cefalorraquídeo

Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia (Tabla No 13).

**Tabla No 13.** Frecuencia total de microorganismos aislados en líquido cefalorraquídeo.

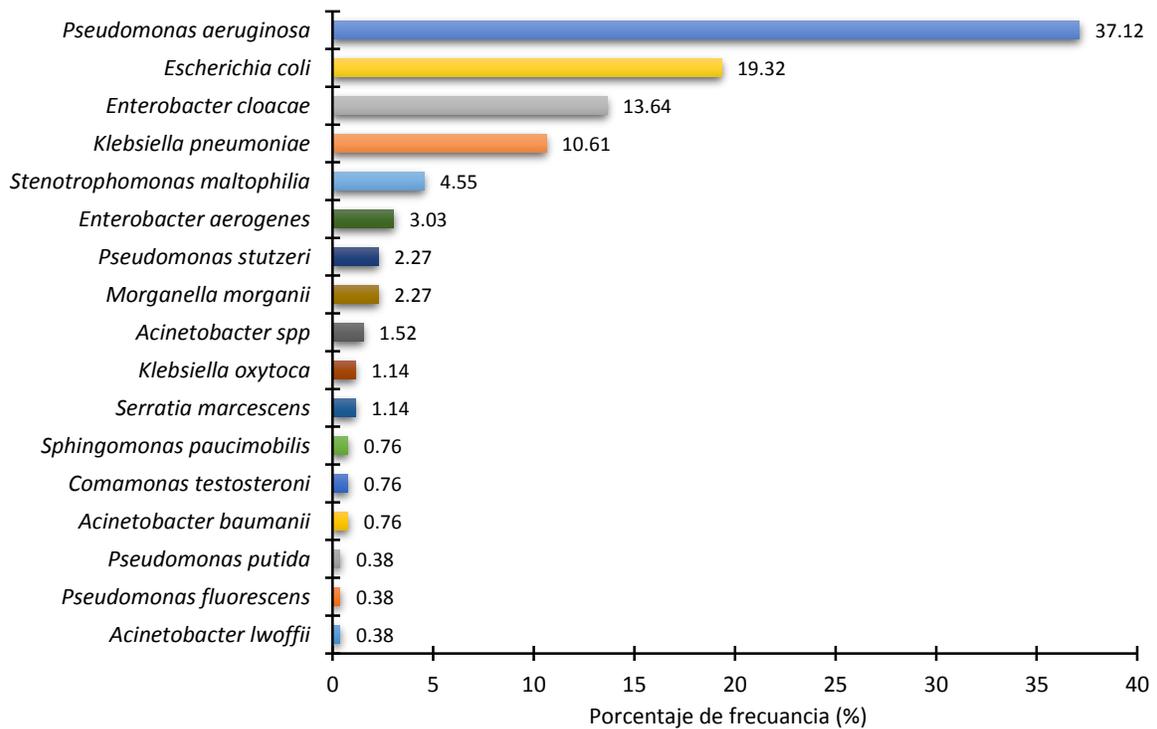
Microorganismo		Número de aislamiento Nov 2009-2013	Frecuencia (%)
Meningitis bacteriana	<i>Neisseria meningitidis</i> grupo "c"	4	0.98
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0.74
	<i>Streptococcus</i> del grupo B	1	0.25
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo "b"	0	0
Bacilos Gram Negativo No Fermentadores BGNNF	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	99	24.26
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12	2.94
	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	6	1.47
	<i>Acinetobacter</i> spp	4	0.98
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0.49
	<i>Comamonas testosteroni</i>	2	0.49
	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	0.49
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0.25
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0.25
	<i>Pseudomonas putida</i>	1	0.25
	<i>Haemophilus influenzae</i> no "b"	1	0.25
	<i>Haemophilus</i> spp	1	0.25
Gram Positivos G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	22	5.39
	<i>Staphylococcus hominis</i>	9	2.21
	<i>Enterococcus faecium</i>	5	1.23
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0.98
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	0.74
	<i>Enterococcus</i> spp	2	0.49
	<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0.25
	<i>Kocurea rosea</i>	1	0.25
	<i>Streptococcus</i> spp	1	0.25
Gram Negativos G (-)	<i>Escherichia coli</i>	50	12.25
	<i>Enterobacter cloacae</i>	36	8.82
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	6.86
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	1.96
	<i>Morganella morganii</i>	6	1.47
	<i>Serratia marcescens</i>	3	0.74
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0.74
Levaduras	11	2.7	
Total	408	100	

De acuerdo al número de aislamientos se agruparon los microorganismos Gram positivo según el porcentaje de frecuencia (Tabla No 14). Entre los más importantes causantes de neuroinfección (Grafica No 8).



**Grafico 8.** Porcentaje de bacterias Gram positiva aisladas en líquido cefalorraquídeo

Frecuencia de microorganismos Gram negativos (Tabla No. 15. Grafica No. 9).



**Grafico 9.** Porcentaje de bacterias Gram negativa aisladas en líquido cefalorraquídeo

**Tabla No 14.** Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a LCR.

Microorganismo Gram positivos	Número de aislamientos (n)	Porcentaje de aislamientos (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	75	59.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	17.32
<i>Staphylococcus hominis</i>	9	7.09
<i>Enterococcus faecium</i>	5	3.94
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3.15
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	2.36
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2.36
<i>Enterococcus spp</i>	2	1.57
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0.79
<i>Kocurea rosea</i>	1	0.79
<i>Streptococcus</i> del grupo B	1	0.79
<i>Streptococcus spp</i>	1	0.79
Total	127	100

**Tabla No 15.** Porcentaje de aislamiento en muestras perteneciente a líquido cefalorraquídeo.

Microorganismo Gram negativos	Número de aislamientos (n)	Porcentaje de aislamientos (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	99	37.50
<i>Escherichia coli</i>	50	18.94
<i>Enterobacter cloacae</i>	36	13.64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	10.61
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12	4.55
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	1.03
<i>Morganella morganii</i>	6	2.27
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	6	2.27
<i>Acinetobacter spp</i>	4	1.52
<i>Serratia marcescens</i>	3	1.14
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0.76
<i>Comamonas testosteroni</i>	2	0.76
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	0.76
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0.38
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0.38
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0.38
Total	264	100

### Susceptibilidad antimicrobiana

De acuerdo a la frecuencia de microorganismos se hizo el estudio con respecto a la susceptibilidad de los principales antibióticos según el tipo de microorganismo conforme a las recomendaciones del Instituto de Estándares del Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (CLSI) (CLSI M100-S23, 2013). Para el análisis de susceptibilidad antimicrobiana se tomaron 383 muestras positivas y se dividieron en dos grupos: 123 muestras pertenecientes a Gram positivo y 260 a Gram negativos.

*Staphylococcus epidermidis* presento resistencia a Oxacilina 92% (69), Clindamicina 85.3% (64), Penicilina 82.7% (62), Trimetoprim/Sulfametoxazol 74.7% (56) y Ciprofloxacino 73.3% (55) y sensible a Linezolid 100% (75), Vancomicina 100% (75), Tetraciclina 90.7% (68) y Tigeciclina, Moxifloxacina 88% (66) (Tabla No 16. Grafica No 10).

**Tabla No 16.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Staphylococcus epidermidis*.

	GM	CM	CIP	LEV	MXF	TGC	VAN	LNZ	E	OXA	PE	QDA	RA	SXT	TEC
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Resistencia</b>	38.7	85.3	73.3	42.7	1.3	0	0	0	84	92	82.7	0	46.7	74.7	8
<b>Sensibilidad</b>	48	14.7	13.3	10.7	88	88	100	100	14.7	5.3	1.3	100	53.3	25.3	90.7

Gentamicina (GM), Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Moxifloxacino (MXF), Tigeciclina (TGC), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Eritromicina (E), Oxacilina (OXA), Penicilina (PE), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Rifampicina (RA), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT) y Tetraciclina (TEC).

*Staphylococcus aureus* presento resistencia a Clindamicina, Ciprofloxacino, Oxacilina 72.7% (16), Penicilina 54.5% (12) y Vancomicina 9.1% (2). Al resto de los antibióticos vario la sensibilidad entre 9 a 100% sobresaliendo Gentamicina, Linezolid, Eritromicina, Quinupristina/Dalfopristina, Rifampicina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Tetraciclina 100% (22) y Vancomicina 100% (20) (Tabla No 17. Grafica No 11). *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* presentan mayor resistencia en función a meticilina.

**Tabla No 17.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Staphylococcus aureus*.

	GM	CM	CIP	LEV	MXF	TGC	VAN	LNZ	E	OXA	PE	QDA	RA	SXT	TEC
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Resistencia</b>	0	72.7	72.2	50	13.6	0	0	0	77.3	72.7	54.5	0	0	0	0
<b>Sensibilidad</b>	100	27.3	27.3	9.1	77.3	68.2	100	100	22.7	27.3	4.5	100	100	100	100

Gentamicina (GM), Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Moxifloxacino (MXF), Tigeciclina (TGC), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Eritromicina (E), Oxacilina (OXA), Penicilina (PE), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Rifampicina (RA), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT) y Tetraciclina (TEC).

*Staphylococcus hominis* presenta resistencia a Penicilina (88.9%), Oxacilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol (66.7%) y Clindamicina (55.6%) (Tabla No 18. Grafica No 12).

**Tabla No 18.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Staphylococcus hominis*.

	GM	CM	CIP	LEV	MXF	TGC	VAN	LNZ	E	OXA	PE	QDA	RA	SXT	TEC
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Resistencia</b>	11.1	55.6	44.4	0	0	0	0	0	77.8	66.7	88.9	0	33.3	66.7	11.1
<b>Sensibilidad</b>	88.9	44.4	55.6	44.4	100	88.9	100	100	22.2	33.3	0	100	66.7	33.3	88.9

Gentamicina (GM), Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Moxifloxacino (MXF), Tigeciclina (TGC), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Eritromicina (E), Oxacilina (OXA), Penicilina (PE), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Rifampicina (RA), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT) y Tetraciclina (TEC).

**Tabla No 19.** Resistencia a principales antibióticos para *Staphylococcus* spp.

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos									
	<i>S. aureus</i>		<i>S. capitis</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>		<i>S. hominis</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gentamicina	0	0	0	0	29	38.7	0	0	1	11.1
Eritromicina	17	72.7	0	0	63	84	3	100	7	77.8
Tigeciclina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clindamicina	16	72.7	0	0	64	85.3	3	100	5	55.6
Ciprofloxacino	16	72.7	0	0	55	73.3	3	100	4	44.4
Levofloxacino	11	50	0	0	32	42.7	0	0	0	0
Moxifloxacina	3	13.6	0	0	1	1.3	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrofurantoina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oxacilina	16	72.7	0	0	69	92	3	100	6	66.7
Penicilina	12	54.5	1	100	62	82.7	0	0	8	88.9
Linezolid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rifampicina	0	0	0	0	35	46.7	3	100	3	33.3
Trimetoprim/Sulfametoxazol	0	0	0	0	56	74.7	3	100	6	66.7

*Enterococcus faecalis* resulta con resistencia importante a Tetraciclina 100% (4), sensible a  $\beta$ -lactámicos entre 50 a 75%. Altamente sensible a Vancomicina y Tigeciclina (Tabla No 20. Grafica No 14). Mientras que para *Enterococcus faecium* la resistencia se presenta en  $\beta$ -lactámicos, Vancomicina 60% (3). Sensible a Tetraciclina y Tigeciclina (Tabla No 21. Grafica No 15).

**Tabla No 20.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Enterococcus faecalis*.

	GM 500 (%)	CM* (%)	CIP (%)	LEV (%)	MXF (%)	TGC (%)	VAN (%)	LNZ (%)	NIT (%)	AM (%)	PE (%)	TEC (%)
Resistencia	25	100	50	50	50	0	0	0	0	25	25	100
Sensibilidad	50	0	50	50	50	100	100	100	100	50	75	0

Gentamicina 500 (GM 500), Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Moxifloxacino (MXF), Tigeciclina (TGC), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Penicilina (PE), Tetraciclina (TEC).

**Tabla No 21.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Enterococcus faecium*.

	GE 500 (%)	CM* (%)	CIP (%)	LEV (%)	MXF (%)	TGC (%)	VAN (%)	LNZ (%)	NIT (%)	AM (%)	PE (%)	TEC (%)
Resistencia	60	100	60	60	60	0	60	60	0	60	60	0
Sensibilidad	20	0	20	20	0	80	20	20	40	20	20	100

Gentamicina 500 (GM 500), Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Moxifloxacino (MXF), Tigeciclina (TGC), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Penicilina (PE), Tetraciclina (TEC).

**Tabla No 22.** Resistencia a principales antibióticos para *Enterococcus* spp

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos			
	<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus faecium</i>	
	n	%	n	%
Clindamicina	4	100	4	80
Ciprofloxacino	2	50	3	60
Lexofloxacino	2	50	3	60
Moxifloxacino	2	50	3	60
Vancomicina	0	0	3	60
Eritromicina	4	100	3	60
Ampicilina	1	25	3	60
Penicilina	1	25	3	60
Tetraciclina	4	100	0	0
Linezolid	0	0	0	0

*Streptococcus* β-hemolítico grupo B presenta resistencia a Tetraciclina 100% (1) y sensibilidad para el resto de los antibióticos (Tabla No 23. Grafica No 18). A diferencia de *Streptococcus pneumoniae* presenta resistencia para Trimetoprim/Sulfametoxazol 66.7% (2), Ampicilina y Tetraciclina 33.3% (1), altamente sensible a Fluoroquinolonas, Vancomicina y Linezolid (Tabla No 24. Grafica No 19).

**Tabla No 23.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Streptococcus* grupo B.

	CM	CIP	LEV	MXF	VAN	LNZ	E	NIT	AM	PE	QDA	TEC
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Resistencia</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
<b>Sensibilidad</b>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0

Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Eritromicina (E), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Penicilina (PE), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Tetraciclina (TEC).

**Tabla No 24.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*.

	CM	CIP	LEV	MXF	VAN	LNZ	E	AM	PE	SXT	TEC
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Resistencia</b>	0	0	0	0	0	0	33.3	0	33.3	66.7	33.3
<b>Sensibilidad</b>	33.3	33.3	100	100	100	100	33.3	66.7	33.3	0	66.7

Clindamicina (CM), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Vancomicina (VAN), Linezolid (LNZ), Eritromicina (E), Ampicilina (AM), Penicilina (PE), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT), Tetraciclina (TEC).

**Tabla No 25.** Resistencia a principales antibióticos para *Streptococcus* spp.

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos			
	<i>Streptococcus</i> grupo B		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Eritromicina	0	0	1	33.3
Penicilina	0	0	1	33.3
Trimetoprim/Sulfametoxazol	0	0	2	66.7
Tetraciclina	1	100	1	33.3

Para *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia de entre 20.2% (20) y 17.2% (17) en fármacos de amplio uso hospitalario, como Cefepime e Imipenem respectivamente. La mayor resistencia encontrada fue a Cefazolina 97% (96) y Trimetoprim/Sulfametoxazol 96% (95). Los antibióticos con mayor sensibilidad fueron Ciprofloxacino 99% (98), Levofloxacino 97% (96), Amikacina 93.9% (93), Gentamicina 84.8% (84), Cefepime 76.8% (76), Ceftazidima 69.7% (69) (Tabla No 26. Grafica No 26).

**Tabla No 26.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa*.

	AN (%)	GM (%)	MEM (%)	IPM (%)	CZ (%)	FEP (%)	CAZ (%)	CRO (%)	CIP (%)	LEV (%)	TZP (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	5.1	6.1	8.1	17.2	97	20.2	26.3	38.4	0	0	22.2	96
<b>Sensibilidad</b>	93.9	84.8	27.3	44.4	0	76.8	69.7	7.1	99	97	39.4	3

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), Meropenem (MEM), Imipenem (IPM), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriazona (CRO), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Piperacilina/Tazobactam (TZP), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

Para *Pseudomonas putida* presenta alta resistencia a Cefoxitina (Cefalosporina de 2ª generación) y sensibilidad a aminoglucósido, cefalosporina de 3ª y 4ª generación. *Pseudomonas stutzeri* la mayor resistencia es para Cefoxitina y Nitrofurantoina 100% (6), Cefazolina, Ampicilina y Ampicilina/Sulbactam 83.3% (5) (Grafica No 27). Sensibilidad para aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y fluoroquinolonas.

*Escherichia coli* presenta mayor resistencia frente a Ampicilina 92% (46), Ampicilina/Sulbactam 80% (40) y Cefazolina 76% (38), aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y fluoroquinolonas entre 8 a 62% de resistencia (Tabla No 27. Grafica No 20) con producción de β-lactamasa de espectro extendido 62% (31).

**Tabla No 27.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Escherichia coli*.

	AN (%)	GM (%)	BLEE (%)	CZ (%)	FEP (%)	CAZ (%)	CRO (%)	CIP (%)	LEV (%)	AM (%)	AMS (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	8	60	62	76	62	62	62	56	56	92	80	54
<b>Sensibilidad</b>	92	40	38	22	38	38	26	44	44	8	12	46

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriazona (CRO), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Ampicilina (AM), Ampicilina/Sulbactam (AMS), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

Para *Klebsiella pneumoniae* los antibióticos con mayor resistencia fueron Ampicilina 100% (28), Cefazolina, Ceftazidima, Ceftriaxona Cefepime y Gentamicina entre 60.7 a 75%, con sensibilidad a Levofloxacino 100% (28), Ciprofloxacino 92.9% (26), Amikacina 71.4% (20) y STX 53.6% (15) (Tabla No 28. Grafica No 21) con producción de BLEE 71.4% (20).

**Tabla No 28.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Klebsiella pneumoniae*.

	AN (%)	GM (%)	BLEE (%)	CZ (%)	FEP (%)	CAZ (%)	CRO (%)	CIP (%)	LEV (%)	AM (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	28.6	60.7	71.4	75	71.4	75	75	0	0	100	46.4
<b>Sensibilidad</b>	71.4	39.3	28.6	17.9	28.6	25	25	92.9	100	0	53.6

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Ampicilina (AM), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

**Tabla No 29.** Resistencia a principales antibióticos en microorganismos Gram negativos más frecuentes.

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos											
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Enterobacter cloacae</i>		<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Morganella morganii</i>		<i>Serratia marcescens</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amikacina	1	12.5	3	8.3	4	8	8	28.6	0	0	0	0
Gentamicina	1	12.5	5	13.9	30	60	17	60.7	5	83.3	0	0
Ceftriaxona	0	0	8	22.2	31	62	21	75	0	0	0	0
Ciprofloxacino	0	0	3	8.3	28	56	0	0	0	0	0	0
Nitrofurantoina	0	0	2	5.6	9	0	0	0	5	83.3	2	66.7
Ampicilina	8	100	19	52.8	46	92	28	100	6	100	0	0
BLEE*	0	0	0	0	31	62	20	71.4	0	0	0	0
TZP**	1	12.5	3	8.3	3	6	0	0	0	0	0	0
SXT***	0	0	5	13.9	27	54	13	46.4	5	83.3	0	0

\*β-lactamas de Espectro Extendido.

\*\*Piperacina/Tazobactam

\*\*\*Trimetoprim/Sulfametoxazol

*Enterobacter aerogenes* se encontró mayor resistencia a Cefazolina y Ampicilina 100% (8). Sensibilidad a Ertapenem, Ciprofloxacino y STX 100% (8) (Tabla No 30. Grafica No 24).

**Tabla No 30.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Enterobacter aerogenes*.

	AN (%)	GM (%)	ETP (%)	CZ (%)	CAZ (%)	CIP (%)	NIT (%)	AM (%)	TZP (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	12.5	12.5	0	100	37.5	0	0	100	12.5	0
<b>Sensibilidad</b>	87.5	87.5	100	0	37.5	100	25	0	37.5	100

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), Ertapenem (ETP), Cefazolina (CZ), Ceftazidima (CAZ), Ciprofloxacino (CIP), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Piperacilina/Tazobactam (TZP), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

*Enterobacter cloacae* con resistencia a Cefazolina y Cefoxitina 100% (36), con sensibilidad en Ertapenem 97.2% (35), Amikacina 91.7% (33) y Gentamicina, Ciprofloxacino, SXT, Piperacilina/Tazobactam y Ceftazidima entre 77.8 a 86.1% (Tabla No 31. Grafica No 25).

**Tabla No 31.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Enterobacter cloacae*.

	AN (%)	GM (%)	ETP (%)	CZ (%)	CAZ (%)	CIP (%)	NIT (%)	AMP (%)	TZP (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	8.3	13.9	0	100	16.7	8.3	5.6	52.8	8.3	13.9
<b>Sensibilidad</b>	91.7	86.1	97.2	0	77.8	86.1	80.6	8.3	83.3	86.1

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), Ertapenem (ETP), Cefazolina (CZ), Ceftazidima (CAZ), Ciprofloxacino (CIP), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Piperacilina/Tazobactam (TZP), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

**Tabla No 32.** Resistencia a principales antibióticos para *Enterobacter spp.*

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos			
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Enterobacter cloacae</i>	
	n	%	n	%
Amikacina	1	12.5	3	8.3
Gentamicina	1	12.5	5	12.5
Tobramicina	1	12.5	5	12.5
Cefazolina	8	100	36	100
Cefepime	0	0	4	11.1
Cefoxitina	1	12.5	36	100
Ceftazidima	3	37.5	6	16.7
Ceftriaxona	0	0	8	22.2
Ciprofloxacina	0	0	3	8.3
Levofloxacina	0	0	3	8.3
Aztreonam	1	12.5	0	0
Nitrofurantoina	0	0	2	5.6
Amoxicilina/Acido clavulánico	7	87.5	0	0
Ampicilina	8	100	19	52.8
Ampicilina/Sulbactam	1	12.5	16	44.4
Piperacilina/Tazobactam	1	12.5	3	8.3
Trimetoprim/Sulfametoxazol	0	0	5	13.9

Para Bacilos Gram Negativos No Fermentadores, *Acinetobacter baumannii* presenta resistencia a Cefazolina 100% (2) y a cefalosporina de 3ª y 4ª generación y fluoroquinolona 50% (1). Sensibilidad a aminoglucósidos y carbapenems (Tabla No 33. Grafica No 28).

