



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

IMPORTANCIA CLÍNICA DE ENTEROBACTERIAS  
PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO  
EXTENDIDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. NATALI ROBLES ORDOÑEZ



DIRECTOR DE TESIS : DR. ERNESTO CALDERÓN JAIMES

ASESOR DE TESIS: DRA MARTHA AVILÉS ROBLES

Febrero 2015



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.

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. ERNESTO CALDERÓN JAIMES  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNO- QUÍMICA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ.**

## ÍNDICE

1.- Introducción.....	5
2.- Marco Teórico.....	5
3.- Antecedentes.....	8
4.- Planteamiento del problema.....	10
5.- Justificación.....	10
6.- Objetivos .....	11
7.- Hipótesis.....	11
8.- Material y Métodos.....	11
9.- Resultados .....	14
10.- Discusión.....	16
11.- Conclusiones.....	18
12.- Cronograma.....	18
13.- Bibliografía.....	20
14.- Anexos.....	22

## DEDICATORIA

- A mis padres por su cariño y apoyo incondicional para concluir este proyecto.
- A mi hermano por su ayuda en todo momento.
- A mis profesores por sus enseñanzas en medicina y sus consejos para la vida.
- A mis compañeros por su amistad y su apoyo para llegar a esta meta.

## INTRODUCCIÓN

En el ambiente hospitalario pediátrico la presencia de infecciones ya sean adquiridas en la comunidad o de origen nosocomial, es de los principales motivos de consulta y representan un problema en pacientes hospitalizados, ya que incrementan las comorbilidades y prolongan la estancia hospitalaria. En los últimos años el problema de las resistencias bacterianas hacia los antibióticos B- lactámicos ha incrementado dramáticamente, por el uso indiscriminado de los mismos. La presencia de bacterias resistentes capaces de producir B- lactamasas de espectro extendido (BLEEs), se ha incrementado en los últimos años, y en el Laboratorio Clínico de Microbiología del Hospital infantil de México se aíslan con frecuencia, sin embargo hasta el momento se desconoce con exactitud su prevalencia, el papel que desempeñan en los procesos infecciosos, su asociación con eventos graves, así como los factores de riesgo que se asocian a su presencia.

El conocimiento de estos factores es de suma importancia para implementar medidas de prevención primaria, su identificación oportuna en pacientes de riesgo, así como la administración de la terapia antimicrobiana adecuada, y el establecimiento de medidas preventivas para su propagación.

## MARCO TEÓRICO

Uno de los grandes retos que enfrenta la comunidad médica en el diagnóstico oportuno y por lo tanto en el tratamiento específico de enfermedades infecciosas es la diseminación y la aparición de bacterias capaces de resistir al efecto de antibióticos a los cuales generalmente eran susceptibles. La información para que una bacteria desarrolle un mecanismo de resistencia bacteriana se encuentra en su material genético y por lo tanto la capacidad natural de las bacterias de recibir material genético de forma horizontal de otras bacterias, favorece la aparición y diseminación de estos mecanismos de resistencia bacteriana, sin embargo también ha sido evidente que el uso indiscriminado e inadecuado de los antibióticos de amplio espectro ejerce una presión en la selección para la aparición y diseminación de los mecanismos de resistencia.<sup>3,4</sup>

La utilización de las cefalosporinas de amplio espectro como las de tercera y cuarta generación y monobactámicos se ha considerado en la última década entre los tratamientos de elección para infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.*, entre otras, incrementándose el aislamiento de cepas resistentes a estos antibióticos.<sup>5</sup>

Los mecanismos de resistencia bacteriana a las cefalosporinas de amplio espectro identificadas en Gram negativas son: 1) alteración en el sitio de acción donde estos antibióticos ejercen su actividad particularmente en proteínas fijadoras de penicilina (PBP), 2) disminución de la permeabilidad del antibiótico, 3) producción de betalactamasas que inactivan la cefalosporina, siendo las betalactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas las más aisladas y el principal mecanismo de resistencia bacteriana.<sup>6</sup>

Las betalactamasas de espectro extendido BLEEs, hidrolizan a los antibióticos B- lactámicos. Estas enzimas son inhibidas hasta cierto punto por inhibidores de B- lactamasas como clavulanato y tazobactam. Debido a que las BLEEs se encuentran codificadas en transposones y plásmidos son transmitidas horizontalmente a otras bacterias generando resistencia. La primera B- lactamasa medida por un plásmido identificada en Gram negativas, denominada TEM-1 fue descrita en 1960.<sup>2</sup> La enzima fue encontrada originalmente en una cepa de *E. coli* aislada de un cultivo de sangre. Posteriormente la identificación de BLEEs se reportó inicialmente en Europa a partir de 1983, inmediatamente se identificó en Estados Unidos, a partir de entonces se han identificado

prácticamente en todo el mundo.<sup>8-10</sup> Cepas productoras de BLEEs han sido encontradas principalmente en *Klebsiella spp.*, *Enterobacter* y *Escherichia coli*, asociadas a brotes nosocomiales.<sup>11</sup>

### Clasificación de las enzimas BLEEs

El esquema de clasificación de Ambler, las cataloga dentro de 4 grupos (A-D) basándose en la secuencia de aminoácidos. La clase A,C y D son B-lactamasas que tienen serina en su sitio activo, mientras que el grupo B también conocido como metalo B- lactamasas tienen zinc en su sitio activo. Más recientemente un esquema de clasificación fue ideado por Bush, Jacob y Medeiros que se basa en las propiedades bioquímicas de la enzima además de la estructura molecular y la secuencia de nucleótidos de los genes para colocar a las B-lactamasas dentro de grupos funcionales.<sup>15</sup> De esta manera tres principales grupos de enzimas son definidos por su perfil de inhibición y sustratos hidrolizados.

- Grupo 1: cefalosporinasas son inhibidas por el ácido clavulánico.
- Grupo 2: penicilinas, cefalosporinasas y carbapenemasas que generalmente son sensibles a los inhibidores de B-lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.
- Grupo 3: metalo B-lactamasas que hidrolizan penicilinas cefalosporinas carbapenémicos y que son débilmente por inhibidores estructuralmente relacionados a los B- lactamicos.
- Utilizando este esquema de clasificación las BLEEs son definidas como B-lactamasas capaces de hidrolizar cefalosporinas oximino, que son inhibidas por ácido clavulánico y son colocadas dentro del grupo funcional 2be.<sup>15</sup>

### BLEEs ENCONTRADAS EN E. COLI Y K. PNEUMONIAE.

TEM1: considera a la B-lactamsas más comúnmente encontrada en las bacterias Gram negativas. Más del 90% de las cepas de *E. coli*, presentan resistencia a penicilina es debida a la producción de TEM1. Esta enzima es capaz de hidrolizar a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera generación como cefalotina y cefaloridina. A partir de esta primera enzima TEM 1ha tenido cambios puntuales en posiciones específicas de un aminoácido por otro, lo cual ha generado el surgimiento de nuevas enzimas, la combinación en el cambio de estos aminoácidos da como resultado varias alteraciones fenotípicas sutiles en las BLEEs, como la capacidad de hidrolizar cefalosporinas oximino específicas como ceftazidima y cefotaxima, o cambios en sus puntos isoeléctricos.

SHV1. Es una B- lactmasa comúnmente encontrada en *K.pneumoniae* y es responsable de más del 20% de la resistencia a ampicilina mediada por plásmidos en este microorganismo. La mayoría de las variantes de esta cepa poseen un fenotipo que es caracterizado por la sustitución de una serina por una glicina en la posición 238 de su cadena polipeptídica.

OXA. Las B-lactamasas de este tipo confieren resistencia a la ampicilina y cefalotina y son caracterizadas por su alta actividad hidrolítica contra oxacilina y cloxacilinas además de que son probablemente inhibidas por el ácido clavulánico, en este grupo se incluyen las carbapenemasas.<sup>16</sup>

## MÉTODOS DE DETECCIÓN PARA BLEEs.

El incremento en la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEEs crea una gran necesidad para el laboratorio de implementar métodos que permitan identificar la presencia de estas enzimas en los aislamientos clínicos. Aunque muchas BLEEs confieren resistencia a uno o más antibióticos, las B-lactamasas no siempre incrementan la MIC lo suficiente como para ser llamadas resistentes. La sensibilidad y especificidad de una prueba varía con la cefalosporina probada.

Las pruebas microbiológicas emplean un inhibidor de B-lactamasa comúnmente clavulanato en combinación con una cefalosporina oximino como ceftazidima o cefotaxima. En esta prueba el clavulanato inhibe las BLEEs además de que reduce el nivel de resistencia de las cefalosporinas. Varias pruebas para detectar BLEEs han sido propuestas basándose en el método de difusión en disco de Kirby-Bauer.

Una de las primeras metodologías en ser descrita fue la prueba de aproximación de dos discos descrita por Jarlier et al. En esta evaluación, el organismo es embebido en una placa de agar Mueller-Hinton, un sensidisco de susceptibilidad que contiene clavulanato-amoxicilina es colocado en el centro de la placa y sensidiscos que contienen algún antibiótico B-láctamico oximino a 30 mm de distancia del sensidisco central. Un aumento en la zona de inhibición del antibiótico usado por la sinergia del clavulanato es un resultado positivo.

Actualmente el NCCLS recomienda una selección inicial probando el crecimiento en caldo de cultivo que contenga 1mg/mL de uno de los 5 antibióticos B-lactámicos de espectro extendido. Un resultado positivo es reportado como sospecha de la presencia de una BLEE. Esta selección es seguida de una confirmación fenotípica basándose en la capacidad del ácido clavulánico para inhibir las B-lactamasas, de este modo la prueba consiste en determinar la MIC ya sea de ceftazidima o cefotaxima con y sin la presencia de ácido clavulánico (4mg/ml). Una disminución en la MIC de  $>3$  en las diluciones seriadas en presencia de clavulanato es indicativo de BLEEs y la cepa puede ser reportada como no susceptible a todas las cefalosporinas de espectro extendido y al aztreonam. Del mismo modo para difusión en agar se considera confirmatorio un aumento de  $> 5$  mm en el halo de inhibición cuando se evalúa ceftazidima sola versus ceftazidima con ácido clavulánico.<sup>17</sup>