**Tabla No 33.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Acinetobacter baumannii*.

	GM (%)	MEM (%)	IPM (%)	CZ (%)	FEP (%)	CAZ (%)	CRO (%)	CIP (%)	LEV (%)	TZP (%)
<b>Resistencia</b>	0	0	0	100	50	50	50	50	50	50
<b>Sensibilidad</b>	50	50	50	0	50	50	0	50	50	50

Gentamicina (GM), Meropenem (MEM), Imipenem (IPM), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Piperacilina/Tazobactam (TZP).

Para *Sphingomonas paucimobilis* presenta resistencia a Cefazolina 100% (2) y a Penicilinas 50% (1). Sensibilidad a carbapenems, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (Tabla No 34. Grafica No 29).

**Tabla No 34.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Sphingomonas paucimobilis*.

	AN (%)	GM (%)	IPM (%)	CZ (%)	ETP (%)	CAZ (%)	CRO (%)	CIP (%)	NIT (%)	AM (%)	SXT (%)
<b>Resistencia</b>	50	0	0	100	0	0	0	50	50	50	50
<b>Sensibilidad</b>	50	100	100	0	100	100	50	50	0	50	50

Amikacina (AN), Gentamicina (GM), Imipenem (IPM), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Ciprofloxacina (CIP), Nitrofurantoina (NIT), Ampicilina (AM), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT).

No todos los antibióticos tienen reacción con *Stenotrophomonas maltophilia*, siendo susceptible a Levofloxacino y Trimetoprim/Sulfametoxazol, únicas alternativas en el tratamiento (Tabla No 35. Grafica No 30).

**Tabla No 35.** Porcentaje de resistencia a principales antibióticos de *Stenotrophomonas maltophilia*.

	Levofloxacina (%)	Trimetoprim/Sulfametoxazol (%)
<b>Resistencia</b>	8.3	66.7
<b>Sensibilidad</b>	66.7	33.3

**Tabla No 36.** Resistencia a principales antibióticos en Bacilos Gram Negativos No Fermentadores.

Antibiótico	Susceptibilidad de microorganismos									
	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Comamonas testosteroni</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Sphingomonas paucimobilis</i>		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amikacina	0	0	0	0	5	5.1	1	50	0	0
Gentamicina	0	0	0	0	5	5.1	0	0	0	0
Meropenem	0	0	0	0	8	8.1	0	0	0	0
Imipenem	0	0	0	0	17	17.2	0	0	0	0
Cefazolina	2	100	0	0	96	97	2	100	0	0
Cefepime	1	50	0	0	20	20.2	0	0	0	0
Ceftazidima	1	50	0	0	26	26.3	0	0	0	0
Ceftriaxona	1	50	0	0	38	38.4	0	0	0	0
Ciprofloxacino	1	50	0	0	0	0	1	50	0	0
Nitrofurantoina	2	100	2	100	98	99	1	50	0	0
Levofloxacino	1	50	0	0	0	0	0	0	1	8.3
Ampicilina	2	100	0	0	98	99	1	50	0	0
TZP*	1	50	0	0	22	22.2	0	50	0	0
SXT**	1	50	0	0	95	96	1	50	8	66.7

\*Piperacina/Tazobactam

\*\*Trimetoprim/Sulfametoxazol

### Evolución de la resistencia antimicrobiana

En el periodo de estudio se observó una notable variación en la resistencia de antibióticos para *Staphylococcus epidermidis* como: Penicilina, Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Levofloxacino y Oxacilina principalmente (Tabla No 37. Grafica No 32). Se reporta un mayor número de aislamientos en los años 2010 y 2012 de cepas resistentes a Oxacilina 29.3% (22) y 33.3% (25) respectivamente. *Staphylococcus aureus* presento resistencia en el 2010 a Oxacilina de 18% (4), 2011 de 27.2% (6) y de 22.7% (5) en el 2013 y ningún caso para Vancomicina resistente.

**Tabla No 37.** Número de aislamientos de *Staphylococcus* resistentes a antimicrobianos por año de estudio.

Año	75 <i>Staphylococcus epidermidis</i>										22 <i>Staphylococcus aureus</i>									
	2009		2010		2011		2012		2013		2009		2010		2011		2012		2013	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>VAN</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PE	0	0	14	18.6	10	13.3	25	33.3	13	17.3	0	0	0	0	7	31.8	0	0	5	22.7
CIP	1	1.3	13	17.3	8	10.6	23	30.6	10	13.3	1	4.5	4	18.1	6	27.2	0	0	5	22.7
CM	1	1.3	19	25.3	10	13.3	24	32	10	13.3	1	4.5	4	18.1	6	27.2	0	0	5	22.7
E	1	1.3	18	24	10	13.3	24	32	10	13.3	1	4.5	4	18.1	7	31.8	0	0	5	22.7
GM	1	1.3	11	14.6	7	9.3	5	6.6	5	6.6	0	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>OXA</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>	<b>22</b>	<b>29.3</b>	<b>10</b>	<b>13.3</b>	<b>25</b>	<b>33.3</b>	<b>11</b>	<b>14.6</b>	<b>1</b>	<b>4.5</b>	<b>4</b>	<b>18.1</b>	<b>6</b>	<b>27.2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>22.7</b>
SXT	1	1.3	14	18.6	10	13.3	23	30.6	8	10.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LEV	0	0	2	2.6	3	4	19	25.3	8	10.6	0	0	0	0	6	27.2	0	0	5	22.7

Penicilina (PE), Ciprofloxacino (CIP), Clindamicina (CM), Eritromicina (E), Gentamicina (GM), Oxacilina (OXA), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT), Levofloxacina (LEV). Ampicilina (AM), Estreptomicina 1000 (SM 1000), Rifampicina (RA), Gentamicina 500, Vancomicina (VAN), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Cefazolina (CZ), Penicilina G (PEG), Tetraciclina (TEC).

*S. epidermidis*: No mostro resistencia a AM, GM\* 500, SM 1000, **VAN** y QDA.

Presentan resistencia en el 2009 a CZ (1) y PEG (2); 2010 a CZ (7), PEG (9), RA (7) y TEC (4); 2011 a RA (1) y MXF (1); 2012 a RA (21); 2013 a RA (6) y TEC (2).

*S. aureus*: No mostro resistencia a AM, GM\* 500, SM 1000, GM, RA, STX TEC, **VAN** y QDA.

Presentan resistencia en el 2009 a CZ (1) y PEG (5); 2010 a CZ (1), PEG (4) y MXF (3); 2012 no se reporta resistencia a ningún antibiótico.

*S. hominis*: (9) No mostro resistencia a AM, GM\* 500, SM 1000, CZ, **VAN**, LEV, QDA y MXF.

Presentan resistencia en el 2009 a PEG (1); 2010 a PE (4), CIP (3), CM (3), E (4), **OXA (4)**, RA (3), TEC (1) y SXT (4); 2011 a PE (2), CIP (1), CM (2), E (2), GM (1), **OXA (2)**, SXT (1); 2013 a PE (2), E (1) y SXT (1).

Para *Enterococcus*, Vancomicina, Levofloxacino son los antibióticos de importancia para el los epidemiólogos en combinación con otros (Tabla No 38. Grafica No 36 y 37), por lo que la vigilancia en resistencia a estos antibióticos es de importancia. En los años 2010 y 2011 para *E. faecalis* solo se reportó 25% (1) de resistencia a Levofloxacino, 100% (4) sensible a Vancomicina. Para *E. faecium* la resistencia a Levofloxacino y Vancomicina fue de 20% (1) y 40% (2) en los años 2012 y 2013 respectivamente, con sensibilidad a Linezolid.

**Tabla No 38.** Número de aislamientos de *Enterococcus* resistentes a antimicrobianos por año de estudio.

Año	4 <i>Enterococcus faecalis</i>						5 <i>Enterococcus faecium</i>					
	2010		2011		2012		2011		2012		2013	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AM	1	25	0	0	0	0	0	0	1	20	2	40
GM 500	1	25	0	0	0	0	0	0	1	20	2	40
SM 1000	1	25	0	0	1	25	0	0	1	20	2	40
PE	1	25	0	0	0	0	0	0	1	20	2	40
CIP	1	25	1	25	0	0	0	0	1	20	2	40
CM	1	25	2	50	1	25	1	20	1	20	2	40
E	1	25	2	50	1	25	0	0	1	20	2	40
TEC	1	25	2	50	1	25	0	0	0	0	0	0
<b>VAN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
<b>LEV</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
QDA	1	25	1	25	1	25	1	20	0	0	0	0
MXF	1	25	1	25	0	0	0	0	1	20	2	40

Ampicilina (AM), Estreptomina 1000 (SM 1000), Gentamicina 500 (GM 500), Penicilina (PE), Clprofloxacino (CIP), Clindamicina (CM), Eritromicina (E), Tetraciclina (TEC), Vancomicina (VAN), Levofloxacina (LEV), Quinupristina/Dalfopristina (QDA), Moxifloxacino (MXF), Cefazolina (CZ), Gentamicina (GM), Oxacilina (OXA), Rifampicina (RA), Trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), Cloranfenicol (C), Nitrofurantoina (NIT), Gatifloxacina (GAT), Linezolid (LNZ), Tigeciclina (TGC), Ofloxacina (OFX), Amoxicilina (AMX).

*E. faecalis*: en el 2013 no presenta resistencia a ningún antibiótico y *E. faecium* en el 2009 y 2010 no se reporta resistencia a ningún antibiótico.

*E. faecalis* y *E. faecium*: No presentan resistencia a CZ, GM, OXA, PEG, RA y SXT.

*Streptococcus pneumoniae* (3): presenta resistencia en el 2011 a PE (1), E (1), TEC (1) y SXT (2). No se reporta resistencia a otro antibiótico. 2009, 2010, 2012 y 2013 no se reportan aislamientos.

Nota: C, NIT, GAT, **LNZ**, TGC, OFX y AMX: NO presentan resistencia reportable para ningún microorganismo en los años de estudio.

*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentan similitud en la variación de resistencia a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (Tabla No 39. Grafica No 38 y 39). *E. coli* en el 2011 presenta resistencia a Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepime en 35% (18), en el 2012 resistencia a Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepime 26% (13) con detección de BLEE positivo 36% (18) y 26% (13) respecto a los años 2011 y 2012. *Klebsiella pneumoniae* frente a cefalosporinas de 3ª generación como Ceftazidima, Ceftriaxona mostro resistencia en el 2010 de 7.1% (7), 2011 32% (9), 2012 28.5% (8) y 2013 7.1% (2) con mayor producción de BLEES positivo en los años 2011 32.1% (9) y 2012 28.5% (5).

**Tabla No 39.** Número de aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antimicrobianos por año de estudio.

Antibiótico	50 <i>E. coli</i>				28 <i>Klebsiella pneumoniae</i>							
	2011		2012		2010		2011		2012		2013	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AN	0	0	4	8	0	0	2	7.1	5	17.8	1	3.5
AM	19	38	15	30	2	7.1	9	32.1	10	35.7	7	25
AMS	19	38	15	30	2	7.1	9	32.1	5	17.8	2	7.1
<b>CZ</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>	<b>9</b>	<b>32.1</b>	<b>8</b>	<b>28.5</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>
<b>CAZ</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>	<b>9</b>	<b>32.1</b>	<b>8</b>	<b>28.5</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>
<b>CRO</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>	<b>9</b>	<b>32.1</b>	<b>8</b>	<b>28.5</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>
<b>FEP</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>	<b>9</b>	<b>32.1</b>	<b>8</b>	<b>28.5</b>	<b>1</b>	<b>3.5</b>
CIP	18	36	10	20	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>BLEE</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>7.1</b>	<b>9</b>	<b>32.1</b>	<b>8</b>	<b>28.5</b>	<b>1</b>	<b>3.5</b>
GM	18	36	12	24	2	7.1	6	21.4	7	25	2	7.1
TZP	0	0	0	0	2	7.1	2	7.1	2	7.1	0	0
TM	18	36	13	26	2	7.1	6	21.4	7	25	2	7.1
SXT	1	2	14	28	0	0	9	32.1	3	10.7	1	3.5
LEV	18	36	10	20	0	0	0	0	0	0	0	0

Amikacina (AN), Ampicilina (AM), Ampicilina/Sulbactam (AMS), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Ciprofloxacino (CIP), β-lactamasa de espectro extendido (BLEE), Gentamicina (GM), Piperacilina/Tazobactam (TZP), Tobramicina (TM), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT), Levofloxacina (LEV), Aztreonam (ATM), Cefotaxima (CTX), Nitrofurantoina (NIT), Imipenem (IPM).

*Escherichia coli* no reporta resistencia para ATM, CTX, NIT e **IPM**.

En el 2009 solo se reporta resistencia a AM 12% (6) y SXT 12% (6); 2010 AM 12% (6), AMS 12% (6), CZ 12% (6), TM 12% (6) y SXT 12% (6). 2013 no se reporta resistencia.

*Klebsiella pneumoniae* no reporta resistencia para ATM, FOX, CTX, CIP, LEV, NIT e **IPM**; en el 2009 no se reporta resistencia.

*Enterobacter cloacae* en el 2010 presento mayor resistencia a Cefazolina y Cefoxitina 50% (18) con disminución en 2011 hasta 33.3% (12), mientras que para Cefotaxima y Cefepime en el 2013 se reportó un 8.3% (3) al igual que para Levofloxacin. (Tabla No 40. Grafica No 40).

**Tabla No 40.** Número de aislamientos de *Enterobacter* resistentes a antimicrobianos por año de estudio.

Antibiótico	36 <i>Enterobacter cloacae</i>								8 <i>Enterobacter aerogenes</i>			
	2010		2011		2012		2013		2009		2010	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AM	13	36.1	3	8.3	0	0	3	8.3	7	87.5	1	12.5
AMS	10	27.7	3	8.3	0	0	3	8.3	0	0	1	12.5
CZ	18	50	12	33.3	3	8.3	3	8.3	7	87.5	1	12.5
FEP	0	0	0	0	1	2.7	3	8.3	0	0	0	0
FOX	18	50	12	33.3	3	8.3	3	8.3	0	0	1	12.5
CAZ	0	0	3	8.3	0	0	3	8.3	2	25	1	12.5
CRO	0	0	3	8.3	2	5.5	3	8.3	0	0	0	0

Ampicilina (AM), Ampicilina/Sulbactam (AMS), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Cefoxitina (FOX), Cefotaxima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Amoxicilina/Ac. clavulónico (AMC), Aztreonam (ATM), Cefotaxime (CTX), Imipenem (IPM), Amikacina (AN), Ciprofloxacino (CIP), Gentamicina (GM), Piperacilina/Tazobactam (TZP), Tobramicina (TM), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT), Levofloxacin (LEV), Nitrofurantoina (NIT).

*Enterobacter cloacae* No presenta resistencia a ATM, CTX, IPM.

En el 2009 no presento resistencia. 2010 no presenta resistencia a AN, CIP, GM, TZP, TM, SXT, LEV, NIT. 2011 No presento resistencia a AN, CIP, GM, TM, SXT, LEV, NIT y resistente a TZP 8.3% (3). 2012 no presenta resistencia a AN, CIP, TZP, LEV y resistente a GM, TM, SXT, NIT en 5.5% (2). 2013 No presenta resistencia a TZP, NIT y resistente a AN, CIP, GM, TM, SXT, LEV en 8.3% (3).

*Enterobacter aerogenes* No presenta resistencia a FEP, CTX, CRO, CIP, LEV, NIT, IPM.

En el 2009 No presento resistencia AN, GM, TZP, TM y resistente a ATM 12.5% (1). 2010 No presento resistencia a ATM y resistente a AN, GM, TZP, TM en 12.5% (1).

En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* la resistencia a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación como Cefotaxime, Ceftazidima y Cefepime no presenta resistencia desde el 2011 al 2013, hay diferencia de Cefazolina que en el 2009 reporto un 35.5 % (35) de resistencia, 2010 19.1% (19), 2011 26.2% (26), 2012 16.1% (16). Ceftriaxona en el 2010 reporta un 18.1% (18) y 2012 15.1% (15). Dentro de los carbapenem (Imipenem y Meropenem) en los años 2012 y 2013 no se reporta resistencia (Tabla No 41. Grafica No 42).

**Tabla No 41.** Número de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a antimicrobianos.

Antibiótico	99									
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									
	2009		2010		2011		2012		2013	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AM	35	35.3	19	19.1	26	26.2	16	16.1	2	2.0
AMS	0	0	19	19.1	26	26.2	16	16.1	2	2.0
<b>CZ</b>	<b>35</b>	<b>35.3</b>	<b>19</b>	<b>19.1</b>	<b>26</b>	<b>26.2</b>	<b>16</b>	<b>16.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
FOX	0	0	19	19.1	26	26.2	16	16.1	2	2.0
<b>CTX</b>	<b>35</b>	<b>35.3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>CAZ</b>	<b>16</b>	<b>16.1</b>	<b>10</b>	<b>10.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>CRO</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>18.1</b>	<b>3</b>	<b>3.0</b>	<b>15</b>	<b>15.1</b>	<b>2</b>	<b>2.0</b>
<b>FEP</b>	<b>9</b>	<b>9.0</b>	<b>11</b>	<b>11.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
SXT	35	35.3	18	18.1	24	24.2	16	16.1	2	2.0
NIT	35	35.3	19	19.1	26	26.2	16	16.1	2	2.0
<b>IPM</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>12.2</b>	<b>5</b>	<b>5.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>MEM</b>	<b>8</b>	<b>8.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Ampicilina (AM), Ampicilina/Sulbactam (AMS), Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Cefoxitina (FOX), Cefotaxime (CTX), Ceftazidima (CAZ), Ceftriaxona (CRO), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT), Nitrofurantoina (NIT). Ertapenem (ETP), Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Amikacina (AN), Gentamicina (GM), Tobramicina (TM), Imipenem (IPM), Aztreonam (ATM), Piperacilina /Tazobactam (TZP), Cefoperazona (CFP), Meropenem (MEM).

*Pseudomonas aeruginosa* NO presenta resistencia a ETP, CIP, LEV.

En el 2009 NO reporta resistencia a AN, GM, TM, **IPM** y es resistente a ATM 9% (9), TZP 10.1% (10), CFP 22.2% (22). 2010 No reporta resistencia a AN, ATM, GM, TM y es resistente a TZP 12.15% (12). 2011 No reporta resistencia a ATM, TZP y es resistente a AN 5% (5), GM 6% (6), TM 5% (5). 2012 y 2013 No se reporta resistencia a AN, ATM, GM, TZP, TM, **IPM**.

*Acinetobacter baumannii* No presenta perfil de resistencia en los años 2010, 2012 y 2013.

No presenta resistencia AN, ATM, AMS, TM, **IPM**.

En el 2009 reporto resistencia a AM, CZ, CTX, NIT en 50% (1). 2011 AM, CZ, FEP, FOX, CAZ, CRO, CIP, TZP, SXT, NIT, LEV 50% (1).

*Stenotrophomonas maltophilia* (12) solo fue resistente a SXT 66.6% (8) y Levofloxacina 8.3% (1) en el 2013.



## Discusión de resultados

De acuerdo a los resultados de noviembre 2009 a noviembre 2013, en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, nos permitió establecer los microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan, mostrar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana y la evolución de la resistencia.

Se solicitaron por indicación médica 4,156 cultivos de líquido cefalorraquídeo provenientes de los diferentes servicios hospitalarios, de los cuales 7.12% (397) fueron positivos a desarrollo bacteriano, 90.18% (3,748) fueron negativos, y 2.7% (11) de levaduras. Si los clasificamos por tinción de Gram encontramos que el 64.71% (264) son Gram negativo y el 30.15% (123) Gram positivo.

Los microorganismos con mayor frecuencia de aislamiento son *Pseudomonas aeruginosa* 24% (99), *Staphylococcus epidermidis* 18.38% (75), *Escherichia coli* 12.25% (50), *Enterobacter cloacae* 8.82% (36), *Klebsiella pneumoniae* 6.86% (28), *Staphylococcus aureus* 5.39% (22), *Stenotrophomonas maltophilia* 2.94% (12) y levaduras 2.7% (11). En un menor porcentaje *Neisseria meningitidis* 0.98% (4), *Streptococcus pneumoniae* 0.74% (3), *Haemophilus* spp. 0.50% (2) y *Streptococcus* del grupo B en 0.25% (1).

Según el sitio de toma de muestra, los principales microorganismos que se aíslan pueden dividirse por; Punción lumbar 5.13% (8): *Neisseria meningitidis* grupo "C" 2.56% (4), *Haemophilus* spp 1.28% (2), *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* grupo B en 0.64% (1). Por sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo 86.54% (135): *S. epidermidis* 16.67% (26), *Pseudomonas aeruginosa* 13.46% (21), *Escherichia coli* 9.62% (15), *Klebsiella pneumoniae* 7.69% (12) y *Staphylococcus aureus* 7.69% (12). Coincidiendo con lo encontrado en la literatura cuyo caso presenta a Gram positivos como *Staphylococcus epidermidis* 25-56%, *Staphylococcus aureus* 11-17%, *Streptococcus* spp. 5%, *Enterococcus* spp. 1.4% y Gram negativos a *E. coli* 50%, *Pseudomonas aeruginosa* 33%, *Klebsiella pneumoniae* 22-25%, *Enterobacter* spp. 8-11% (Jiménez, Et al, 2008; Díaz, Et al, 2003; Tatsuno, Et al, 1993; Asi-Bautista, Et al, 1997) son frecuentemente aislados como lo mencionan algunos autores.