Se han desarrollado pruebas que pueden ser usadas junto con los métodos de MIC que ya existen en el laboratorio clínico. El sistema Vitek es un método automatizado (Biomérieux, Hazelwood, Mo) que tiene pocillos con la cefalosporina sola y otro con la cefalosporina más ácido clavulánico este sistema utiliza ceftazidima o cefotaxima solos o en combinación con ácido clavulánico (4Mg/mL). Una reducción en el crecimiento en los pozos que contienen clavulanato comparados con aquellos que contienen el medicamento indica la presencia de BLEEs. Otro método confirmatorio de fenotipo utilizado es el test ESBL (AB Biodisk, Solna, Sweden) en que una tira está impregnada en un extremo solo con ceftazidima y en el otro extremo con ceftazidima más ácido clavulánico. En general todos estos métodos pueden usarse con facilidad pero son caros para usarse de rutina.<sup>18</sup>

Los laboratorios deben intuir que una cepa de *E. coli*, *K. pneumoniae* o *K. oxitoca* es productora de BLEEs cuando se observe una reducción en los halos de inhibición o un aumento en las MIC para cefalosporinas de tercera generación, sin llegar a ser considerados dentro de la categoría de resistente, lo que significa una especial atención de los laboratorios en la determinación de las BLEEs.<sup>19</sup>



Difusión en Disco		• MIC	
Antimicrobiano	Halo de inhibición (mm)	Antimicrobiano	MIC (µg/mL)
Cefpodoxima	< 17	Cefpodoxima	>4
Ceftazidima	<22	Ceftazidima	>2
Aztreonam	<27	Aztreonam	>2
Cefotaxima	<27	Cefotaxima	>2
Ceftriaxona	<25	Ceftriaxona	>2
• Concentración Mínima Inhibitoria			

Tabla: Métodos recomendados por NCCLS para la identificación fenotípica de cepas de *E.coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, productoras de BLEE.

## ANTECEDENTES

En los últimos años, el problema de la resistencia bacteriana hacia los antibióticos B-lactámicos se ha incrementado dramáticamente. La producción de enzimas de tipo B-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), capaces de inactivar antibióticos de amplio espectro como: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona han contribuido significativamente al aumento de esta problemática. <sup>1</sup>

Desde que se detectó la primera cepa productora de BLEEs en 1983, se ha reportado brotes de infección causadas por este tipo de bacterias en Francia, países europeos y Norteamérica. Estos organismos multiresistentes fueron aislados por primera vez a partir de muestras provenientes de las unidades de cuidados intensivos. Las principales especies productoras de BLEEs son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Klebsiella oxytoca*, aunque también se han encontrado en *Proteus spp.*, *Serratia spp.* y *Salmonella spp.* Su prevalencia de aislamiento a partir de muestras clínicas, varía de país en país y de institución en institución. <sup>2</sup> Estas enzimas son mutantes de los genes que codifican para las B-lactamasas TEM-1 y SHV-1 al encontrarse codificadas en plásmidos o transposones, son fácilmente transmisibles a otras cepas bacterianas. Es común que las bacterias productoras del BLEEs sean también resistentes a aminoglucosidos, trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclinas y fluoroquinolonas.

Las BLEEs son actualmente un problema mundial en los pacientes hospitalizados. El fenómeno de las BLEEs inicia en Europa probablemente porque los antibióticos B-lactámicos de amplio espectros e utilizaron primero en países de este continente, desde entonces se han publicado una gran cantidad de brotes epidémicos de enterobacterias productoras de BLEEs, sobre todo en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) siendo *K. pneumoniae* la más frecuente.<sup>22</sup> La primera descripción de enterobacterias productoras del BLEEs en España fue en 1988 y la primera epidemia documentada ocurrió entre 1988y 1990. Las BLEEs se encuentran codificadas en plásmidos conjugativos lo cual permite la diseminación de este mecanismo de resistencia no solo entre cepas de la misma especie sino también entre distintas especies bacterianas. Además de su codificación plasmídica las BLEEs forman parte frecuentemente de transposones o integrones lo cual determina su asociación con otros determinantes genéticos de resistencia a los aminoglucósidos o al clotrimaxol.

La prevalencia de los aislamientos de estas enzimas varía. Los estudios del Antimicrobial Resistance Surveillance Program (SENTRY), que monitorea la frecuencia de aparición y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos causantes de infecciones en el mundo, informó en Latinoamérica entre 1997 y 1998 una alta prevalencia de BLEEs en *E. coli* y *K. pneumoniae*, las cuales superan el 40%, frecuencias similares se encuentran en microorganismos aislados de neumonías, heridas, infecciones urinarias y bacteriemias. El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS reporta 76% de cepas de *K. pneumoniae* aisladas en hemocultivos resistentes a ceftazidima y el 78% a cefotaxima. El Hospital General de Durango reportó que el 72% de las cepas de *K. pneumoniae* nosocomiales aisladas de sangre y orina fueron resistentes a cefotaxima.<sup>23</sup>

En el año 2005 se realizó en México un estudio en el Hospital Infantil del Estado de Sonora con cepas aisladas del 2002 al 2003, encontrándose una prevalencia del 5% para cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEEs, resultado que se encuentra por debajo del 29.5% reportado para México en 1999 en cepas de *K. pneumoniae* en el periodo de 2008-2009, se reportó que la mayoría de las cepas pertenecía a *E. coli* con 83% seguido de *K. pneumoniae* en un 16.1% observándose una alta prevalencia en infecciones urinarias, seguidas de sangre, piel y tejidos blandos.

Estudios previos han reportado que el 33% de las cepas productoras de BLEEs fueron aisladas a partir de muestras clínicas de la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo la estancia hospitalaria en esta sala un factor de riesgo para sufrir infección por estas cepas.

Daoud Z y col. Reportaron muestras de orina (65%) como la más frecuente para el cultivo de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEEs positivas, seguidas de sangre (11%), y secreción respiratoria (7.5%).

Para reportar correctamente estas cepas, el Comité Nacional para los Estándares del Laboratorio Clínico (NCCLS), ha publicado guías para la realización de pruebas de laboratorio, que detectan la producción de BLEEs. La prueba fenotípica confirmatoria para la detectar in vitro la producción de una BLEEs es una observación del efecto antibiótico potenciado para cefotaxima y ceftazidima en presencia de ácido clavulánico. A pesar de la gran importancia de la detección de este tipo de cepas para el control de infecciones, la prevalencia de las cepas productoras de BLEEs, permanece desconocida en muchos hospitales de México, y sobre todo su importancia clínica. <sup>25</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana es un fenómeno complejo en el que influyen factores como el uso y abuso de los antimicrobianos, el debilitamiento de los programas de control de infecciones y la existencia de pacientes complejos multi invadidos. Dado que la resistencia bacteriana tiene como principales consecuencias el fracaso de la terapia antimicrobiana, el aumento en la morbimortalidad y el aumento de los costos en la atención médica, resulta indispensable la contención de este problema. La etapa inicial para este propósito es conocer la magnitud de la resistencia bacteriana, con los datos obtenidos a la fecha resulta preocupante la emergencia en la resistencia de *E.coli* y *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación y actualmente a Imipenem, en estos últimos aspectos es preocupante el aumento progresivo de resistencia por BLEEs, que confieren resistencia a todos los B-lactámicos. En este sentido es de absoluta necesidad conocer en forma representativa las cifras de resistencia a los diferentes antimicrobianos, para adoptar las medidas necesarias. La prevalencia de B-lactamasas de espectro extendido y de carbapenemasas en México ha sido reportada como alta ya que se han publicado reportes que manejan su frecuencia de un 28% en *E. coli* y 56% en *Klebsiella pneumoniae* en pacientes hospitalizados.

A pesar de la importancia de detectar este tipo de cepas para el control de infecciones su prevalencia permanece desconocida en muchos hospitales de México. Cabe mencionar que es importante realizar este tipo de estudios para contribuir a la prevención como medio para contrarrestar el impacto epidemiológico y económico de la resistencia bacteriana.

A causa de esta problemática surge la necesidad de investigar la incidencia de *E.coli* y *K. pneumoniae* productoras del BLEEs en el Hospital Infantil de México Federico Gómez así como identificar los factores epidemiológicos asociados a estas infecciones.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de infecciones por *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de B lactamasas de espectro extendido en la población pediátrica de Hospital Infantil de México?

¿Qué factores de riesgo se asocian con su presencia?

## JUSTIFICACION

La correcta identificación en el laboratorio de las BLEEs es importante debido a que la producción de estas enzimas por los diferentes microorganismos varía entre los miembros de la familia de *Enterobacteriaceae*; por lo cual el laboratorio debe de estar preparado para conocer de forma oportuna la presencia de las BLEEs, determinar su resistencia, dar alerta ante el fenotipo encontrado e iniciar un plan de control de las infecciones causadas por estas bacterias, además de contribuir a la selección del tratamiento de los pacientes infectados y evitar fracasos en la terapia antimicrobiana.

La prevalencia podrá proporcionar la información epidemiológica que será de utilidad al personal médico dando el valor predictivo de las pruebas de laboratorio y los estudios epidemiológicos.

Al Hospital Infantil de México, al ser un hospital de tercer nivel, acuden una gran cantidad de pacientes procedentes de toda la República Mexicana, por lo que es gran importancia clínica y social realizar un estudio epidemiológico que evalúe la incidencia de la enterobacterias *E.coli* y *K. pneumoniae* productoras del BLEEs en pacientes pediátricos. Así los resultados obtenidos podrán contribuir a afrontar problemas de salud que optimicen la toma de decisiones para la mejoría de los pacientes tanto a nivel epidemiológico como clínico, además de la elaboración de métodos preventivos, para el control de enfermedades infecciosas ocasionadas por patógenos bacterianos.

Monitorear la prevalencia es importante para definir la magnitud del problema y puede ayudar a implementar apropiadas medidas en el control de infecciones, estas medidas también pueden auxiliar en el control de situaciones endémicas así como en la detección de brotes.