El tratamiento de infecciones relacionadas a sistema nervioso central es difícil de tratar. La tinción de Gram puede ayudar a la elección del antibiótico, se recomiendan una serie de antibióticos como Cefalosporina, Vancomicina, Carbapenems y Aminoglucósidos utilizados vía oral, intravenosa, intraperitoneal y/o intraventricular según las consideraciones del médico en cada caso clínico específico (Darouiche, 2004; Zheng, 2002). El estudio con respecto a la susceptibilidad de los principales antibióticos según el tipo de microorganismo se hizo conforme a las recomendaciones del Instituto de Estándares del Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (CLSI).

Los microorganismos con mayor frecuencia aislados para Gram positivos fueron *Staphylococcus epidermidis* 59.06% (75), *Staphylococcus aureus* 17.32% (22), *S. hominis* 7.09% (9). Con resistencia a Oxacilina de 92% (69), 72.7% (16) y 66.7% (6) respectivamente. Vancomicina es el tratamiento empírico ideal para infección por Gram positivos en combinación con Carbapenem o Cefalosporinas de 3ª generación (Jiménez, Et al, 2008; Zheng, 2002). Una vez aislado el microorganismo y conociendo el antibiograma, el tratamiento debe modificarse al antibiótico más efectivo contra la bacteria aislada, por lo que la terapia antimicrobiana de elección puede consistir en Vancomicina, Linezolid y/o Tetraciclina para *S. epidermidis* y *S. aureus* con sensibilidad superior al 90%. *S. hominis* presenta resistencia a Tetraciclina 11.1% (1).

*Staphylococcus aureus* mostro un incremento en la resistencia a Oxacilina de 18.18% (4) en el 2010, 2011 de 27.27% (6), 2012 no se reporta resistencia y para el 2013 de 22.73% (5), para Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Levofloxacino de 22.73% (5) en el año 2013. En el año 2012 no se reporta resistencia a estos antibióticos. En el año 2011 la resistencia llego hasta 27.27% (6) para Ciprofloxacino, Clindamicina y Levofloxacino, Eritromicina a 31.82% (4) y se reportó sensible a Vancomicina en 100% (22). *Staphylococcus hominis* ha ido disminuyendo la resistencia a Eritromicina en 11.11% (1) en el año 2013 mientras que en el 2012 no se reportaba resistencia, en el 2011 era de 22.22% (2) y 2010 de 44.44% (4). *Staphylococcus epidermidis* en el año 2010 mostro resistencia para Oxacilina 29.33% (22), 2010 en 13.33% (10), 2012 33.33% (25) y para el 2013 en

14.64% (11) mientras que para Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Levofloxacino de entre 10.67% (8) a 13.33% (10) en el año 2013.

Los *Enterococcus* han incrementado su importancia debido al aumento de infecciones nosocomiales, para *E. faecalis* su alta resistencia a Tetraciclinas considerando el 90% de las cepas resistentes (Flores, 1997; Karlowsky, Et al, 2006; Zhanel, Et al, 2001), mientras que muestran alta sensibilidad a Vancomicina y Tigeciclina. Por el contrario *E. faecium* muestra resistencia a Vancomicina 60% (3), Clindamicina y Eritromicina 100% (4). Se ha mostrado un incremento en la resistencia a Ampicilina, Penicilina debido a las alergias que presentan los pacientes a estos antibióticos. Así como a fluoroquinolonas y aminoglucósidos.

De acuerdo a los resultados *Enterococcus* tiene una resistencia a los glucopéptidos, donde la Vancomicina puede añadir un residuo de lactosa terminal en el extremo de la cadena lateral peptídica, sustituyendo la alanina terminal, observando una resistencia del 60% (3) para Vancomicina (Jehl, 2004).

Desde el año 2011 ha ido aumentando la resistencia de *Enterococcus faecium* a Levofloxacino, Ciprofloxacino, Moxifloxacino, Eritromicina, Clindamicina, Ampicilina, Penicilina y Vancomicina, en el 2013 la resistencia llego a un 40% (2). En el año 2012 los datos indican resistencia del 20% (1) y en el año 2010 no se reportaba resistencia.

*Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico grupo B presenta alta resistencia a Tetraciclina y susceptibilidad a Eritromicina, Penicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol. *Streptococcus pneumoniae* continuaba mostrando resistencia a Penicilina, Eritromicina y Tetraciclina con 33.3% (1) y para Trimetoprim/Sulfametoxazol 66.7% (2) en el año 2011. Para el 2013 no hay casos de resistencia en los aislamientos en líquido cefalorraquídeo mientras que la sensibilidad a Vancomicina es del 100% (3).

Los principales microorganismos Gram negativos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* 37.50% (99), *Escherichia coli* 18.94% (50), *Enterobacter cloacae* 13.64% (36), *Klebsiella pneumoniae* 10.61% (28) y *Enterobacter aerogenes* 3.03% (8). Todas estas

bacterias presentan diferentes sistemas de resistencia única y/o múltiple contra antibióticos  $\beta$ -lactámicos (Fluit, Et al, 2000; Diekama, Et al, 2000), aminoglucósidos, glucopéptidos y otros fármacos antimicrobianos.

Microorganismos como *E. coli* presentan resistencia a Ampicilina y SXT en 92% (46) y 54% (27) respectivamente, he incluso a Ampicilina/Sulbactam del 80% (40). La resistencia que presenta a Cefazolina es de 76% (38), mientras que para Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepime es de 62% (31). Frente Ciprofloxacino y Levofloxacino la resistencia es 56% (28) y para aminoglucósidos como Tobramicina y Gentamicina la resistencia va de 60% (30) a 74% (37), mientras que para Amikacina la resistencia es del 8% (4). Siendo la mejor elección Ertapenem e Imipenem sensibilidad de 92% (46).

En el año 2011, *Escherichia coli* presentaba resistencia del 36% (18) a cefalosporinas de 3ª generación, en el 2012 la resistencia a Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepime ha disminuido hasta un 26% (13). *Klebsiella pneumoniae* muestra una resistencia de entre 28% (8) a 60% (17) para aminoglucósidos, mientras que para cefalosporinas como Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepime arriba del 70%, con producción de enzima  $\beta$ -lactamasa en 71.4% (20). Altamente sensible a Ertapenem, Imipenem, Ciprofloxacino, Levofloxacino. La producción enzimática de  $\beta$ -lactamasas codificadas por genes cromosómicos o plásmidos y fragmentan los enlaces C-N del anillo  $\beta$ -lactámico, disminuye la eficacia de las cefalosporinas y aumentando la resistencia bacteriana (Craig, Et al, 2009; Vallano, Et al, 2006; Lujan, Et al, 2008).

La resistencia para cefalosporinas de 3ª generación es de 60% para *Escherichia coli* y de 70% para *Klebsiella pneumoniae*, ambas importantes productoras de  $\beta$ -lactamasas (Del Valle, 2009) lo que, como consecuencia, reduce en forma importante las posibilidades de selección del esquema antimicrobiano. Esta situación es muy semejante con lo que ocurre con los Bacilos Gram Negativos No Fermentadores (BGNNF), como *Pseudomonas aeruginosa*, que complican la resistencia a muchos otros fármacos.

Entre los Bacilos Gram Negativos No Fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* desempeñan un papel cada vez

más importante en infecciones intra-hospitalarias, son intrínsecamente resistentes a antibióticos de uso común, producen infecciones relacionadas con instrumentación, todos ellos pueden ser transmitidos horizontalmente por fómites o las manos del personal médico y se comportan como patógenos oportunistas (Quinn, Et al, 1998).

Para *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia a Cefazolina en 97% (96), Cefoperazona, Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefoxitina y Cefepime de entre 20 a 38%. Los aminoglucósidos como Amikacina, Gentamicina y Tobramicina la sensibilidad fue superior al 84% con resistencia del 6%. Altamente sensible a Ciprofloxacino y Levofloxacino. *Acinetobacter baumannii* muy poco frecuente 0.76% (2); presenta una resistencia 100% (2) a Cefazolina, Nitrofurantoina, Ampicilina y del 50% (1) a Cefoxitina, Cefotaxime, Ceftriaxona, Cefepime, Levofloxacina Piperacilina/Tazobactam. Sensible a Amikacina 100% (2), Gentamicina, Meropenem, Imipenem y Ampicilina/Subactam en 50% (1). Otros de los BGNNF que retoma importancia por su amplia distribución en el ambiente es *Stenotrophomonas maltophilia* en un patógeno asociado con significativos valores de mortalidad en ciertos pacientes, particularmente en pacientes intrahospitalarios con deficiencias inmunológicas (Denton, Et al, 1998). Es resistente natural a aminoglucósidos e incluso a cefalosporinas de 3ª generación, carbapenems, macrolidos y de forma variable a fluoroquinolonas siendo solo susceptible a Levofloxacina 66.7% (8) y para Trimetoprim/Sulfametoxazol presenta resistencia de 66.7% (8), quizá por el fenotipo de resistencia múltiple, un proceso multifactorial en el cual participan una permeabilidad disminuida que impide la entrada del antibiótico, la falta de un sistema de transporte para ese antibiótico, en combinación con la producción de enzimas hidrolíticas o inactivantes, y sistemas de bombeo activo del antibiótico hacia el exterior de la bacteria (Corzo, Et al, 2006; Merino, Et al, 1999). Debido a la multirresistencia presentada por los BGNNF más prevalentes, el monitoreo constante de la sensibilidad antibiótica es indispensable para un correcto manejo de las infecciones intrahospitalarias y de pacientes ambulatorios con factores predisponentes para infecciones por estas bacterias.

Se han identificado 12 serogrupos de *Neisseria meningitidis*, cinco de los cuales (A, B, C y Y/W135) pueden causar epidemias. La distribución geográfica y el potencial epidémico

varían según el serogrupo (Schuchat, Et al, 1997). En este estudio *Neisseria meningitidis* grupo “C” presento una frecuencia del 0.98% (4), asociada a punción lumbar en pacientes de entre 11 meses a 12 años de edad del 2009 a 2012. Desde 1999 disponemos de vacunas conjugadas contra el meningococo del grupo C que han sido ampliamente utilizadas. Desde 2005 se ha autorizado en los Estados Unidos de América, Canadá y Europa una vacuna conjugada tetravalente (grupos A, C, y Y/W135) para niños y adultos. Para el tratamiento antimicrobiano de *Neisseria meningitidis* se utilizan diferentes antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, carbapenem, fluoroquinolonas, rifampicina y vancomicina que alcanzan niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo (Robledo, 2013).

*Haemophilus influenzae* tipo no “b” la frecuencia fue de 0.50% (2) en los años 2010 y 2013, y del tipo “b” no se reportan aislamientos. En el tratamiento para *Haemophilus influenzae* tipo “b”, es usar cefalosporina de 3ª generación (Tunkel, Et al, 2014).

El conocer la información de forma general, de las cepas aisladas en muestras clínicas y los patrones de resistencia, permitió confirmar que la emergencia de la resistencia a los antimicrobianos es un problema real en la atención de pacientes con infecciones graves. Por ello, los clínicos deben considerar la resistencia antimicrobiana como un problema de salud pública, que representa uno de los mayores desafíos para el futuro. Por otro lado, tomando en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, se debe fortalecer, dentro de la institución, la red de vigilancia antimicrobiana, establecer las tendencias en tiempo real, correlacionar la información con los datos de infecciones nosocomiales y analizar las medidas de control y consumo de antimicrobianos.

El estudio citoquímico que implica un aumento en la concentración de proteínas, glucosa disminuida, cuenta celular alterada así como el cultivo, Gram y determinación de antígenos capsulares son de importancia para orientar a establecer un estado patológico, determinando la probabilidad de un proceso infeccioso. Como un apoyo al diagnóstico, es importante considerar la historia clínica, signos y síntomas, considerado el cultivo como

estándar de oro para confirmar el agente etiológico causante de la infección, y poder así establecer un diagnóstico y terapia oportuna en beneficio de la salud del paciente.

## Conclusiones

- ❖ Los principales microorganismos aislados en muestras de líquido cefalorraquídeo son: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus hominis* resistentes a Oxacilina y Eritromicina, sensible a Vancomicina y Linezolid. *Enterococcus faecium* toma importancia ya que es un microorganismo que se encuentra en infecciones intrahospitalarias asociado a procedimientos como instalación de catéteres vasculares, urinarios y neuroquirúrgicos, presenta un aumento en la resistencia a Vancomicina, Penicilinas, Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas, sensible a Linezolid.
- ❖ La frecuencia en aislamientos por punción lumbar de agentes causales de meningitis bacteriana ha disminuido y se debe a la introducción de la vacuna para *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* de los grupo A, C y Y/W135 (Meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo) para los 23 serotipos, donde la vacunación permite prevenir brotes epidemiológicos.
- ❖ La prevalencia de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* - *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE positiva, continúan presentándose en pacientes con neurocirugía a los que se les colocó un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo, para lo cual es de importancia la revisión constante de estos dispositivos por colonización y de ser necesario retirarlos para un óptimo desempeño de los antibióticos y mejoramiento del paciente. *Stenotrophomonas maltophilia* es otro microorganismo que toma importancia en el número de aislamientos y perfil de susceptibilidad ya que ha aumentado el número de casos en infecciones intrahospitalarias lo cual dificulta el tratamiento antimicrobiano efectivo a esta bacteria.

- ❖ Las infecciones relacionadas a un sistema de derivación están en relación directa con la cantidad de días de estancia hospitalaria sobre todo en servicios de Neurocirugía, Terapia quirúrgica, Oncología, Hematología, UCIN y UTIP entre otros, ya que el riesgo de desarrollar una infección nosocomial aumenta considerablemente.

La importancia radica en la capacidad de conocer a los microorganismos etiológicos aislados de líquido cefalorraquídeo más frecuentes que originan neuroinfección en los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como su susceptibilidad antimicrobiana, para así dar un tratamiento empírico óptimo y disminuir la resistencia. La sociedad de enfermedades infecciosas de América (IDSA) recomienda que se obtenga información sobre las tasas de resistencia locales y que se realice una vigilancia continua, local, regional y nacional para controlar los cambios de la susceptibilidad y lograr la idoneidad de la terapia empírica

## Recomendaciones

Es importante reconocer el desarrollo de nuevos patrones de resistencia que las bacterias llevan a cabo por medio de los diferentes mecanismos de resistencia como son producción de enzimas, impermeabilidad de la membrana bacteriana externa, alteración de la ruta metabólica así que es necesario promover reportes de susceptibilidad correctos por parte del laboratorio para guiar el tratamiento del paciente, basándose en la actualización de información proporcionada por los lineamientos del comité de estándares internacionales CLSI respecto a los puntos de corte y antibióticos de uso para cada microorganismo ya que son de gran ayuda para la detección de cambios de susceptibilidad antimicrobiana como lo son cepas multiresistentes. Además de proporcionar datos en estudios epidemiológicos que promuevan la vigilancia de las infecciones. Cada hospital debe conocer ampliamente su epidemiología de las infecciones asociadas al cuidado de la salud ya que de esta forma se podrán desarrollar un plan de control, prevención y vigilancia, permitiendo una rápida detección de pacientes colonizados o infectados en áreas críticas de cuidados intensivos.

Reducir al máximo la estancia hospitalaria ya que existen factores intrínsecos como premadurez, edad, existencia de una patología de base y el estado inmunológico del paciente. Así como factores extrínsecos de los cuales se destacan la presencia de dispositivos invasivos como los son los sistemas de derivación internos o externos.

El control de infecciones por medio del retiro de catéteres en pacientes hospitalizados, diagnóstico y tratamiento eficaces, prevenir la transmisión aislando el agente patógeno y rompiendo la cadena de contagio son las medidas para prevenir la resistencia a los antimicrobianos.

## Doce pasos para prevenir la aparición de resistencia.

Por Dra. María Luisa Martín Peña. Hospital Universitario Son Espases. España.

La resistencia a los antibióticos se conoce desde hace casi 60 años, pero desde el año 2002 el porcentaje de bacterias resistentes ha ido aumentando a lo largo de estos años, por eso los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) elaboraron una campaña integrada a partir de las directrices conocidas y basadas en la evidencia para solucionar estos problemas en los centros sanitarios.

Esta campaña traza 12 pasos para prevenir la resistencia a los antimicrobianos con cuatro estrategias principales:

1. Prevenir la infección.
2. Diagnosticar y tratar con eficacia la infección.
3. Usar con sabiduría los antimicrobianos.
4. Prevenir el contagio.

Vacune	1	<b>Prevención de la infección</b>
Retire los catéteres	2	
Adapta el tratamiento al agente patógeno	3	<b>Diagnóstico y tratamiento eficaces</b>
Consulte a los expertos	4	
Controle el uso de antimicrobianos	5	<b>Uso acertado de los antimicrobianos</b>
Usa datos locales	6	
Trate la infección, no la contaminación	7	
Trate la infección, no la colonización	8	
Sepa rechazar la Vancomicina	9	
Deje de tratar si hay cura	10	
Aislé el agente patógeno	11	<b>Prevención de la transición</b>
Rompa la cadena de contagio	12	

### Prevención de la infección

#### *Vacune*

- Paso 1
- Administre la vacuna de la gripe y la vacuna antineumocócica a los pacientes de alto riesgo antes de dar de alta hospitalaria.
  - Vacune contra la gripe al personal sanitario.

#### *Retire los catéteres*

- Paso 2
- Use catéteres sólo cuando sean indispensables.
  - Use el catéter correcto.
  - Ponga en práctica los protocolos de inserción y cuidado del catéter.
  - Retire los catéteres cuando no sean indispensables

---

**Diagnóstico y tratamiento eficaces**

*Adapte el tratamiento al agente patógeno*

- Paso 3
- Haga cultivos de las muestras del paciente.
  - Haga el tratamiento empírico en base a los agentes patógenos probables y según los datos de sensibilidad local.
  - Modifique el tratamiento definitivo según los agentes patógenos conocidos y los resultados de sensibilidad.

*Consulte a los expertos*

- Paso 4
- Consulte a los expertos en enfermedades infecciosas en los pacientes con infecciones graves.
- 

**Uso acertado de los antimicrobianos**

*Controle el uso de los antimicrobianos*

- Paso 5
- Participe en actividades locales para mejorar el uso de antimicrobianos.

*Use datos locales*

- Paso 6
- Conozca las sensibilidades antibacterianas locales.
  - Conozca su población de pacientes.

*Trate la infección, no la contaminación*

- Paso 7
- Use una antisepsia apropiada para los cultivos.
  - Cultive la sangre, no la piel ni la punta del catéter.
  - Utilice métodos apropiados para obtener y preparar las muestras.

*Trate la infección, no la colonización*

- Paso 8
- Trate la neumonía, no el aspirado traqueal.
  - Trate la bacteriemia, no la punta del catéter.
  - Trate la infección urinaria, no el sondaje permanente.

*Sepa rechazar la Vancomicina*

- Paso 9
- Trate la infección, no los contaminantes ni la colonización.
  - La fiebre en un paciente con catéter intravenoso no es una indicación para el uso rutinario de Vancomicina.

*Deje de tratar si la infección si hay cura*

- Paso 10
- Deje de tratar si se cura la infección.
  - Deje de tratar si los cultivos son negativos y la infección es poco probable.
  - Deje de tratar si no hay diagnóstico de infección.
- 

**Prevención de la transmisión**

*Aísle el agente patógeno*

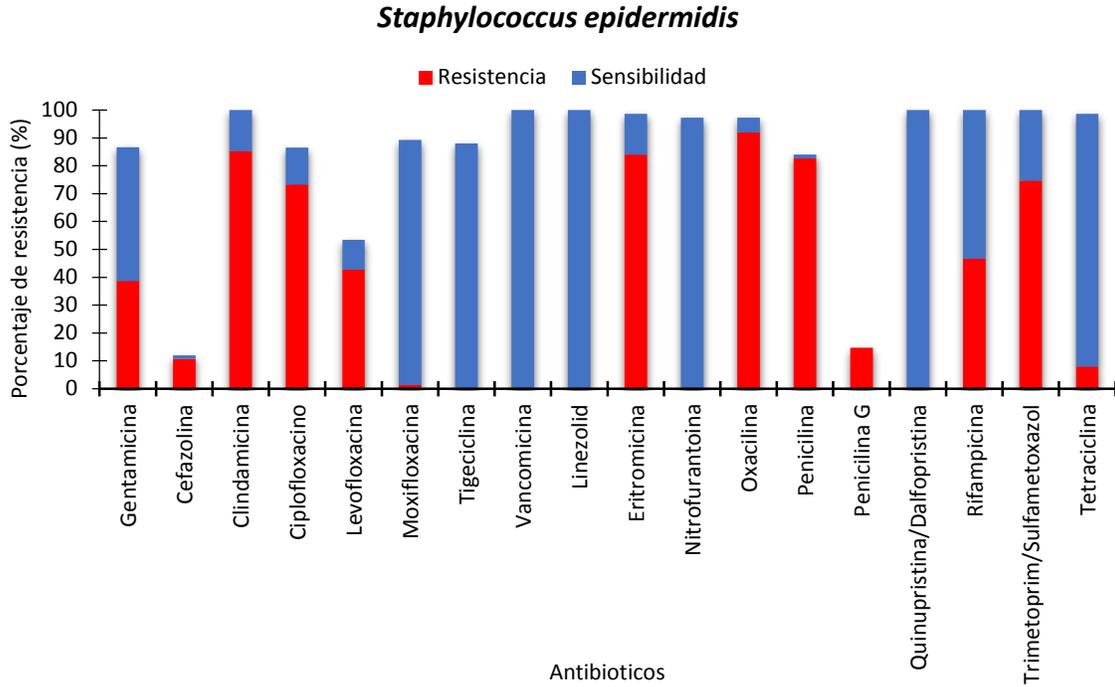
- Paso 11
- Tome las medidas de precaución establecidas.
  - Contenga los líquidos corporales infecciosos (tome las medidas de precaución recomendadas para el aislamiento de contactos, gotas o partículas aéreas).
  - En caso de duda, consulte a los especialistas en control de infecciones.

*Rompa la cadena de contagio*

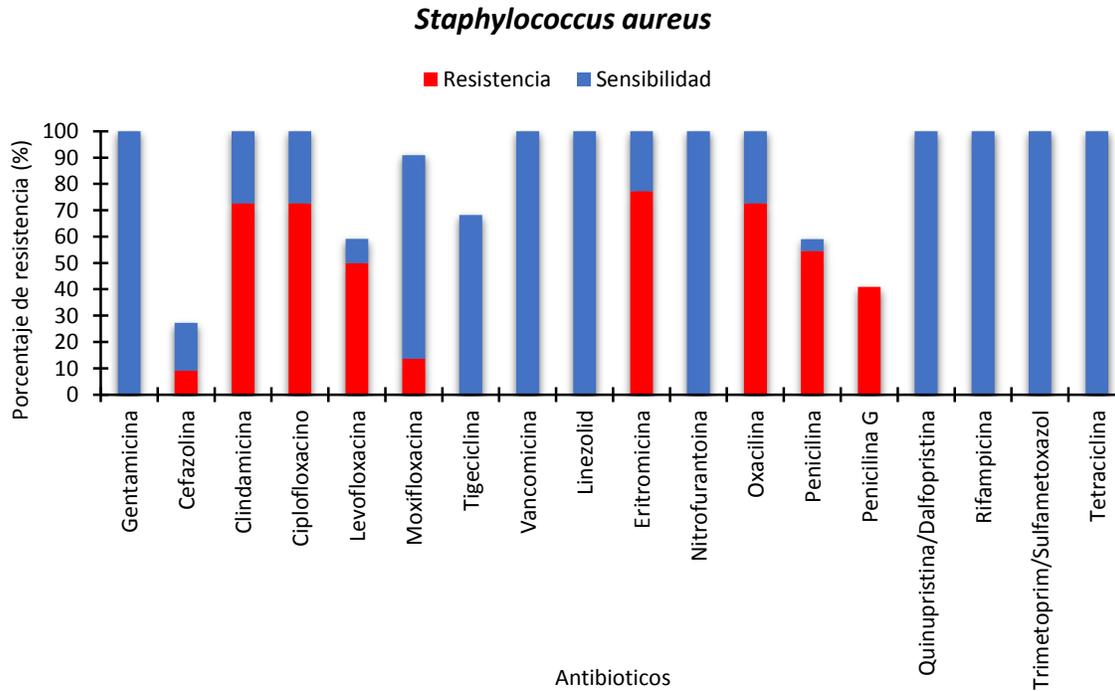
- Paso 12
- Quédese en casa cuando esté enfermo.
  - Mantenga las manos limpias.
-

## Graficas

### Susceptibilidad antimicrobiana

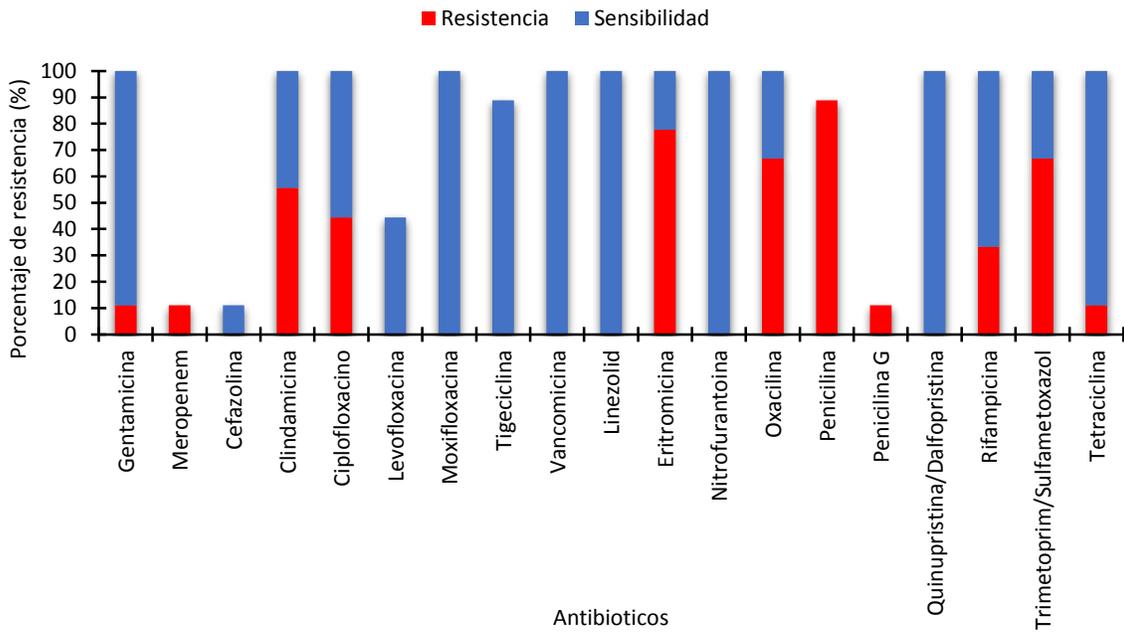


**Grafico 10.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Staphylococcus epidermidis*.

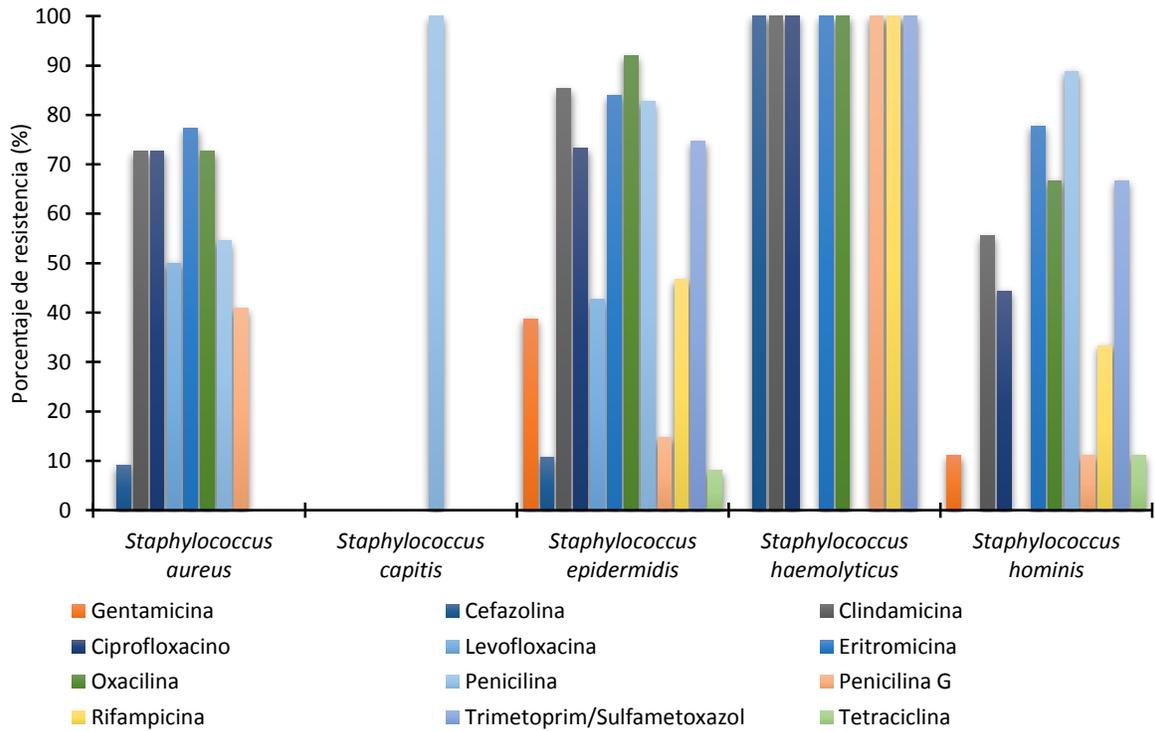


**Grafico 11.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Staphylococcus aureus*.

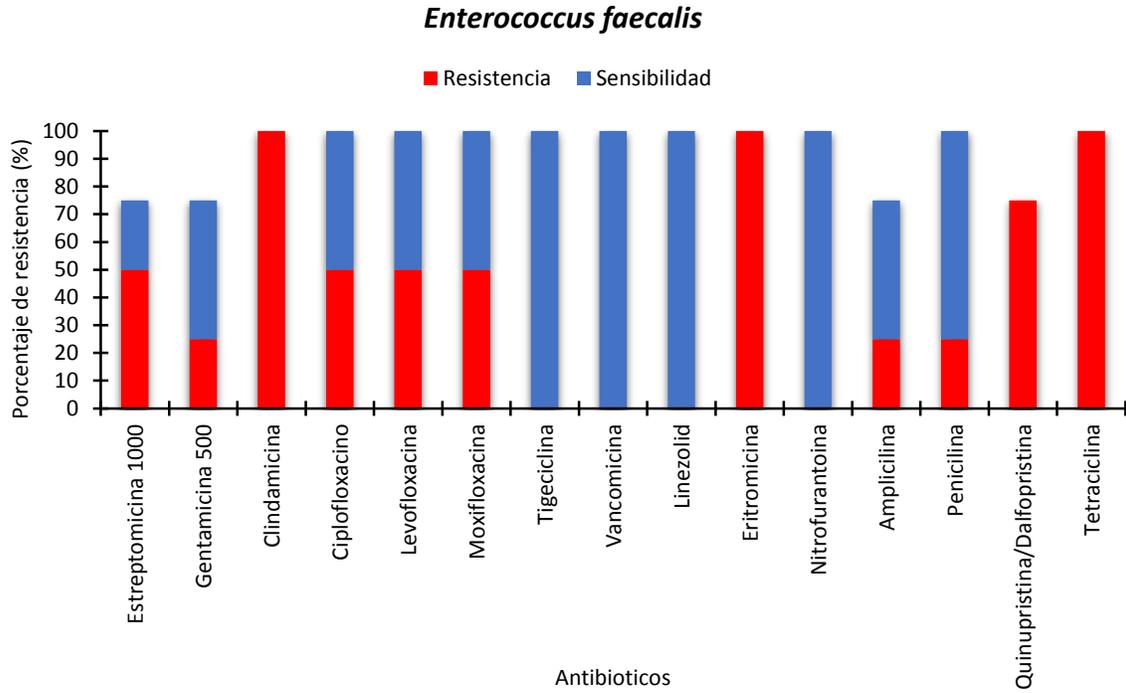
**Staphylococcus hominis**



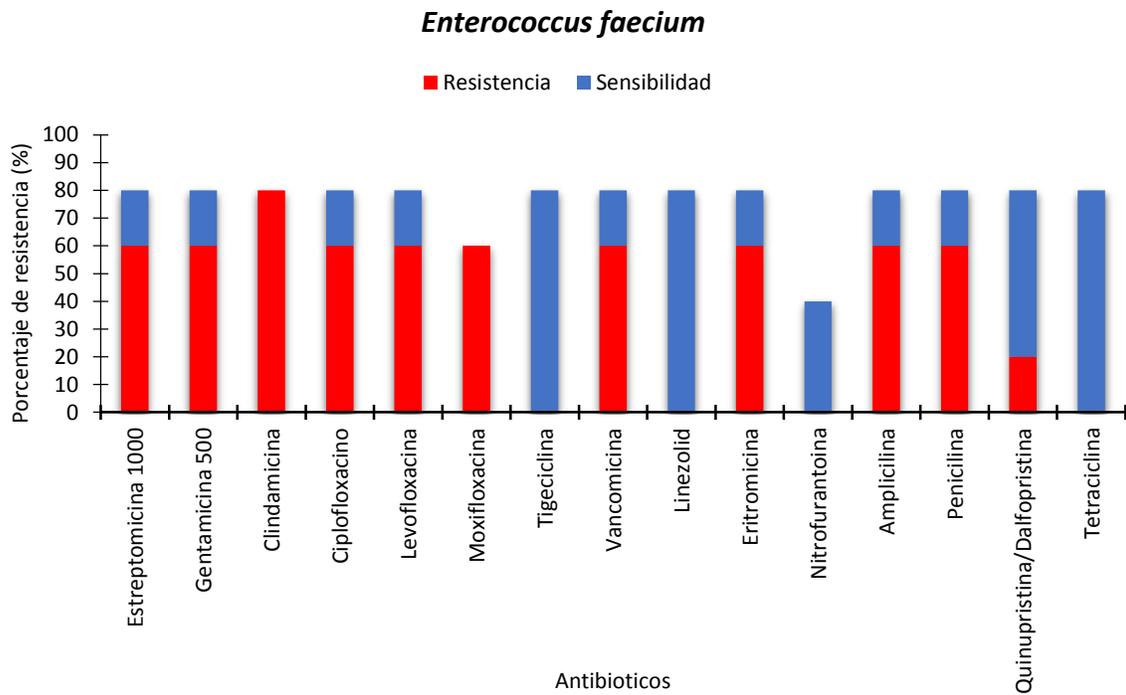
**Grafico 12.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Staphylococcus hominis*.



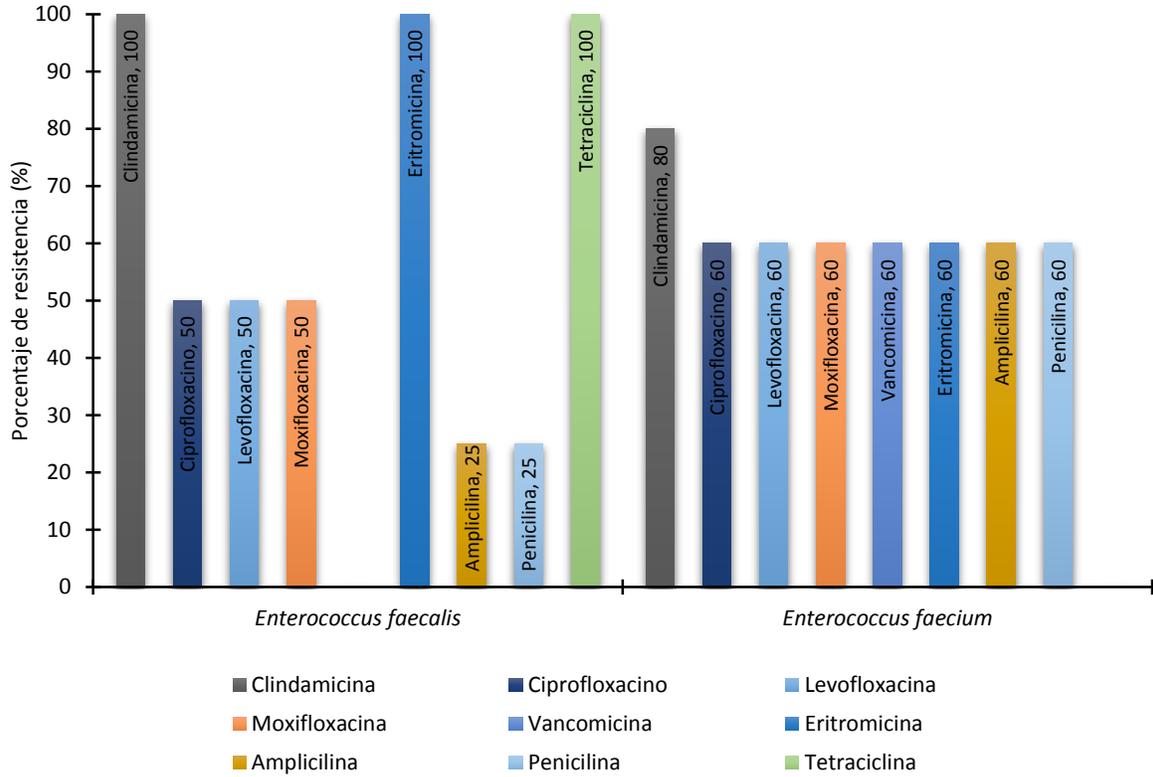
**Grafico 13.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero *Staphylococcus*.



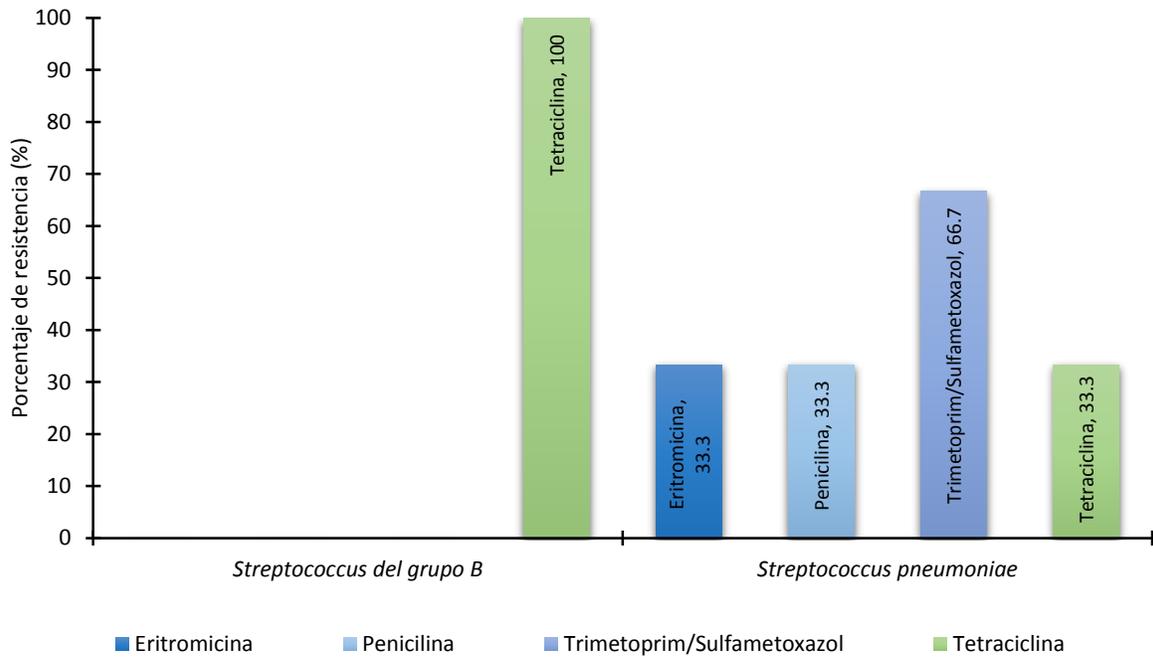
**Grafico 14.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Enterococcus faecalis*.