## OBJETIVO

Descripción de la incidencia de infecciones causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEEs, así como la identificación de factores epidemiológicos asociados, en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## HIPOTESIS

La presencia de infecciones causadas por *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de BLEEs se asociaran a infecciones graves intrahospitalarias. Además, al describir la incidencia, se espera que las unidades de cuidados intensivos y las salas quirúrgicas serán las salas con mayor número de aislamientos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio:*

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional.

### *Periodo de estudio:*

De abril del 2013 a abril 2014.

### *Población.*

Pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### *Criterios de inclusión.*

Pacientes de edades de recién nacidos hasta 18 años de edad con diagnóstico de laboratorio y cuadro clínico compatible con infección por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEEs, aisladas de muestras de sitios estériles en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### *Criterios de exclusión.*

Pacientes pediátricos con diagnóstico de laboratorio de probable infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* cuyo aislamiento no provenga de muestras de sitios estériles, o que los resultados de identificación, susceptibilidad o datos de expediente sean inconclusos o incompletos.

### *Procedimientos.*

- 1) Se solicitará al Laboratorio Clínico de Microbiología de Hospital Infantil de México los aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEEs de las muestras que provengan de sitios estériles de manera semanal.
- 2) Se revisará el expediente de cada paciente para evaluar la significancia clínica del aislamiento, y se seleccionara a todos los que recibieron tratamiento.
- 3) De los pacientes seleccionados se tomarán del expediente clínico los dos datos para evaluar las características demográficas, uso previo de antibióticos, sitio de adquisición de infección, gravedad de la infección, resolución del cuadro. De acuerdo a hoja de recolección de datos. ANEXO 2.

### Cultivos:

El procedimiento para el cultivo de las muestras se realizará de acuerdo a la metodología del manual de procedimientos del laboratorio de Bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

- a) Hemocultivo: Instructivo de trabajo para el estudio bacteriológico de sangre.
- b) LCR: estudio bacteriológico de líquido cefalorraquídeo.
- c) Orina: Estudio bacteriológico de orina.

### Identificación de enterobacterias.

El procedimiento para la identificación bioquímica de *E. coli* y *K. pneumoniae* de muestras clínicas, se realizará de acuerdo a la metodología del manual de procedimientos de laboratorio de bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Susceptibilidad antimicrobiana.

La determinación de susceptibilidad a antimicrobianos a partir de un aislamiento bacteriano clínicamente significativo se realizará mediante la técnica de Kirby – Bauer para difusión de disco.

- 1) Elegir colonias aisladas a partir de un cultivo puro y de un medio no selectivo. Las colonias no deben de tener más de 18 horas de incubación.
- 2) Hacer una suspensión bacteriana con solución salina estéril (0.85%) ajustada al 0.5 de Mc Farland
- 3) Incubar la placa de agar Muller-Hinton (MHA) la cual, debe encontrarse libre de humedad. Agitar la suspensión del organismo para asegurarse de que está bien mezclada. Sumergir un hisopo de algodón estéril en la suspensión, remover el exceso de líquido en el hisopo.
- 4) Colocar los sensidiscos de los antibióticos a probar dentro de los 15 min siguientes a la inoculación de la placa de MHA. Colocar sensidiscos de aztreonam (30µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), amoxicilina ácido clavulánico (30/10 µg) y nitrofurantoína (300 µg).
- 5) Incubar la placa a 35 °C por 16 a 18 horas.
- 6) Medir las zonas de inhibición e interpretar los resultados.

### Confirmación de Producción de BLEEs.

Las bacterias productoras de BLEEs serán analizadas con ceftazidima y cefotaxima solas, y en combinación con ácido clavulánico. Si el aislamiento produce BLEEs. El ácido clavulánico inhibirá la actividad de la enzima y restaurará la actividad e cefotaxima o ceftazidima. Un incremento > de 5 mm de diámetro del halo con cefotaxima/ ceftazidima más ácido clavulánico confirma la producción de BLEEs.

### DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DE INTERÉS:

#### Variables Independientes.

- Demográficas:
  - Edad (cuantitativa discreta)
  - Sexo (cualitativa nominal).
- Epidemiológicos:
  - Días de estancia hospitalaria (cuantitativa discreta)
  - Sala de procedencia: sala hospitalaria en la que el paciente se encontraba al inicio del evento infeccioso (cualitativa nominal)
  - Sala de aislamiento: sala hospitalaria en la que el paciente se encontraba al momento de la toma de la muestra (cualitativa nominal)
  - Sitio de infección (cualitativa nominal)
  - Uso previo de antibióticos: administración de antibióticos al momento del inicio del evento infeccioso, o hasta una semana previa (cualitativa nominal)
  - Gravedad de la infección (cualitativa nominal).
  - Complicaciones relacionadas a la infección (cualitativa nominal).
  - Desenlaces de la infección (cualitativa nominal).

## RESULTADOS.

En el periodo comprendido de Abril del 2013 a Abril del 2014 se reportaron en el laboratorio clínico de microbiología un total de 368 muestras con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEEs. De estas 224 aislamientos correspondieron a *E. coli*, 134 a *K. pneumoniae* y 10 a *K. oxytoca*. Fig. 1 y 2

Del total de muestras obtenidas, solo 65 de estas cumplieron los criterios de inclusión, eliminándose, las que no se obtuvieron de muestras estériles, las que no se especificaba el lugar de procedencia, las que no se asociaron con manifestaciones clínicas de infección y en el caso de urocultivos solo se incluyeron las que fueron tomadas por sonda urinaria y que además contaban con examen general de orina patológico, para diferenciar la bacteriuria asintomática. Se excluyeron además 2 pacientes, por no contar con el expediente en archivo clínico para la obtención de datos.

De los 63 pacientes incluidos en 34(53.9%) se obtuvo aislamiento de *E. coli* y en 29 (46%) de *K. pneumoniae*

Los sitios de procedencia, y el número de muestras obtenidas en cada grupo, se obtuvieron los siguientes datos: hemocutivo (49%), urocultivo (40%), líquido cefalorraquídeo (5%), líquido peritoneal (3%), otros (3%). En este último grupo se incluyó una muestra proveniente de drenaje quirúrgico de colección intra abdominal y la segunda obtenida de drenaje de colección subdural. Fig. 3

De los datos demográficos, se encontró un rango de edad muy amplio, dado que se incluyeron pacientes neonatos y el paciente de mayor edad que se evaluó fue de 18 años, con un promedio de 32 meses correspondientes a 2.6 años. En lo correspondiente al sexo la mayoría correspondió al sexo masculino (53%).

Se consideró la procedencia de los pacientes para la descripción de adquisición hospitalaria o de la comunidad. Los que tenían por lo menos 48 horas, de hospitalización al momento del aislamiento corresponden a aislamientos hospitalarios, y los de menos de 48 horas a aislamientos comunitarios, se encontró que 2/3 partes correspondieron a aislamientos hospitalarios.

Los días de estancia hospitalaria fueron variables, con un rango bastante amplio desde 4 a 430 días. Fig. 4

En el Hospital Infantil los pacientes hospitalizados cambian de frecuentemente de cama, dada la alta demanda de pacientes. Se encontró que el número de aislamientos entre los lugares de procedencia y aislamiento vario considerablemente en todas las salas a excepción de la sala de Cuidados Intensivos Neonatales, donde se obtuvieron el mayor número de aislamientos (20%) seguidos del departamento de Urgencias (11%) y Nefrología (9%).

El área de terapia intensiva, el área de terapia quirúrgica y las salas quirúrgicas, tuvieron en general una incidencia baja. Fig. 5

Se evaluó la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica, tanto clínicos y de laboratorio al momento de iniciar el tratamiento. Encontrándose con mayor frecuencia fiebre (92%) y taquicardia (80.9%), laboratorialmente la presencia de anemia (61.9%) y leucocitosis (47%), fueron los de mayor frecuencia. Fig. 6.

Al considerar la presencia de dispositivos invasivos como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones, se encontró que el 60% de los pacientes que presentaron infección contaba con algún dispositivo invasivo, de estos el más frecuente fue el catéter venoso central (63%), seguido de la sonda urinaria (15.7%). Se asoció también la presencia de sonda urinaria con el diagnóstico de IVU o pielonefritis, de los 23 eventos registrados, 9 pacientes (40% de los casos), contaban con sonda urinaria al inicio del evento infeccioso, el tiempo de permanencia del dispositivo no se pudo obtener en la mayoría de los casos, por no estar asentado en el expediente clínico. Fig. 7

El uso de antibióticos previo al evento infeccioso, fue considerado otro factor de riesgo, y en 42 pacientes se documentó su uso, representando en 66.6% de los casos, las cefalosporinas pertenecientes a los B lactámicos, se encontraron con mayor frecuencia, y en conjunto representaron el 45% de los casos. Fig. 8

El tipo de antibioticoterapia utilizada al inicio del evento infeccioso en todos los casos fue evaluada por el servicio de Infectología del Hospital, en este caso el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación prevaleció como la terapia empírica inicial de los eventos infecciosos otorgándose a 39 pacientes (61.8%).

El cambio de terapéutica a carbapenémico durante el periodo del evento infeccioso se documentó en 19 pacientes (48.7%), posterior a la obtención de los aislamientos y el patrón de sensibilidad

Al final del evento un total de 39 pacientes (61.9%) recibieron carbapenémico.

Las complicaciones del proceso infeccioso se documentaron en 19 de los pacientes, se consideraron graves si cursaron con datos de choque séptico, falla orgánica o que ameritaron el ingreso a Terapia Intensiva. La principal complicación fue entonces el desarrollo de choque séptico, en 16 (25.3%) de los pacientes.

La muerte se presentó en 7 pacientes, solo en 1 caso esta no fue asociada al proceso infeccioso (progresión de la enfermedad oncológica de base), con un total de 6 eventos que representan una mortalidad del 9.5%. En todos los casos, los pacientes tenían enfermedad crónica previa al evento infeccioso, 3 de los casos fueron en pacientes oncológicos, 2 en pacientes cardiopatas y uno más con hepatitis. Fig. 9.