**Grafico 15.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Enterococcus faecium*.

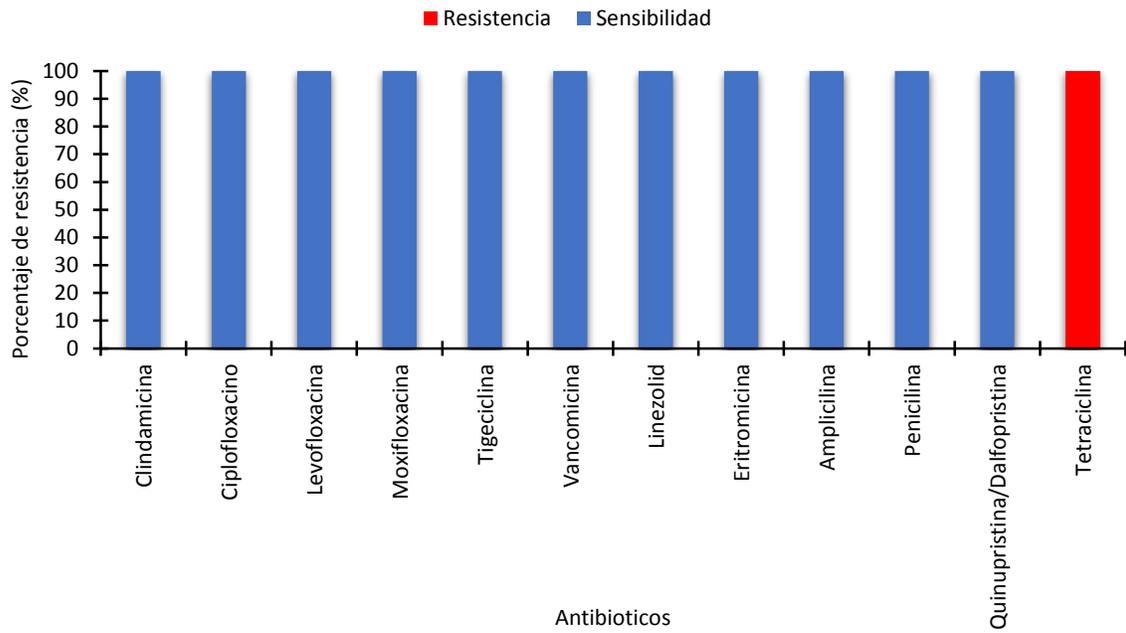


**Grafico 16.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies de *Enterococcus* spp.



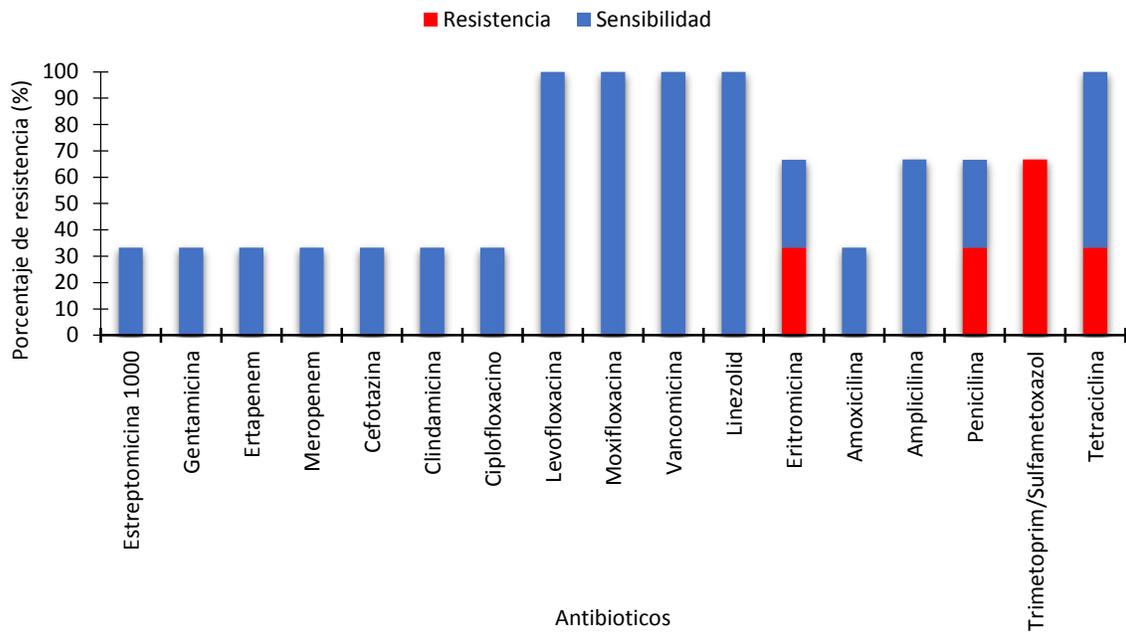
**Grafico 17.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero *Streptococcus*.

***Streptococcus* β-hemolitico grupo B**

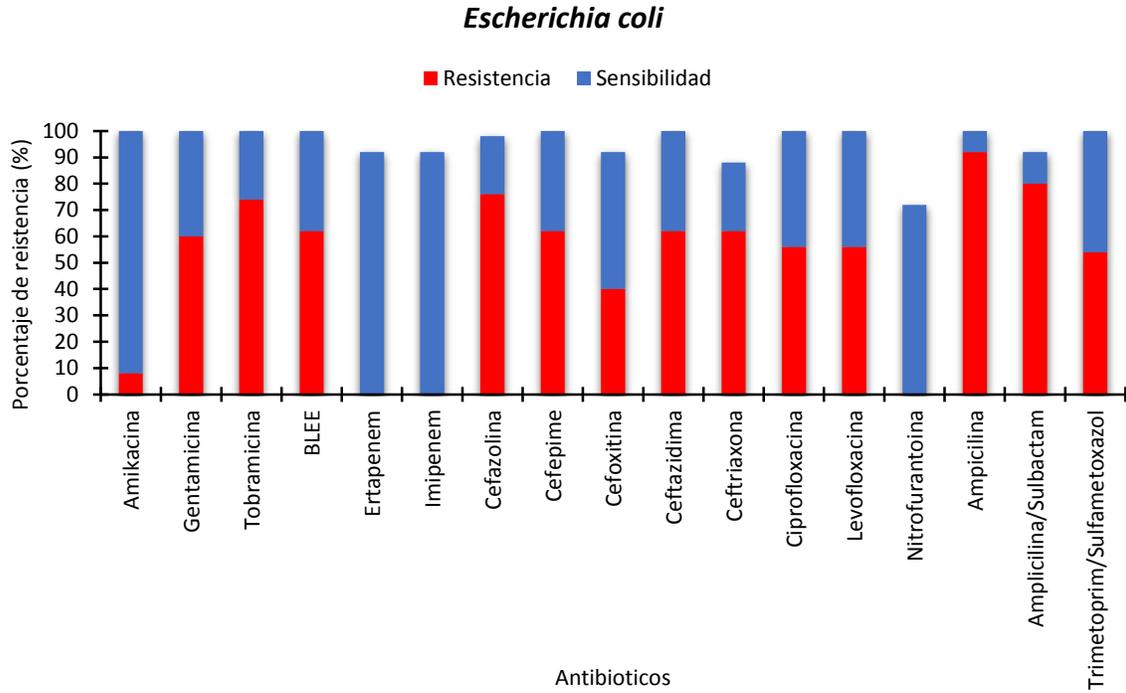


**Grafico 18.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Streptococcus* grupo B.

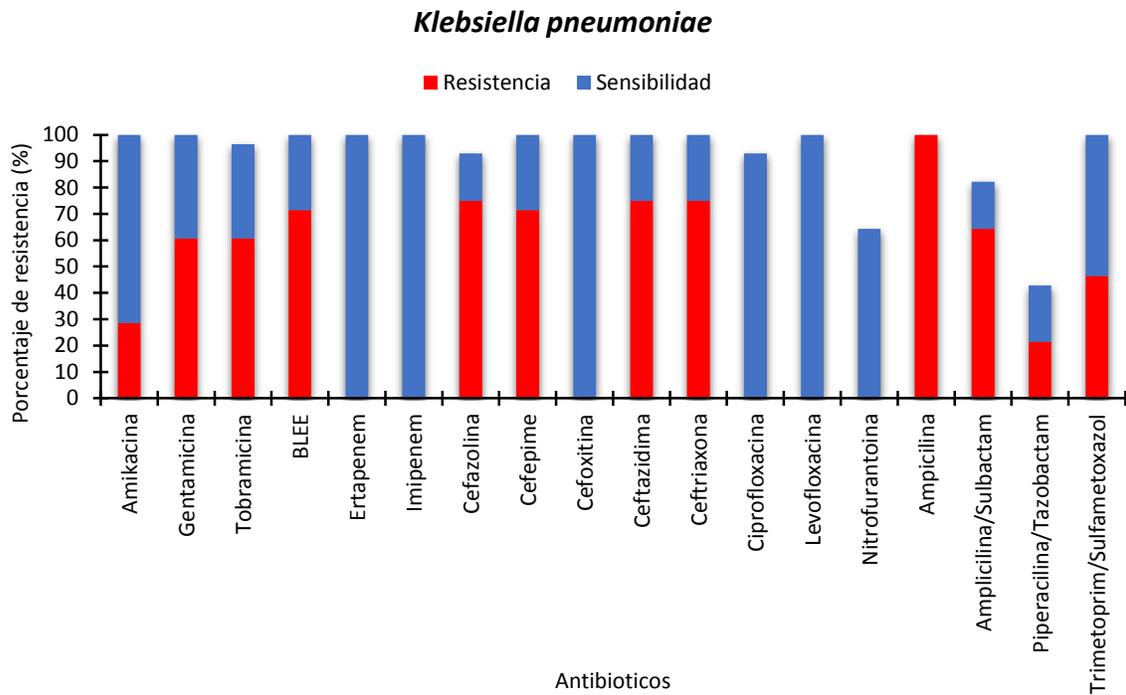
***Streptococcus pneumoniae***



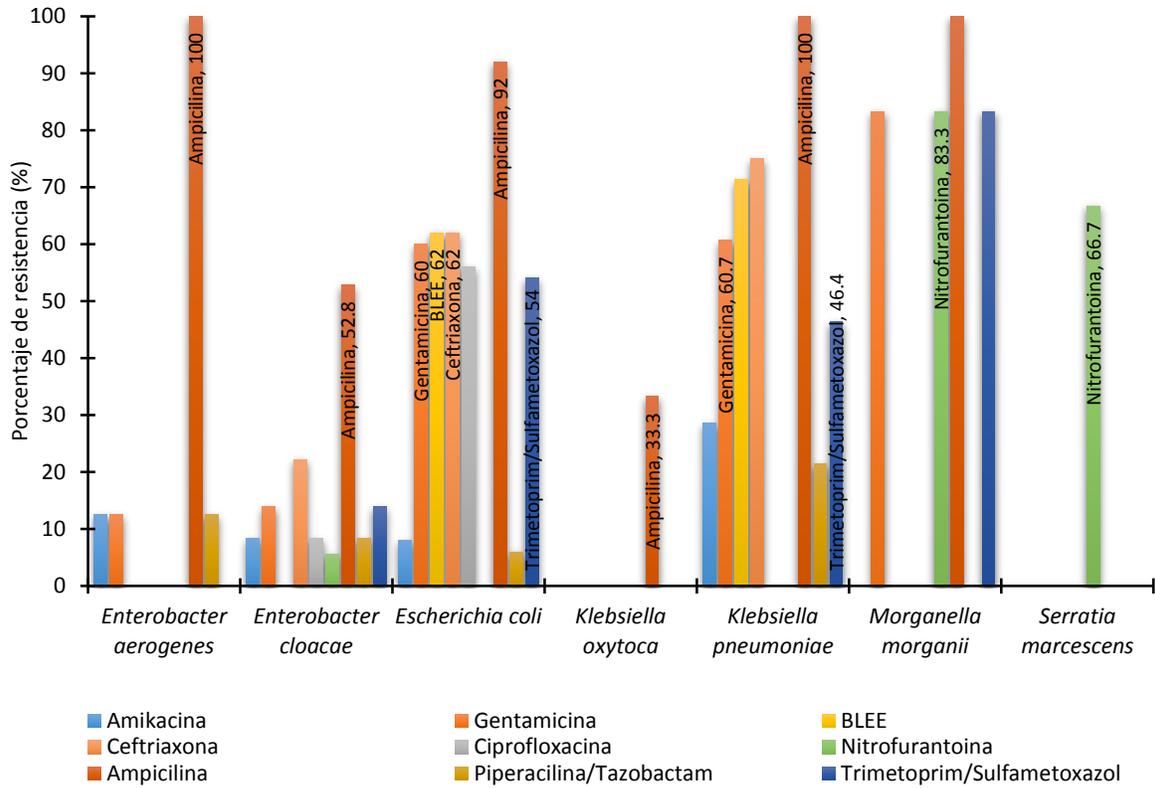
**Grafico 19.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Streptococcus pneumoniae*.



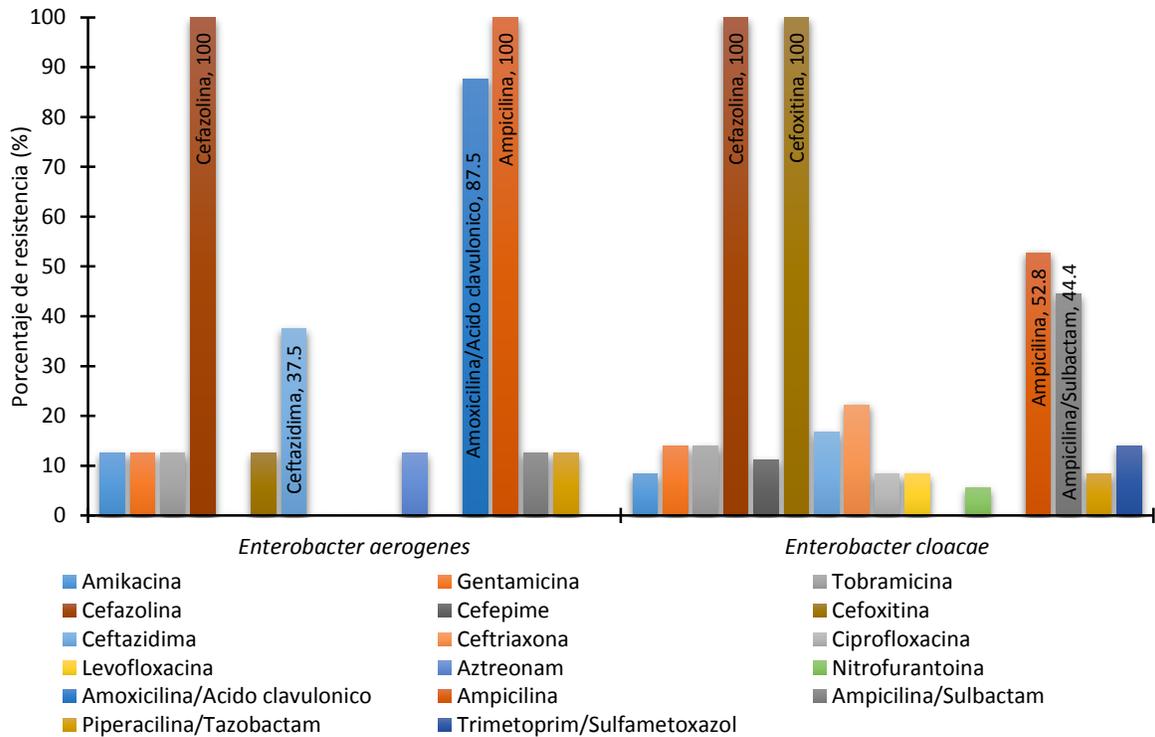
**Grafico 20.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Escherichia coli*.



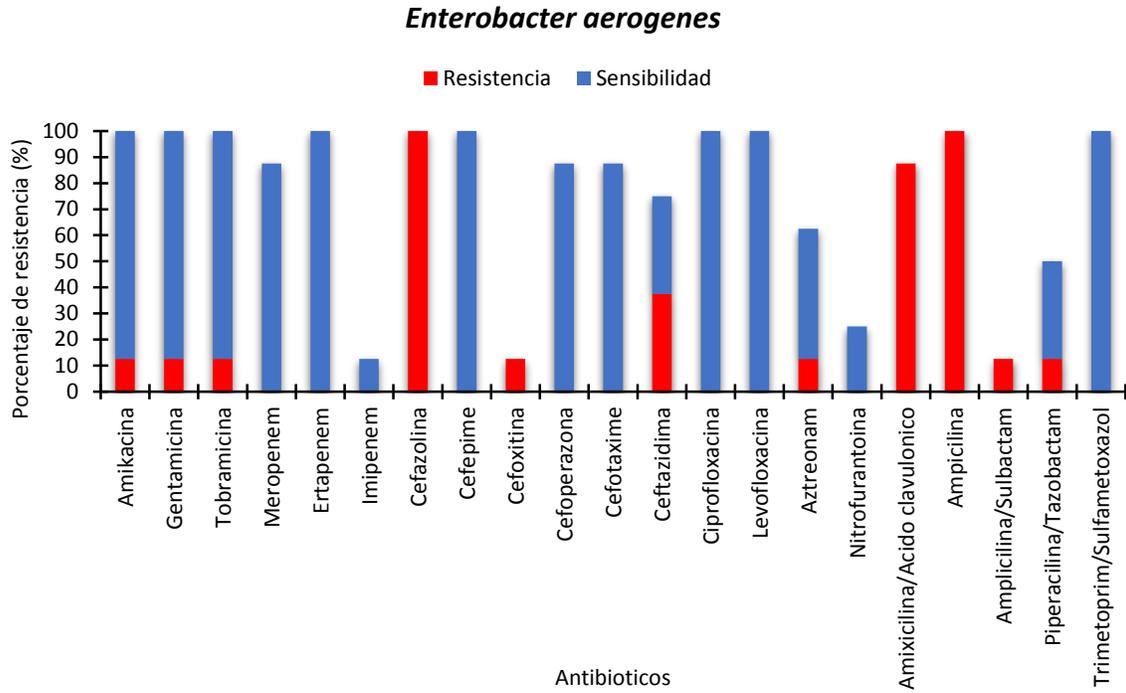
**Grafico 21.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Klebsiella pneumoniae*.



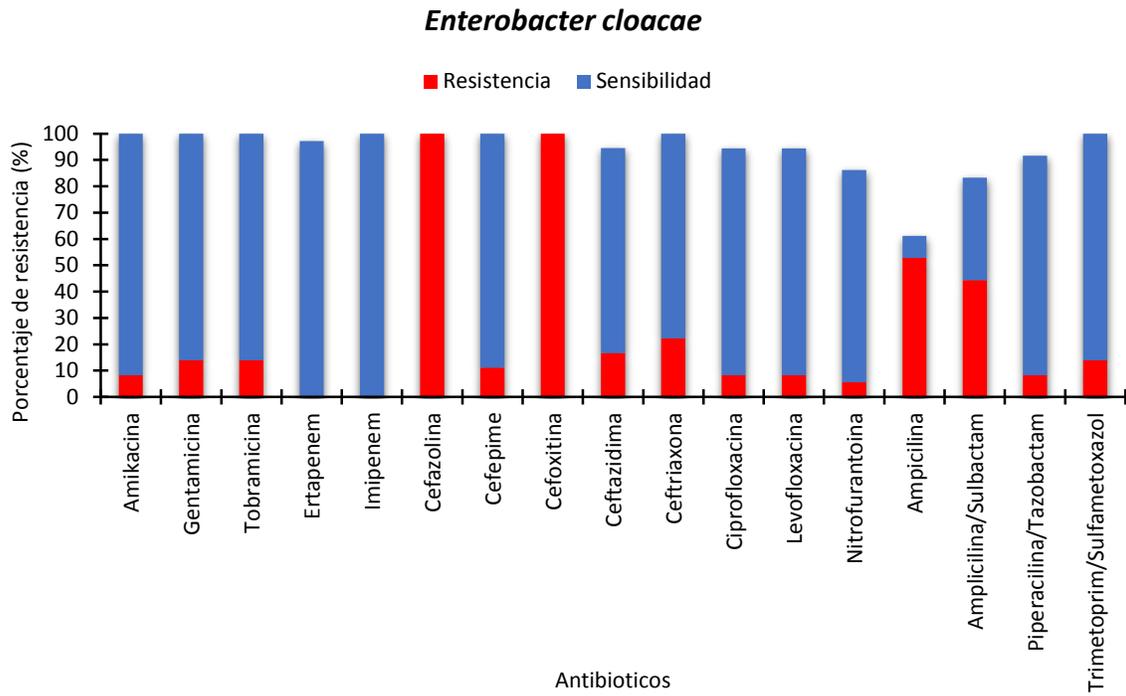
**Grafico 22.** Relación en resistencia antimicrobiana de microorganismos Gram negativos.