## DISCUSIÓN

Inicialmente se detectaron 368 muestras de Enterobacterias productoras de BLEEs, de las cuales se excluyeron a poco más de 300, quedando un número reducido de pacientes, esto se debió a varios factores, el primero de ellos fue que un gran número de muestras fueron obtenidas de sitios no estériles, y en el caso de muestras de orina, que fueron las que se obtuvieron en mayor proporción (225), solo 25 fueron elegibles dado que no se especificaba la forma de obtención de la muestra o no contaban con examen general de orina pareado patológico, esto hace suponer que en estos casos los pacientes cursaban con bacteriuria asintomática, encontrándose solo colonizados por flora nosocomial dada la estancia hospitalaria y el uso de dispositivos urinarios como las sondas, o que en su defecto las muestras se encontraban contaminadas.

Con respecto a las salas de aislamientos se encontró que la sala con mayor número de eventos fue la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, seguida de la sala de urgencias y nefrología. Es de importancia señalar que en la UCIN fue en la sala donde también se encontró un mayor número de días de estancia hospitalaria, con un promedio de 103 días de estancia, que a su vez es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones nosocomiales. Por lo que es necesario que en estas salas se refuercen las medidas de prevención con respecto al lavado de manos, contacto mínimo con el paciente, cuidados de catéter y líneas arteriales.

Contrario de lo esperado las áreas quirúrgicas por separado, se mantuvieron con una baja incidencia de infecciones, lo que refleja que el someterse a un procedimiento quirúrgico no es el único factor para el desarrollo de infecciones. Sin embargo si se consideran en conjunto (neurocirugía, sala de cirugía general y terapia quirúrgica el porcentaje es del 6.3%.

De los factores de riesgo que se encontraron con mayor frecuencia, fueron una estancia hospitalaria prolongada y el uso de dispositivos invasivos. El 60% de los pacientes contaban con un catéter intravascular al inicio del evento infeccioso, importante también resaltar que la mayoría de los aislamientos (49%), se encontró en hemocultivos, lo que puede asociar directamente la presencia de dispositivos intravenosos como la vía de entrada para desencadenar bacteriemias.

En segundo lugar de frecuencia se encontraron las infecciones urinarias, sin embargo en este punto fue difícil estimar si se encontraban asociadas o no al uso de sonda urinaria ya que de los 26 pacientes que presentaron IVU o pielonefritis, solo en 9 de estos se documentó en el expediente clínico el uso de sonda urinaria en el resto no se especificó si contaban o no con el dispositivo, por lo que es necesario contar con un registro de enfermería donde se especifique si existe un dispositivo urinario colocado, el tiempo de colocación, así como las fechas de recambio y la indicación de su permanencia. Esta sería una medida de control que pudiera aplicarse además a otros dispositivos.

Otro factor de riesgo a considerar es el uso previo de antibióticos que se encontró en 44 de los pacientes correspondientes al 66%. De estos 14 recibieron antibióticos de amplio espectro, correspondientes al 33%, el resto recibió otro tipo de antibióticos con baja o nula actividad contra enterobacterias. Sin embargo es importante considerar la presión antibiótica previa es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias bacterianas, y que en el caso de pacientes con larga estancia hospitalaria, más tarde pueden presentar un segundo evento infeccioso por patógenos resistentes que puede aumentar la morbilidad.

Es importante también señalar que las infecciones por Enterobacterias productoras de BLEEs, se presentaron clínicamente con datos de respuesta inflamatoria.

Hasta 92% cursaron con fiebre, y en 80% se acompañaron de taquicardia. La biometría hemática como estudio paraclínico inicial sigue siendo el mejor auxiliar para la evaluación de los procesos infecciosos, en la evaluación de la respuesta inflamatoria, en el 42 % de los casos esta se manifestó con leucocitosis y en segundo lugar con bandemia (32%), datos que orientan a una etiología bacteriana y que siempre deben de ser solicitados por el clínico ante la sospecha de un proceso infeccioso.

Como dato relevante en este estudio se encontró que una gran parte de los pacientes, hasta el 62%, se encontraba con anemia, sin poder concluir si ésta se encontraba presente de manera crónica, previo al inicio del evento infeccioso, para considerarse como un factor de riesgo o fue consecuente al proceso infeccioso en agudo, o a la patología de base.

Dentro de las complicaciones observadas, es de gran relevancia resaltar que una cuarta parte representada por el 25.3 % de los pacientes cursaron con datos de choque séptico ameritando el ingreso a terapia intensiva en el 15.8% de los casos. Lo que implica de manera alarmante un porcentaje importante con complicaciones graves que aumentan la comorbilidad a los pacientes, incrementan considerablemente la estancia hospitalaria y los costos para el manejo. Las defunciones secundarias a los procedimientos infecciosos se presentaron en 6 pacientes, 3 de ellos tenían diagnósticos oncológicos, 2 cardiopatía y 1 hepatopatía grave, lo que implica que estos pacientes son más susceptibles a presentar cuadros graves que ponen en riesgo la vida, y que al respecto se tendrán que implementar medidas para prevenirlas, como hospitalización en cubículos aislados, aislamiento de contacto, manejo adecuado de dispositivos intravenosos, etc.