**Grafico 23.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del genero *Enterobacter*.

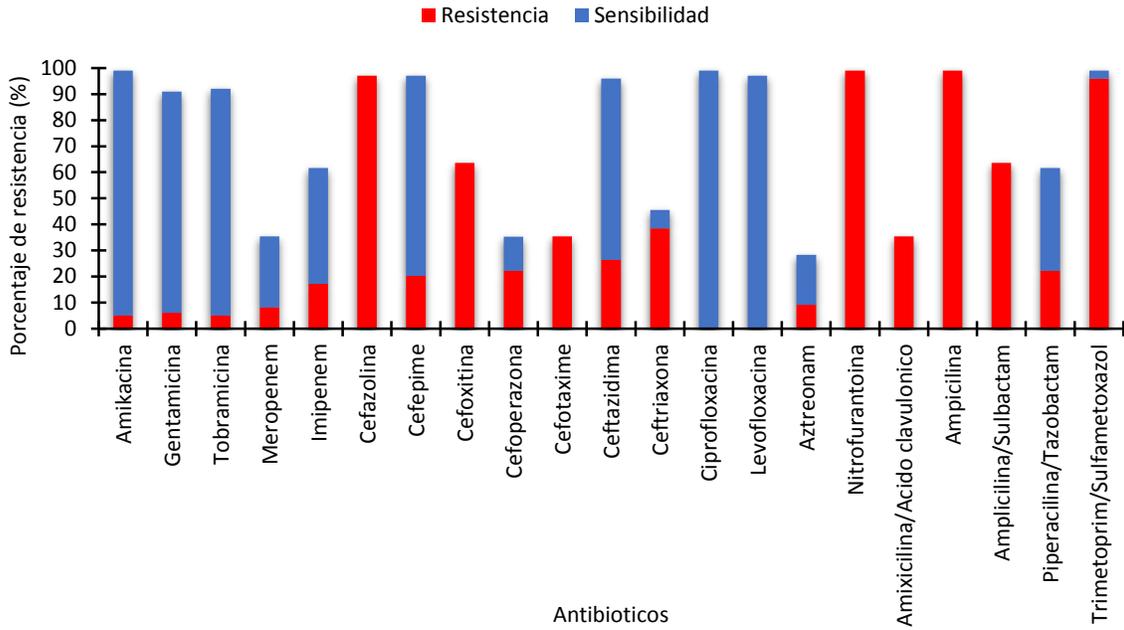


**Grafico 24.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Enterobacter aerogenes*.

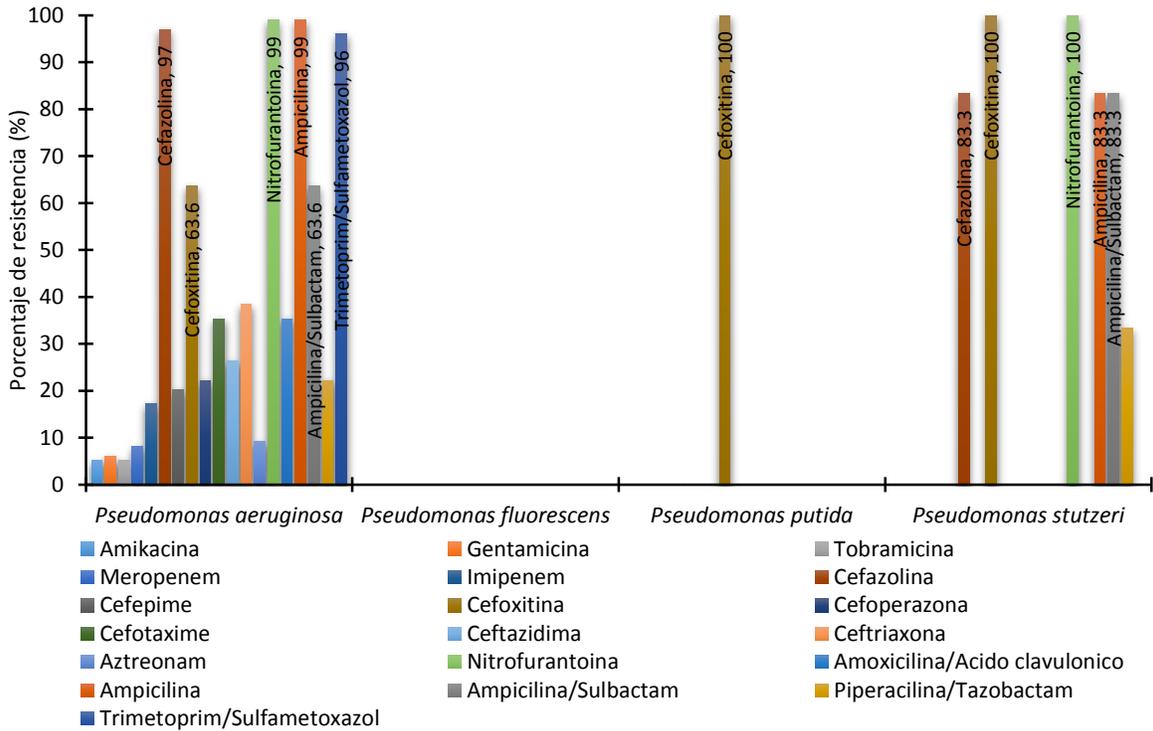


**Grafico 25.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Enterobacter cloacae*.

***Pseudomonas aeruginosa***

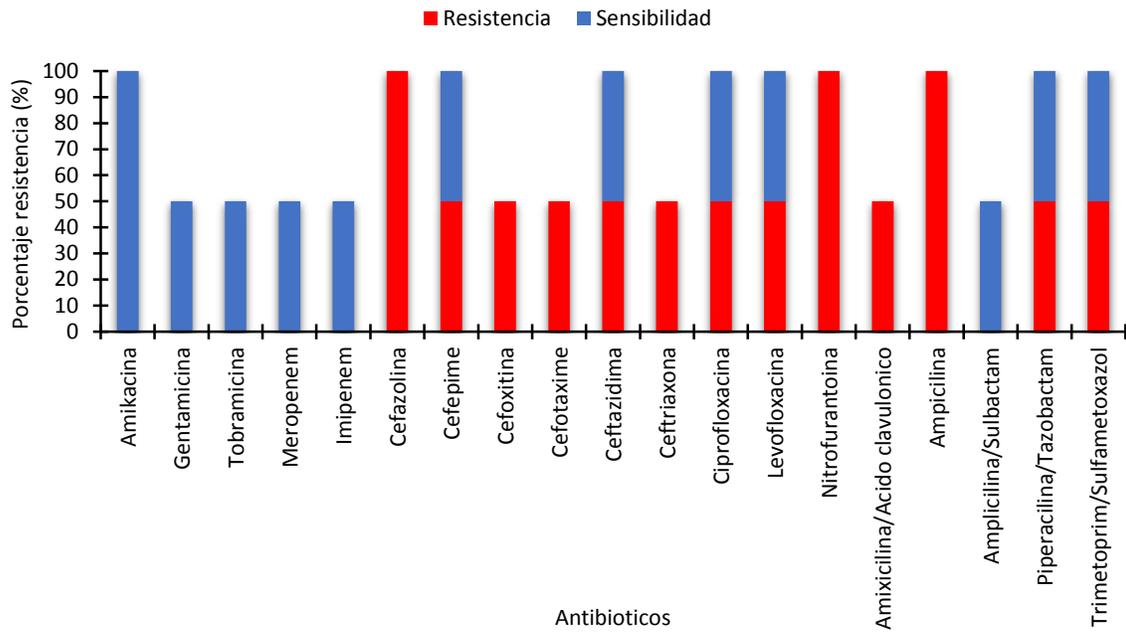


**Grafico 26.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Pseudomonas aeruginosa*



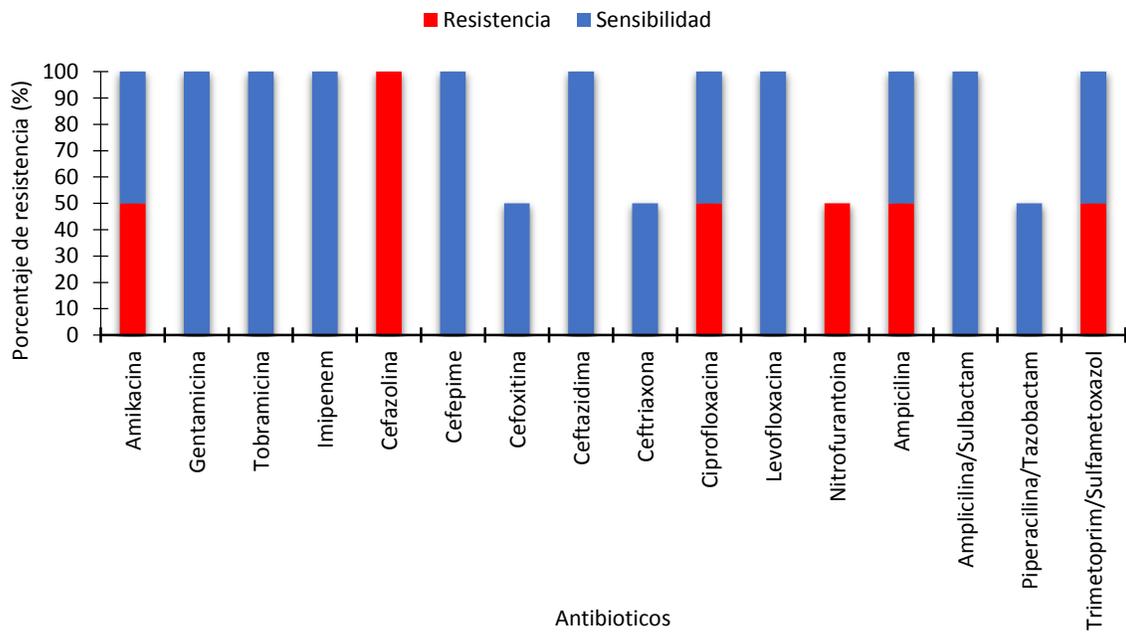
**Grafico 27.** Relación en resistencia antimicrobiana entre especies del género *Pseudomonas*.

***Acinetobacter baumannii***



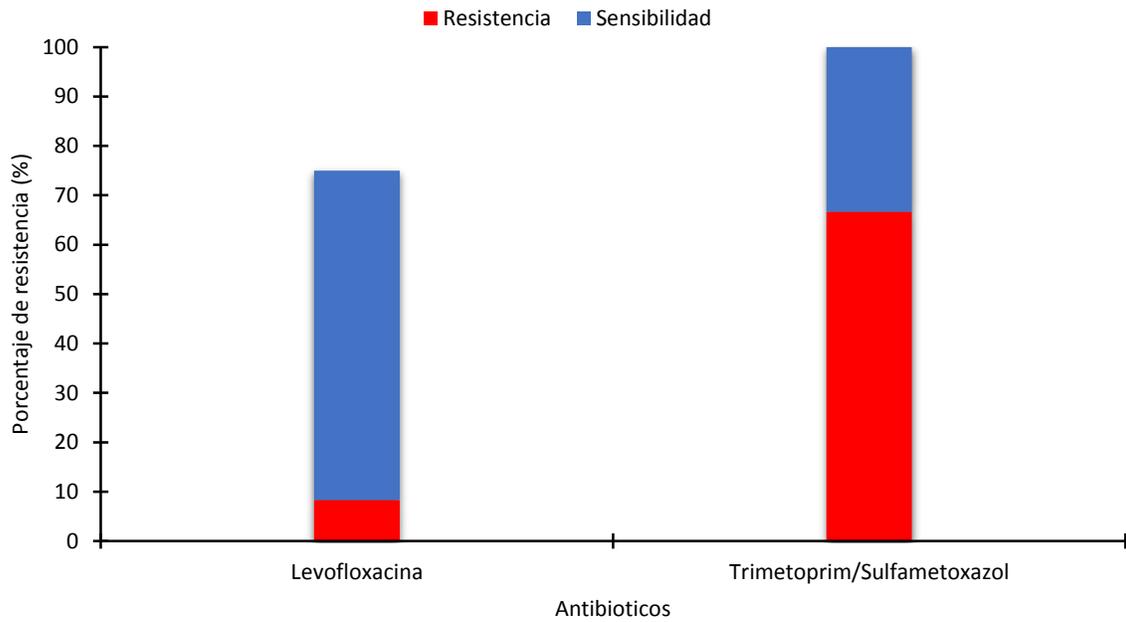
**Grafico 28.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Acinetobacter baumannii*.

***Sphingomonas paucimobilis***

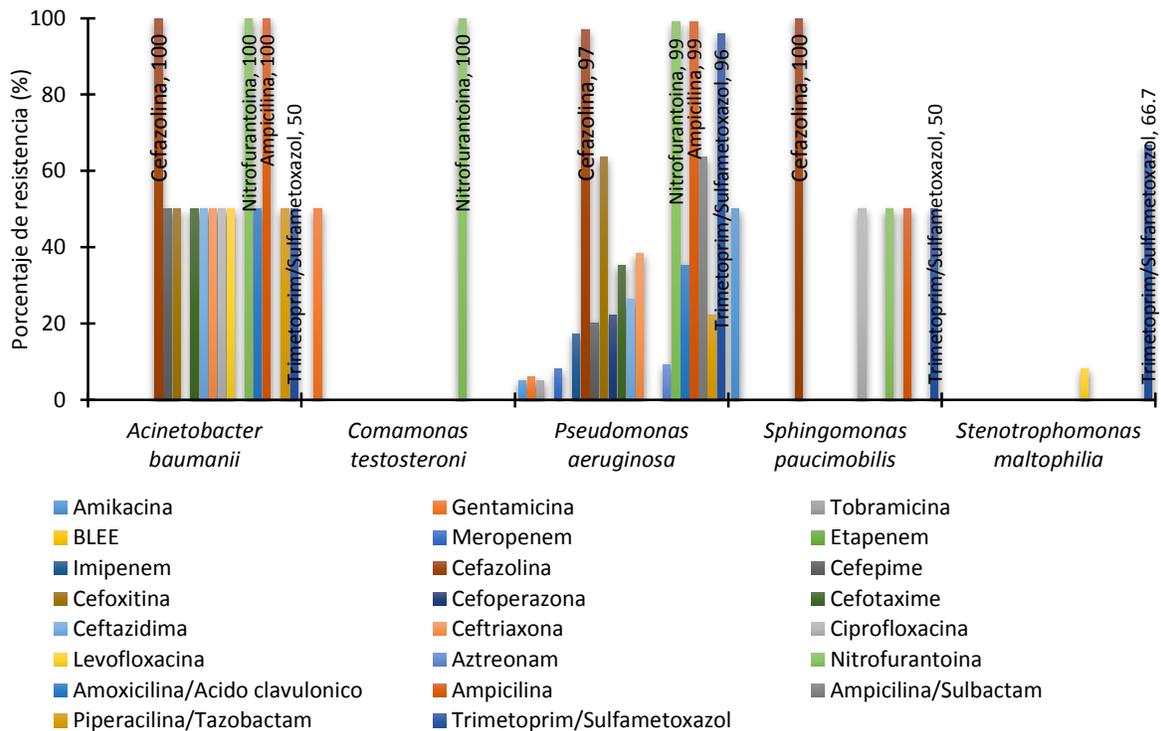


**Grafico 29.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Sphingomonas paucimobilis*.

**Stenotrophomonas maltophilia**



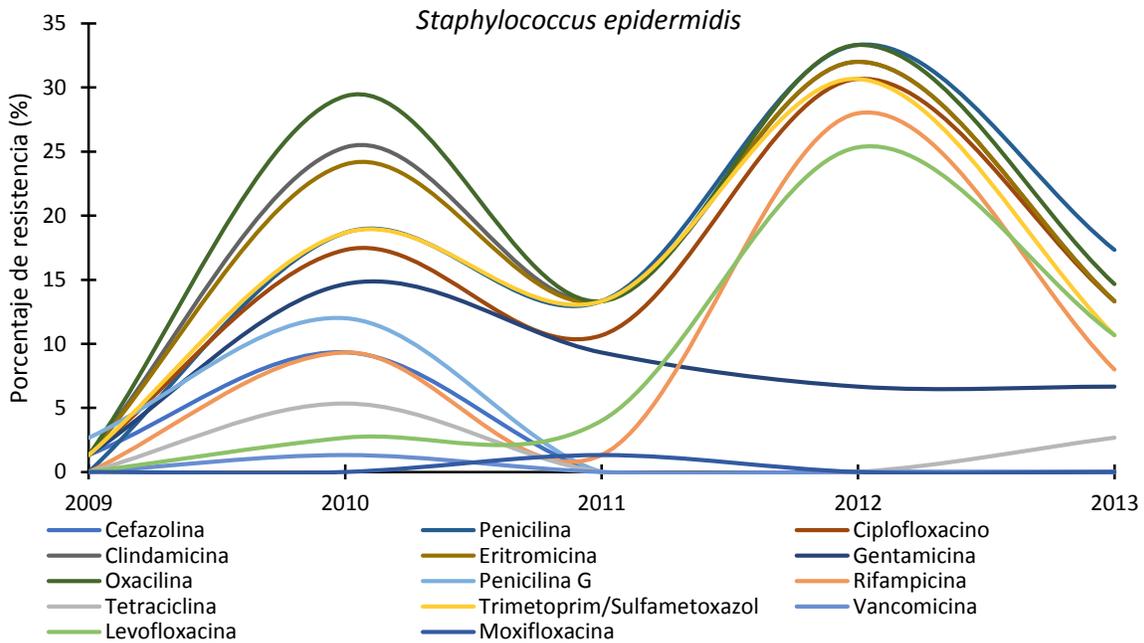
**Grafico 30.** Susceptibilidad antimicrobiana para *Stenotrophomonas maltophilia*.



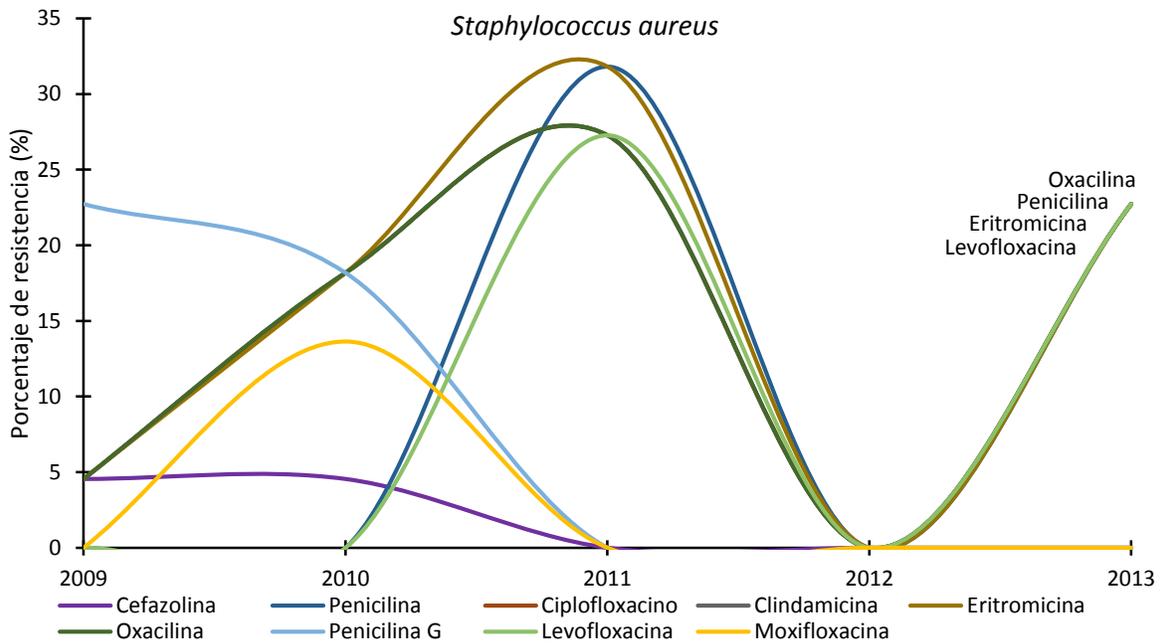
**Grafico 31.** Relación en resistencia antimicrobiana para “Bacilos No Fermentadores”.

Evolución de la resistencia antimicrobiana

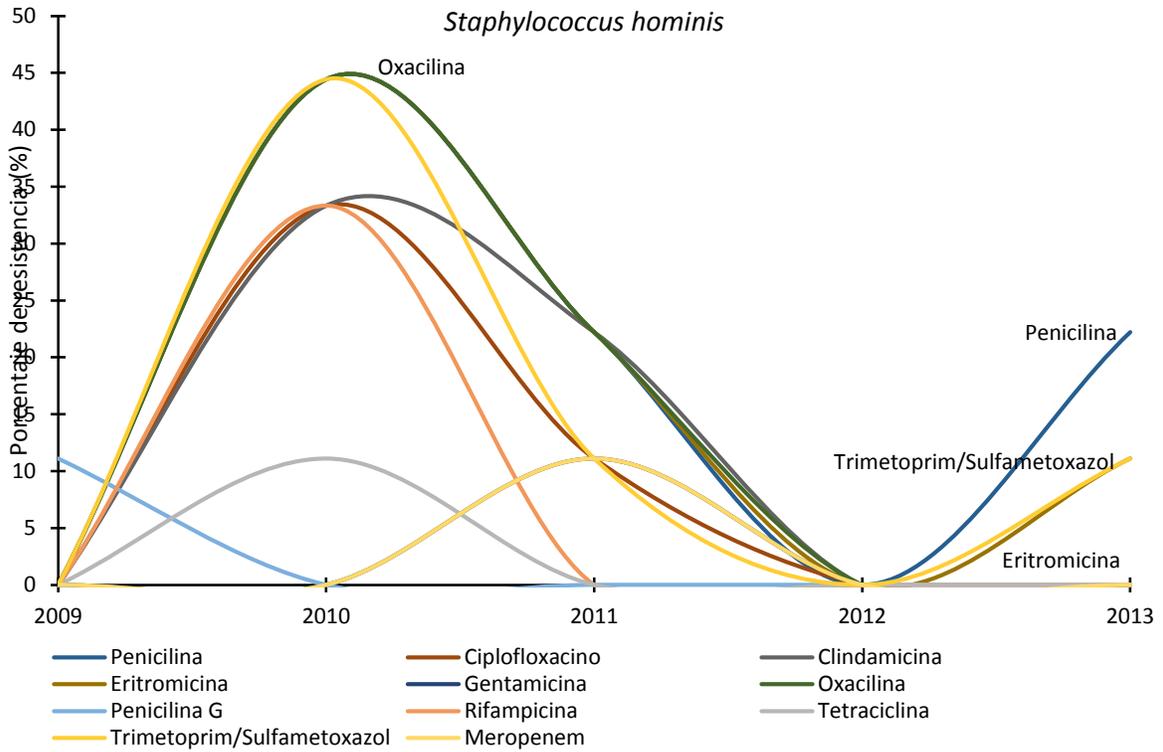
Evolución de la resistencia antimicrobiana para *Staphylococcus* spp.



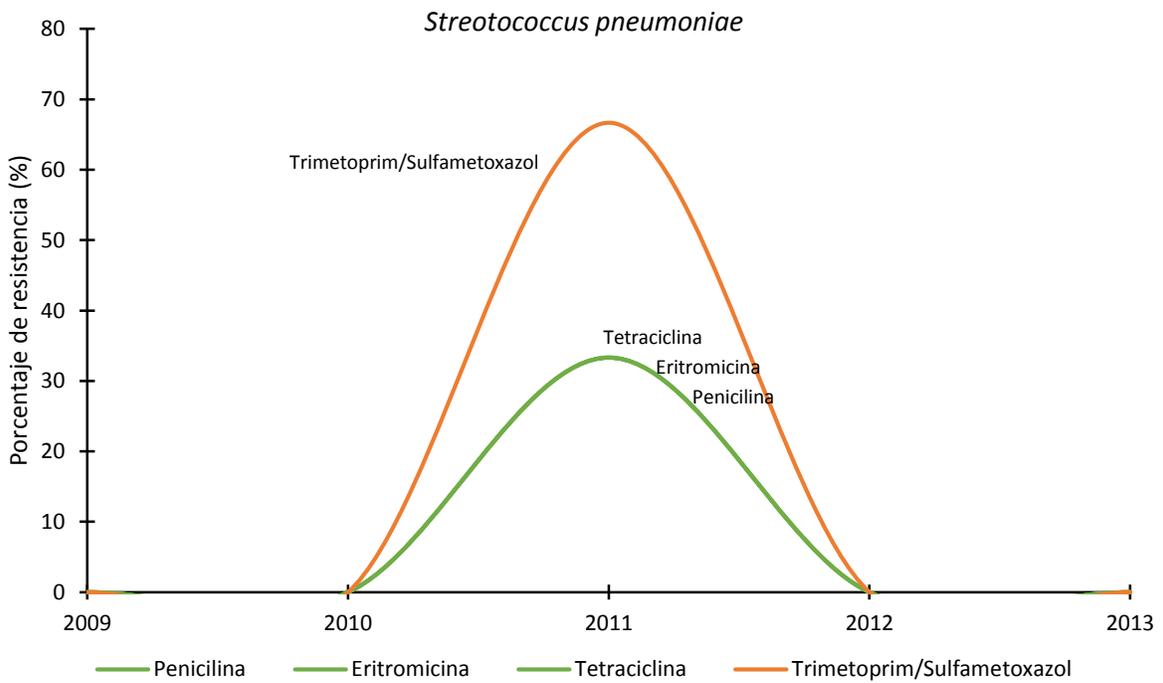
**Grafico 32.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus epidermidis*.



**Grafico 33.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus aureus*.

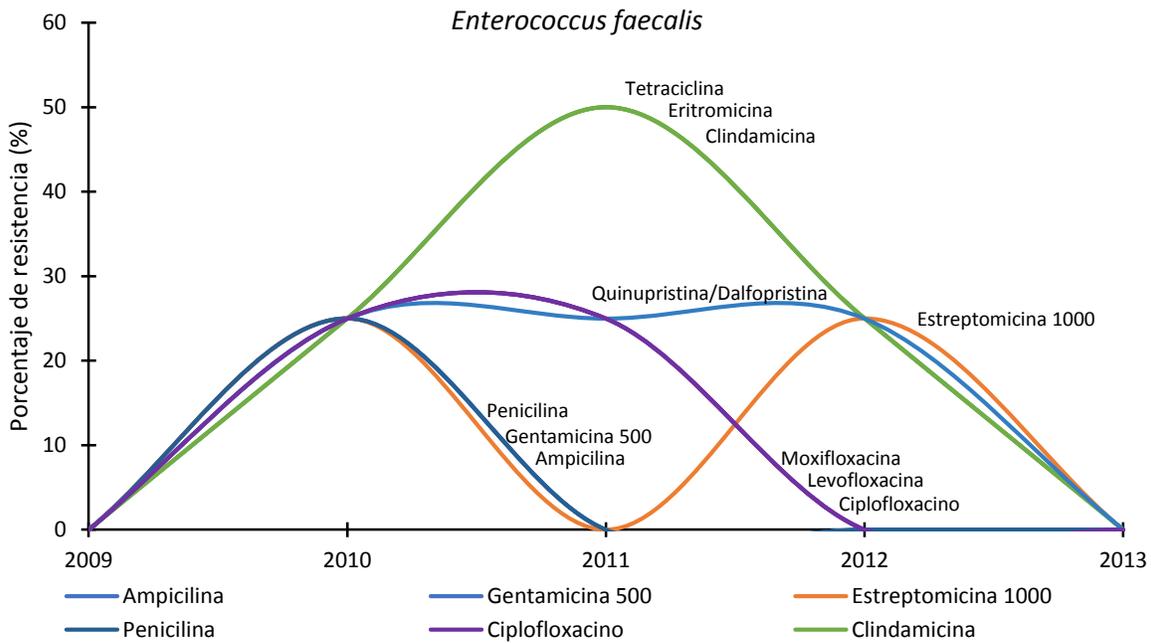


**Grafico 34.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Staphylococcus hominis*.

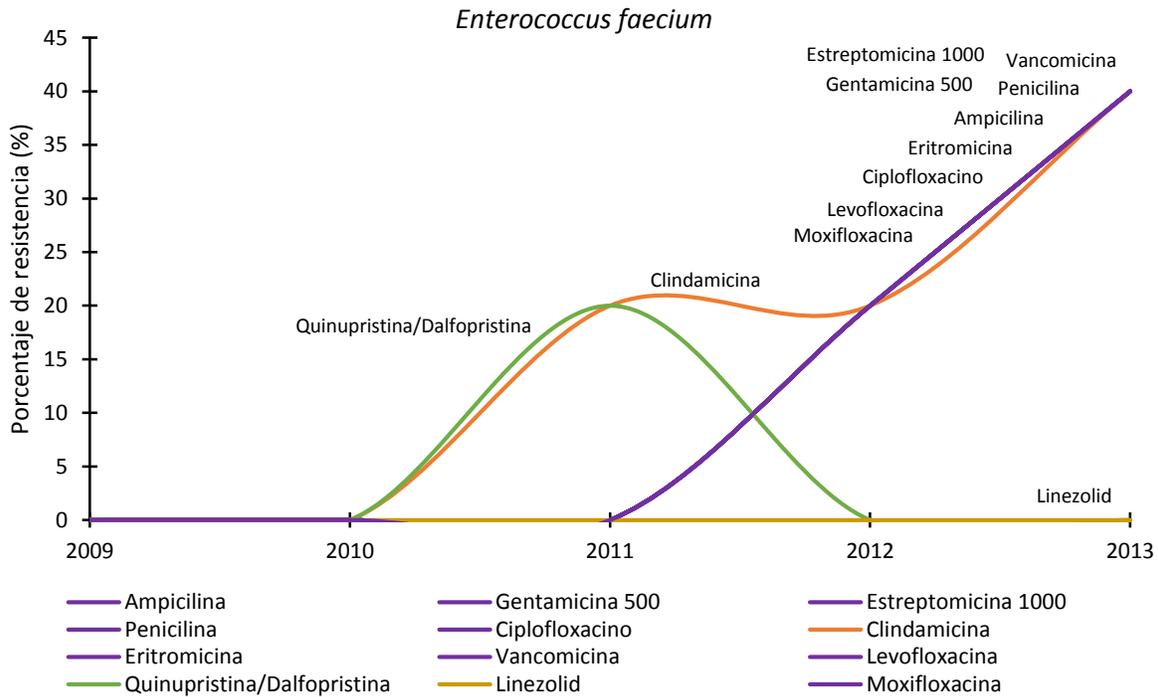


**Grafico 35.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Streptococcus pneumoniae*.

Evolución de la resistencia antimicrobiana para *Enterococcus* spp.

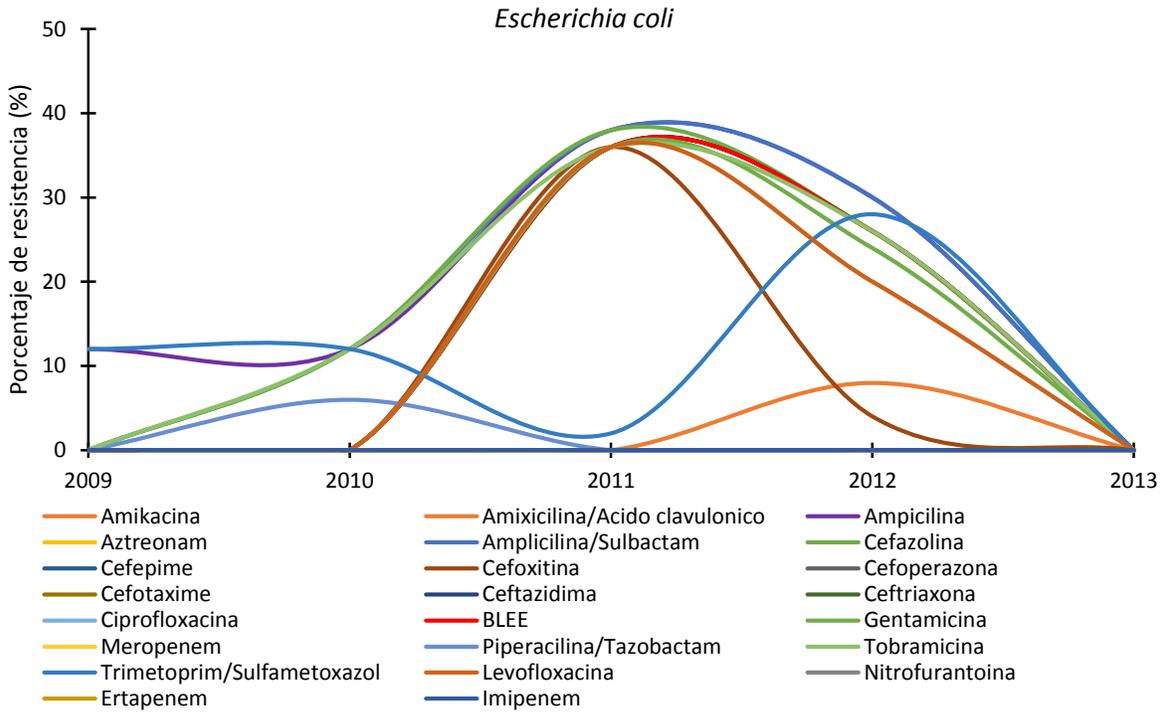


**Grafico 36.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterococcus faecalis*.

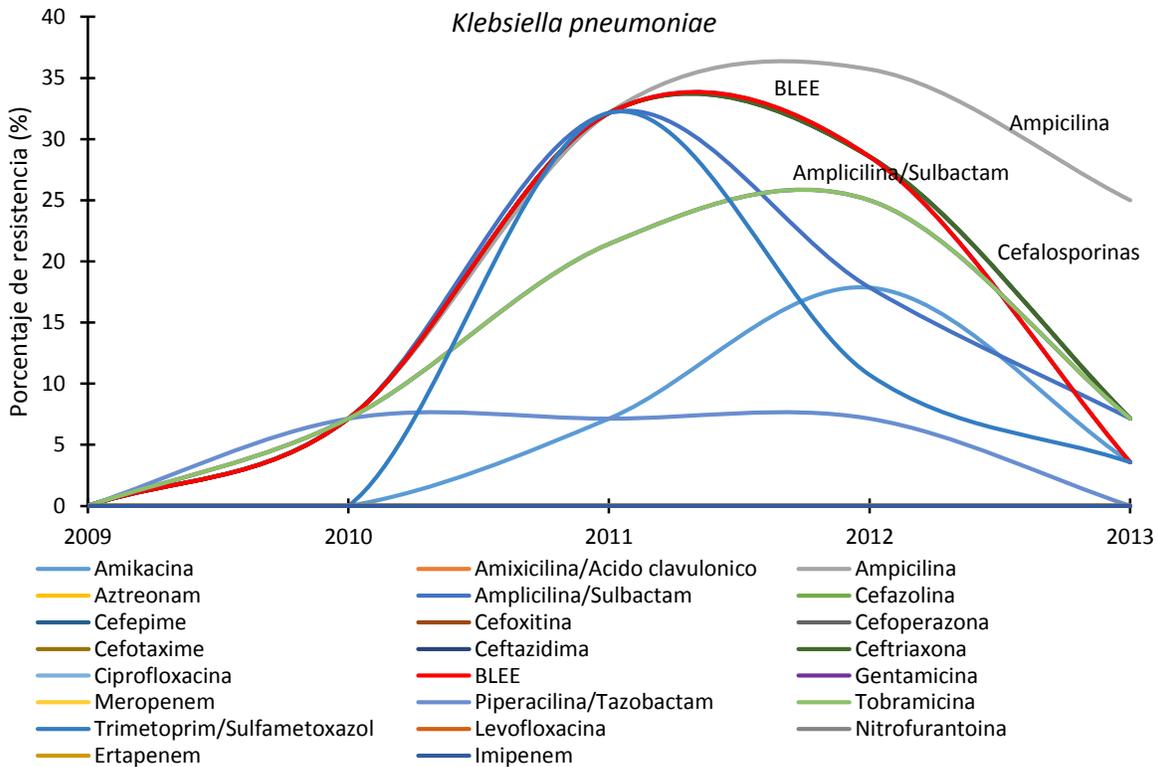


**Grafico 37.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterococcus faecium*.

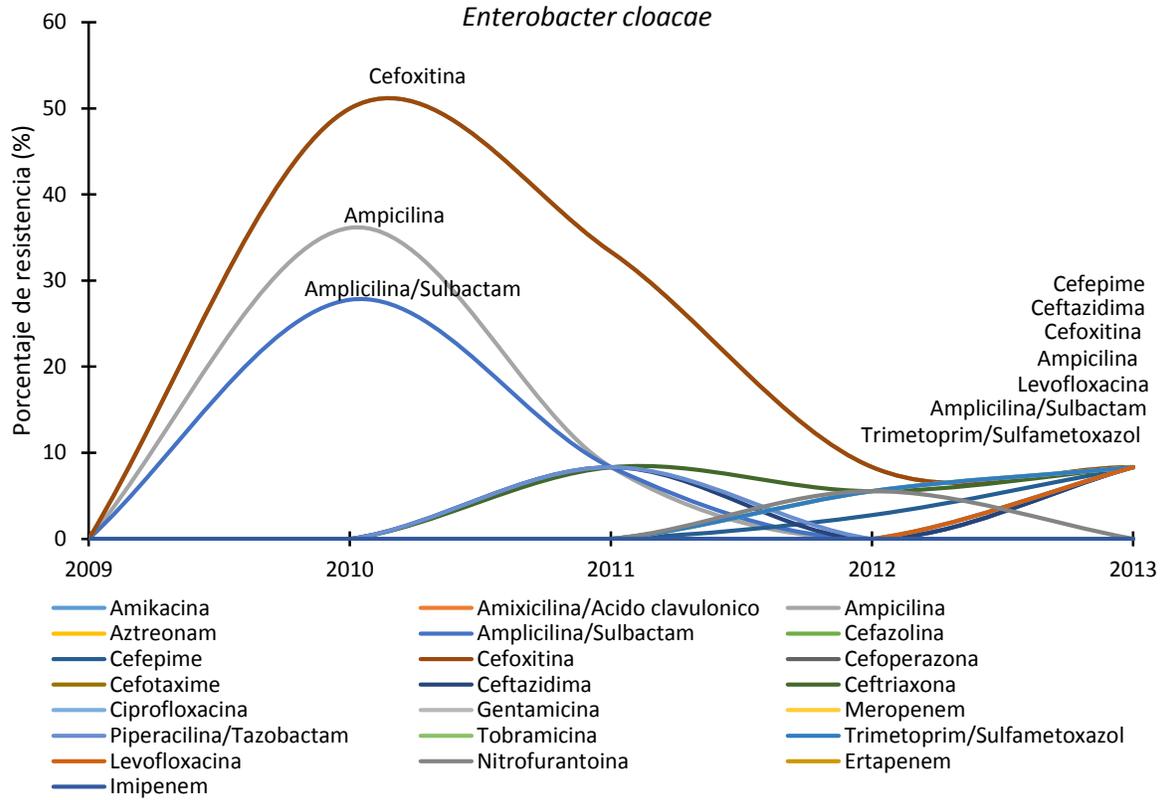
Evolución de la resistencia antimicrobiana para Enterobacterias.



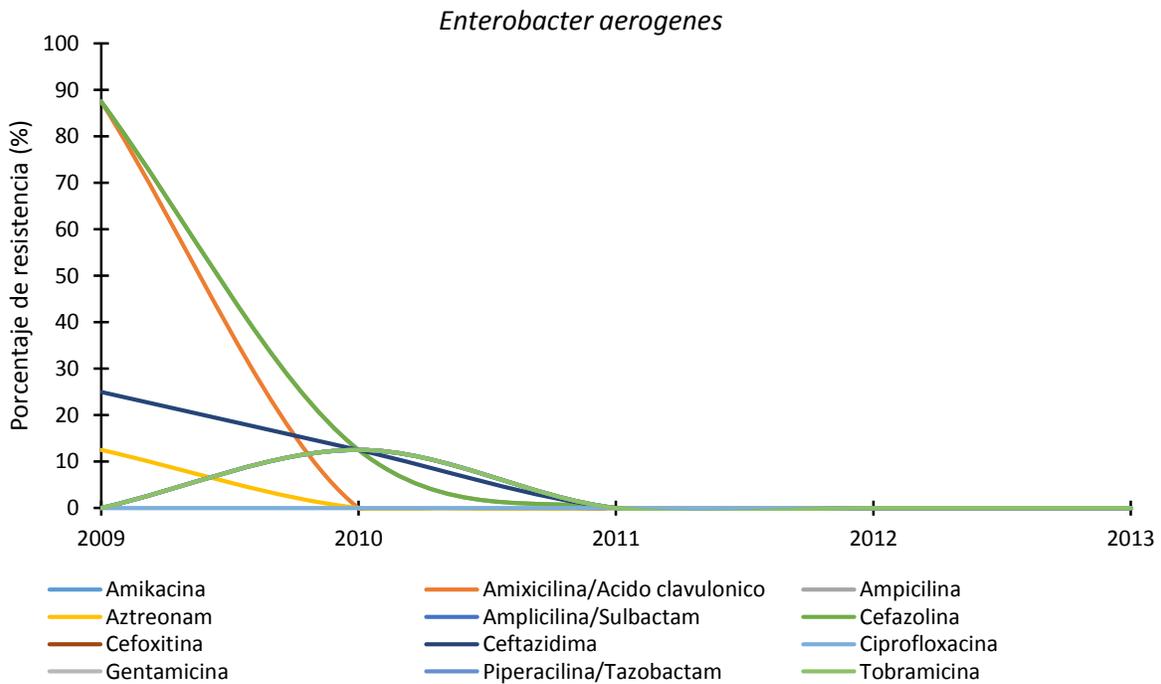
**Grafico 38.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Escherichia coli*.



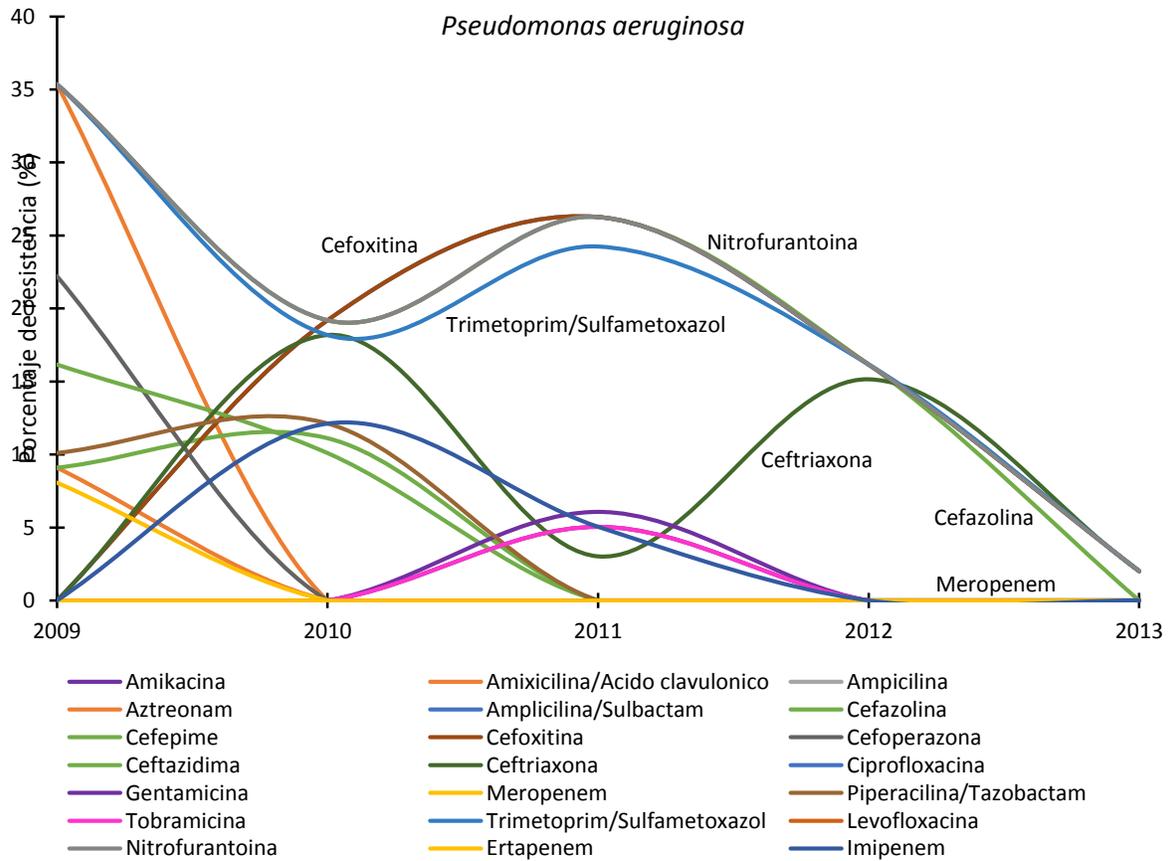
**Grafico 39.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Klebsiella pneumoniae*.



**Grafico 40.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterobacter cloacae*.



**Grafico 41.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Enterobacter aerogenes*.



**Grafico 42.** Evolución de la resistencia a antibióticos para *Pseudomonas aeruginosa*.

## Apéndices

### Apéndice A. Pruebas bioquímicas contenidas en la tarjeta de Gram Negativos

- ❖ Ala-Phe-Pro-Arilamidasa
- ❖ Adonitol
- ❖ L-Pirrolidolin-Arilamidasa
- ❖ L-Arabitól
- ❖ D-Celobiosa
- ❖  $\beta$ -Galactosidasa
- ❖ Producción de H<sub>2</sub>S
- ❖  $\beta$ -N-Acetil Glucosaminidasa
- ❖ Glutamil Arilamidasa pNA
- ❖ D-Glucosa
- ❖  $\gamma$ -Glutamyl-Transferasa
- ❖ Fermentación/Glucosa
- ❖  $\beta$ -Glucosidasa
- ❖ D-Maltosa
- ❖ D-Manitol
- ❖ D-Mañosa
- ❖  $\beta$ -Xilosidasa
- ❖  $\beta$ -Alanina arilmidasa pNA
- ❖ L-Prolina-Arilamidasa
- ❖ Lipasa
- ❖ Palatinosa
- ❖ Tirosina Arilamidasa
- ❖ Ureasa
- ❖ D-Sorbitol
- ❖ Sacarosa
- ❖ D-Tagatosa
- ❖ D-Trealosa
- ❖ Citrato (sodio)
- ❖ Malonato
- ❖ 5-Ceto-D-Gluconato
- ❖ Alcalinización de L-lactato
- ❖  $\alpha$ -Glucosidasa
- ❖ Alcalinización de Succinato
- ❖  $\beta$ -N-Acetil-Galactoaminidasa
- ❖  $\alpha$ -Galactosidasa
- ❖ Fosfatasa
- ❖ Glicina arilamidasa
- ❖ Ornitina Descarboxilasa
- ❖ Lisina Descarboxilasa
- ❖ Base Descarboxilasa
- ❖ Asimilación de L-Histidina
- ❖ Courmarato
- ❖  $\beta$ -Glucoronidasa
- ❖ Resistencia O/129 (comp.vibrio)
- ❖ Glu-Gly-Arg-Arilamidasa
- ❖ Asimilación de L-Malato
- ❖ Asimilación de L-Lactato

**Apéndice B.** Pruebas bioquímicas contenidas en la tarjeta de Gram Positivos

- ❖ D-Amigdalina
- ❖ Fosfatidilinositol fosfolipasa C
- ❖ D-xilosa
- ❖ Arginina Dihidrolasa 1
- ❖  $\beta$ -Galactosidasa
- ❖  $\alpha$ -Glucosidasa
- ❖ Ala-Fe-Pro Arilamidasa
- ❖ Ciclodextrina
- ❖ L-Aspartato Arilamidasa
- ❖  $\beta$ -Galactopiranosidasa
- ❖  $\alpha$ -Manosidasa
- ❖ Fosfatasa
- ❖ Leucina arilamidasa
- ❖ L-Prolina-Arilamidasa
- ❖  $\beta$ -Glucuronidasa
- ❖  $\alpha$ -Galactosidasa
- ❖ L-Pirrolidonil-arilamidasa
- ❖  $\beta$ -Glucuronidasa
- ❖ Alanina arilamidasa
- ❖ Tirosina arilamidasa
- ❖ D-Sorbitol
- ❖ Ureasa
- ❖ Resistencia a Polimixina B
- ❖ D-Galactosa
- ❖ D-ribosa
- ❖ Alcalinización de L-Lactato
- ❖ Lactosa
- ❖ N-Acetil-D-Glucosamina
- ❖ D-Maltosa
- ❖ Resistencia a Bacitracina
- ❖ Resistencia a Novobiocina
- ❖ Crecimiento en NaCl 6.5%
- ❖ D-Manitol
- ❖ D-Mañosa
- ❖ Metil-B-D-glucopiranosido
- ❖ Pululan
- ❖ D-Rafinosa
- ❖ Resistencia O/129 (comp.vibrio)
- ❖ Salicina
- ❖ Sacarosa
- ❖ D-Trealosa
- ❖ Arginina dihidrolasa 2
- ❖ Resistencia a optoquina

Vitek 2 XL, información sobre el producto, biomérieux impreso en EEUU, 2005

### Apéndice C. Antibióticos contenidos en la tarjeta de susceptibilidad.

Antibióticos contenidos en la tarjeta de susceptibilidad para Gram positivos.

Antibióticos contenidos en la tarjeta de susceptibilidad para Gram negativos.

Antibiótico	CIM $\mu\text{g/mL}$ (rango)
Ampicilina	$\leq 2 - \geq 32$
Benzilpenicilina	$\leq 0.12 - \geq 64$
Cefoxitina	N/P**
Ciprofloxacina	$\leq 0.5 - \geq 8$
Clindamicina	$\leq 0.25 - \geq 8$
Eritromicina	$\leq 0.25 - \geq 8$
Gentamicina	$\leq 0.5 - \geq 16$
Levofloxacino	$\leq 0.12 - \geq 8$
Linezolid	$\leq 0.5 - \geq 8$
Moxifloxacino	$\leq 0.25 - \geq 8$
Nitrofurantoina	$\leq 16 - \geq 512$
Oxacilina	$\leq 0.25 - \geq 4$
Quinupristin	$\leq 0.25 - \geq 16$
Rifampicina	$\leq 0.5 - \geq 32$
Estreptomicina	S/R***
Tetraciclina	$\leq 1 - \geq 16$
Tigeciclina	$\leq 0.12 - \geq 2$
SXT*	$\leq 10 - \geq 320$
Vancomicina	$\leq 0.5 - \geq 32$

\* Trimetropim/Sulfametoxazol

\*\* Negativo/Positivo

\*\*\*Sensible/Resistente

Antibiótico	CIM $\mu\text{g/mL}$ (rango)
Amikacina	$\leq 2 - \geq 64$
Ampicilina	$\leq 2 - \geq 32$
Ampicilina/Sulbactam	$\leq 1 - \geq 2$
Cefazolin	$\leq 4 - \geq 64$
Cefepime	$\leq 1 - \geq 64$
Cefoxitina	$\leq 4 - \geq 64$
Ceftazidima	$\leq 1 - \geq 64$
Ceftriaxona	$\leq 1 - \geq 64$
Ciprofloxacina	$\leq 0.25 - \geq 4$
Ertapenem	$\leq 0.5 - \geq 8$
Espectro BLEE	N/P***
Gentamicina	$\leq 1 - \geq 16$
Imipenem	$\leq 1 - \geq 16$
Levofloxacino	$\leq 0.12 - \geq 8$
Nitrofurantoina	$\leq 16 - \geq 512$
TZP*	$\leq 4 - \geq 128$
Tobramicina	$\leq 1 - \geq 16$
SXT**	$\leq 20 - \geq 320$

\*Piperacilina/Tazobactam

\*\*Trimetropim/Sulfametoxazol

\*\*\* Negativo/Positivo

## **Apéndice D.** Funcionamiento del equipo Vitek 2 XL

Sistema automatizado que funciona a partir de tarjetas que contienen pruebas bioquímicas miniaturizadas, útiles para la identificación microbiana a través de colorimetría, cinética disminución sustrato, se mide la actividad metabólica: acidificación, alcalinización hidrolisis y capacidad de crecimiento ante un determinado metabolito.

Una vez hecha el ajuste de la dilución bacteriana al 0.5 de MacFarland y verificada en el Densicheck (este aparato mide la turbidez por medio de un sistema de absorción) se hace un registro de cada cepa en un casete especial para procesar las muestras en el Vitek 2 XL, registrando cada código de las tarjetas de identificación y susceptibilidad bacterianas adecuadas a Gram negativos o Gram positivos en una consola satelital.

Se introducen las muestras en el equipo Vitek 2 XL donde se hace la lectura de los códigos registrados en el casete, realizando los siguientes procesos: Dilución del inóculo a una concentración normalizada en solución salina al 0.45% para rehidratar tanto los micro pozos de pruebas bioquímicas como los de antimicrobianos, a continuación la tarjeta se inoculan se sella y se coloca en el incubador/lector Vitek 2 XL. Lectura óptica se hace cada 15 minutos (16 veces cada pocillo promedio), midiendo turbidez o cambio de color, se hace un reporte por escrito.

Tradicionalmente la CIM se ha determinado mediante diluciones 1:2 seriadas de antibiótico en distintas concentraciones. La CIM se determina a partir del valor más bajo de dilución en la que se produce la inhibición del crecimiento. Entonces puede asignarse un criterio de interpretación a un resultado de CIM como ayuda en la orientación del tratamiento.

## Bibliografía

1. Ashok V, Marylou V. Solbring. *"Infections of the Nervous System"*. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J eds. *Neurology in Clinical Practice*. Londres: Elsevier 2004: 1455-1495.
2. Gastón, J. Muruzábal, P. Quesada, E. Maraví *"Infecciones Del Sistema Nervioso Central En Urgencias"*. Anales Sis San Navarra V.31. Pamplona 2008.
3. Hernández Beltral, Natalia *"Enfoque del paciente con sospecha de neuroinfección en urgencias"*. 2013.
4. Ausina Riuz V., Moreno Guillén S. *"Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiológicas clínica"*. Editorial Médica Panamericana. 2006.
5. Fernández Viladrich y Caballos Minquez C. 206 *"Infecciones del sistema nervioso central"*. Protocolos Clínicos SEIMC. 2006
6. Schuchat Anne, Wenger D. Jay. *"Epidemiología de la meningitis bacteriana"* Division of Bacterial and Mycotic Diseases, MS C-23 Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. 1997.
7. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. *"Diagnosis and management of meningitis"*. *Pediatr Infect Dis J*.1992;11:785-814.
8. García Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García MI, Muñoz Bellido JL. *"Resistencia a los antimicrobianos que no inhiben la síntesis de la pared celular. En: Tratamiento Antimicrobiano"*. Madrid. Emisa 1997;35-50.
9. Stockdale, A. J., Weekes, M.P., Aliyu, S.H., et al. *"An audit of acute bacterial meningitis in a large teaching hospital"*. 2005-10. *QJM* 2011; 104(12):1055-63.
10. Brouwer, M.C., Thwaites, G.E., Tunkel, A.R., et al. *"Dilemmas in the diagnostic of acute community-acquired bacterial meningitis"*. *Lancet* 2012;380:1684-92.
11. López E. *"Infectología pediátrica manual práctico"*. Editorial Nobuko, Buenos aires, argentina. 2002.
12. Koneman, Elmer. *"Diagnostico Microbiológico"*. Texto y Alas color, 5ª Edición, Editorial Medica Panamericana, México, 2008.

13. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, Chang CS, et al. *"Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes"*. Jpn J Infect Dis. 2004;57:44-8.
14. McClelland S, Hall WA. *"Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2,111 neurosurgical procedures"*. Clin. Infec. Dis. 2007;45:55-9.
15. M100-S23. *"Performance Standandars for Antimicrobial Susceptibility Testing"*; Twentieth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute USA January 2013.
16. Carvajal-Barrera DJ, et al. *"Resistencia bacteriana: producción de betalactamasa"*. Microbiol Univ. de Pamplona.
17. Schemand, B., de Bruin, E., de Gans, J., et al. *"Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis"*. J Infection 2010, 61(4):330-4
18. Gutiérrez Gonzalo, et al. *"Manual de infectología clínica"*. 16ª ed. México: Méndez Editores. 2001. p. 743-750.
19. George H. McCracken, Jr., Susana Chávez-Bueno. *"Meningitis bacteriana en niños"* Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center of Dallas. Vol. 52. Núm. 03. Mayo 2005.
20. Martínez Brú C. y Llompart Alabern I. *"Recomendaciones para el estudio de las proteínas en líquido cefalorraquídeo"*. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2002; 21(2): 83-90
21. Restrepo, M. Angela. *"Fundamentos de Medicina Enfermedades Infecciosas"*. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. 6 ed., Colombia, 2004.
22. Strasinger, Susan K., Di Lorenzo, Marjorie S. *"Análisis de orina y de los líquidos corporales"*. Editorial Médica Panamericana: 5ª ed., Buenos Aires, 2010. p. 108-196.
23. Jiménez-Mejías, Manuel E; García-Cabrera, Emilio. *"Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo"*. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2008; 26:240-51. - vol.26 núm 04.

24. Larry D. Gray and Daniel P. Fedorko. "*Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis*". Clinical Microbiology. Reviews, April.1992, 5(2):130-145.
25. McBride LJ. "*Textbook of urinalysis and body fluids: a Clinical approach*". New York: Lippincott. 1998.
26. Govantes, Betes J., Lorenzo F. P. "*Manual NORMON*". Laboratorios Normon, S.A. 7ª ed., Madrid, 1999. p. 161-165.
27. Snell, Richard S. "*Anatomía del sistema nervioso central*". Clinical Neuroanatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
28. Wennberg RP, Hance AJ. "*Experimental encephalopathy: importance of total bilirubin, protein binding of bilirubin in the plasma*". Pediatrics Res.1986;20:789
29. Bratlid D, Cashore WJ, Oh W. "*Effect of serum hyperosmolality on opening of blood brain barrier for bilirubin in rat brain*". Pediatrics. 1983;71:909
30. Levine RL, Fredericks WR, Rapoport SI. "*Entry of bilirubin in to the brain due to opening of blood brain barrier*". Pediatrics 1982;69:255
31. Bratlid D, Cashore WJ, Oh W. "*Effects of acidosis on bilirubin deposition in rat brain*". Pediatrics. 1984;73:431
32. Burgess GH, Oh W, Bratlid D, et al. "*The effects of brain blood flow on brain bilirubin deposition in newborn piglets*". Pediatric Res. 1985;19:691
33. Bratlid D. "*How bilirubin gets into the brain*". Clin Perinatol.1990;17:449
34. Cashore WJ. "*Bilirubin metabolism and toxicity in the newborn*". In: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and neonatal physiology, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders.1998:1493
35. Grille Pedro, Costa Gonzalo. "*Manejo del drenaje ventricular externo en la unidad de cuidados intensivos. Guía práctica.*" Rev Med. Urug. 2007; 23 50-55
36. Thompson EJ and Keir G. "*Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins*". Ann Clin. Biochem. 1990; 27: 425-35
37. Bernard Henry J. Todd-Sanford. "*Diagnóstico Clínico por el Laboratorio*". Editorial Marban. 20ª ed., 2005.

38. Beetham R. *"Investigation of cerebrospinal fluid"*. En: Marshall WJ, Bangert SK, Eds. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical aspects*. New York: Churchill and Livingstone, 1995: 557-68.
39. Silverman LM and Christenson RH. *"Proteins in cerebrospinal fluid"*. En: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 723-34.
40. Gonzalez Saldaña N, Macías Parra M. *"Infectología clínica pediátrica"*. Editorial, McGraw- Hill interamericana: 7 ed., México. 2004. pp. 245-259.
41. Mycek, Mary J. Harvey, Richard A. *"Farmacología"*. 2ª ed. Mc Graw Hill interamericana: 2004. pp. 333-343.
42. Tunkel Allan R., Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheldand Richard J. Whitley. *"Practice guidelines for the management of bacterial meningitis"*. *Clinical Infectious diseases*.39; 2014
43. Mendoza Medellín A. *"El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos"*. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2011;54( 001):18-27
44. Kaplan SL. *"Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis"*. *Infect Dis Clin North Am*. 1999; 13 (3): 579-593.
45. Segreti J, Harris AA. *"Acute bacterial meningitis"*. *Infect Dis Emerg*.1996; 10 (4): 797-809.
46. Robledo Leija M. del Rosario. *"Meningitis bacteriana"*. *Evidencia Médica e Investigación en salud*. vol. 6, Núm. 1 enero-marzo 2013. pp 18-21.
47. Martínez V., Francisco José. *"Manual de antibióticos en pediatría"*. Editorial Panamericana, Venezuela, 2008.
48. Parra E. *"Contribución de las guías clínicas a la mejora de los resultados"*. *Nefrología suplemento extraordinario 2010; 1(3):7-15*
49. Secretaria Distrital de Salud. *"Manual de actualización en resistencia bacteriana y normas CLSI M100-S20 2010"*. Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá.

50. Lipton JD, Schafermeyer RW. *"Evolving concepts in pediatric bacterial meningitis"*. Part I. Pathophysiology and diagnosis. *Ann Emerg. Med.* 1993; 22: 1602-1615.
51. Baquero F, Hernández T, Navarro ML. *"Meningitis bacteriana"*. *An Pediatr Contin.* 2007; 5 (1): 22-29.
52. Sáez X, McCracken. Acute Bacterial Meningitis beyond the neonatal period. In: Loung S, Pickering L. *"Principles and practice of pediatric infectious diseases"*. 3rd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 284-289.
53. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD (eds.). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 400-429.
54. Gómez BD, Jiménez VA, Rodríguez SRS. *"Meningitis bacteriana"*. Parte I. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.* 1998; 55 (10): 599-622.
55. Hernández PM. *"Meningitis bacteriana en Pediatría"*. México, DF: Academia Mexicana de Pediatría; 1998: 9-31.
56. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. *"Diagnóstico y tratamiento de la meningitis"*. Parte I. *Pediatr Infect Dis J (en español)*. 1993; 2 (1):1-15.
57. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. *"Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens"*. *Clin Infect Dis.* 2003;36:858-62.
58. McClinton D, Carraccio C, Englander R. *"Predictors of ventriculoperitoneal shunt pathology"*. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:593-7.
59. Weisfelt M, Van der Beek D, Spanjaard L, de Gans J. *"Nosocomial bacterial meningitis in adults, a prospective series of 50 cases"*. *J Hosp Infect.* 2007;66:71-8.
60. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, Van Dijk MC, et al. *"Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis"*. *J Neurosurg.* 2006;104:101-8.
61. Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, Reinprecht A. *"Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study"*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:929-32.

62. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, Horner TG, Olson J, Robertson C, et al. *"Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial"*. J Neurosurg. 2003;98: 725-30.
63. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Van Dijk JMC, Voormolen JHC, Kuijper EJ. *"Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters"*. J Neurosurg. 2005;102:229-34.
64. Lozier AP, Sciacca RRE, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. *"Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature. Neurosurgery"*. 2002;51: 170-82.
65. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2:95-108.
66. Braxton EE, Ehrlich GD, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Veeh R, Fux C, et al. *"Role of biofilm in neurosurgical device-related infections"*. Neurosurg Rev. 2005;28:249-55.
67. Vila J, Soriano A, Mensa J. *"Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a materiales protésicos"*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:48-55.
68. Zheng Z, Stewart PS. *"Penetration of Rifampin through Staphylococcus epidermidis Biofilms"*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:900-3.
69. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. *"Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in Klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother"*. 2003;47: 1251-6.
70. Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. *"Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation"*. Science. 2002;295:1487.
71. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. *"Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens"*. Clin Infect Dis. 2003;36:858-62.
72. Escalona, Miranda & Acosta. *"Automatización en el laboratorio clínico"*, Rev Chil Tecno Med 2009; 29(2): 1521-1526.

73. Beetham R. *"Investigation of cerebrospinal fluid"*. In: Marshall WJ, Bangert SK, Eds. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical aspects. New York: Churchill and Livingstone, 1995: 557-68.
74. Díaz Padilla C. Et al. *"Hidrocefalia, derivaciones ventricular y ependimitis (parte II)"*. Actualidades terapéuticas. Enf. Infec. y Micro. 2003: 23(2): 44-49.
75. Tatsuno M, Hasegawa M, O kuyama K. *"Ventriculitis in infants"* Pediatr Neurol 1993;9:127-30.
76. Asi-Bautista MC, Heidemann SM, Meert KL, Canady AI, Sarnaik, AP. *"Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin- 6 concentrations in cerebrospinal fluid predict ventriculoperitoneal shunt infection"*. Crit Care Med 1997;25:1713-1716.
77. Karlowsky, J., Hoban D, DeCorby M, Laing N, Zhanel G, *"Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of Escherichia coli from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006, p. 2251-2254.*
78. Zhanel G, Hoban D, Karlowsky, J, *"Nitrofurantoin Is Active against Vancomycin-Resistant Enterococci, Antimicrobial Agents and Chemotherapy"*. 2001, p. 324-326.
79. Jehl F., Chomarat M, *"Del antibiograma a la prescripción"*. 2ª edición, Edición Biomerieux, 2004, México.
80. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. *"Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998"*. Clin Infect Dis 2000;30:454-460.
81. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler KC, Beach ML, et al. *"Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in USA, Canada, and Latin America"*. SENTRY Participants Group. Int J Antimicrob Agents 2000;13:257-271.

82. Corzo Delgado. J, Gómez M. "*Stenotrophomonas maltophilia, un patógenos nosocomial de importancia creciente*". Unidad clínica de enfermedades infecciosas. Hospital Universitario de Velme. Sevilla. España. Enfem. Infecc. Microbiol. Clin 2006,24(1):1-3.
83. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med 2009;361(18):1748-59
84. Vallano A, Rodríguez D, Barceló M, López A, Cano A, Viñado B, et al, "*Sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos y resultados del tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias en atención primaria*", Infecc Microbiol Clin 2006; 24 (7): 418-420.
85. Luján R, Pajuelo C, "*Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario*", Rev Biomed 2008; 19: 110-115.
86. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. N Engl J Med. 2004;350:1422-9.
87. Del Valle Rojas, D. "*Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica*". Revista de la sociedad Venezolana de microbiología 2009; 29:78-83.
88. McCarter Y., Burd E., Hall G., "*Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections*", Cumitech, American Society for Microbiology, USA, 2009.
89. Quinn, J. P. 1998. Clinical Problems posed by multiresistant nonfermentative gram-negative pathogens. Clin. Infect. Dis. 27 (Suppl, 1): S117.124.
90. Merino L., Et al, "*Bacilos gram negativos no fermentadores: Distribución en materiales clínicos y susceptibilidad antimicrobiana.*". Rev. Latinoamericana de microbiología (1999) 41: 279-284.
91. Denton, M. y K. G. Kerr. 1998. "*Microbiological and clinical aspects of infection associated with Setenotrophomas maltophilia*" Clin. Microbiol. Rev 11:57-80.
92. Stephen J. Calvalieri, Et al. "*Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*" American Society for Microbiology. 2005.