Con respecto al tipo de antibiótico empleados, es importante también resaltar que el grupo de antibióticos que más prevaleció fue el de los B- lactámicos y de estos Cefepima fue el más indicado (52.3%), esto puede ser explicado por qué la mayoría de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs fueron de etiología nosocomial, y a que al inicio de del evento infeccioso, en el Hospital Infantil de México, dada la alta resistencia a las Cefalosporinas de 3ª generación, se acepta en general como tratamiento empírico inicial el uso de cefalosporinas de 4ª generación. Aunque se acepta que por definición las enterobacterias productoras de BLEEs son resistentes a las cefalosporinas de 4ª generación en estos pacientes el perfil de susceptibilidad in vitro a cefepima fue alto. De los 33 pacientes que se trataron con este antibiótico, 21 de estos las cepas fueron sensibles, 11 resistentes y solo 1 fue intermedio, lo anterior refleja que en algunos pacientes el uso de Cefepima puede ser adecuado para el tratamiento de estos procesos infecciosos, debido a que la respuesta in vitro puede diferir de la respuesta in vivo, independientemente del perfil de susceptibilidad, lo que complica para el clínico el establecimiento de la terapéutica inicial apropiada.

## CONCLUSIONES

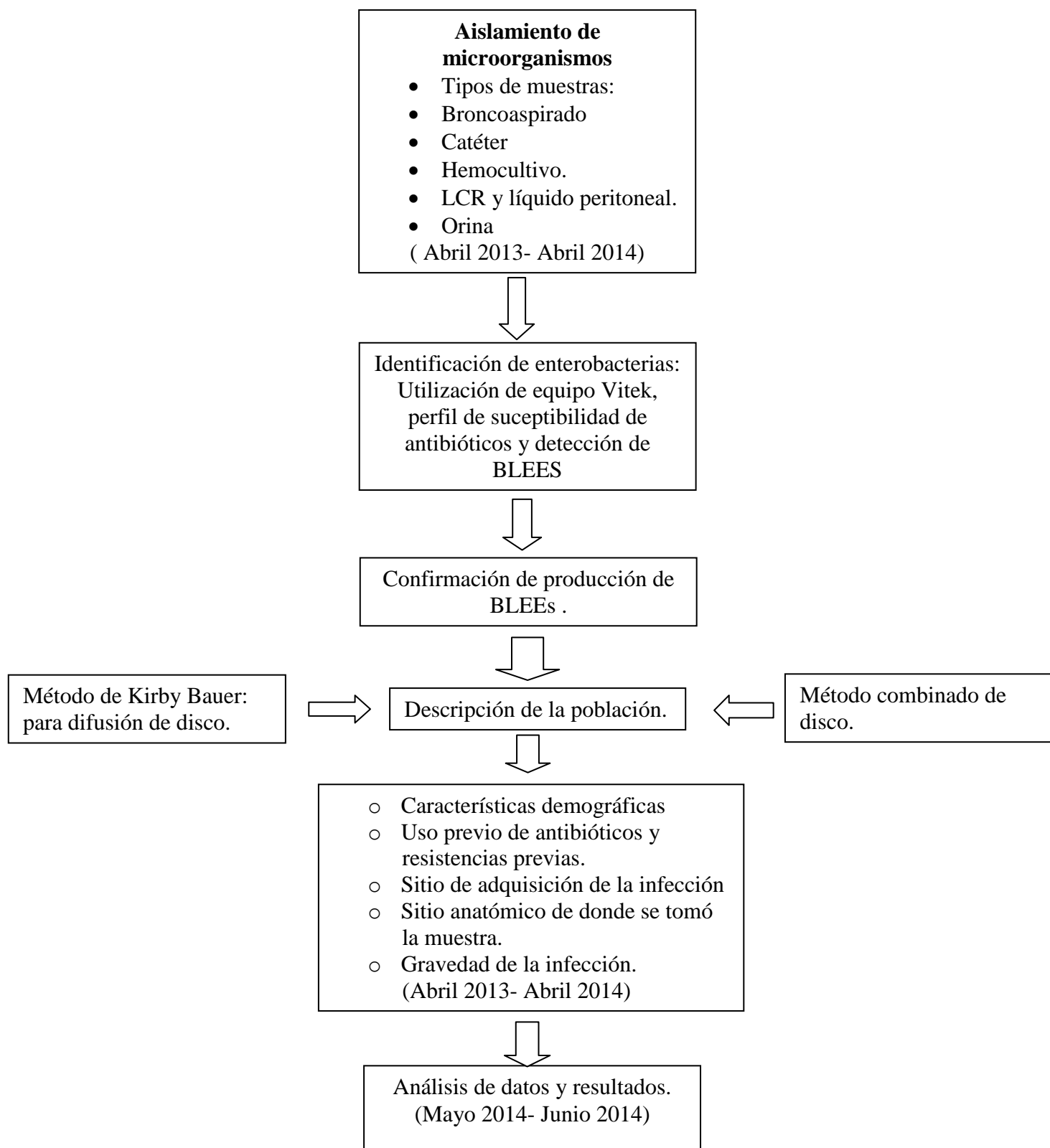
La emergencia de bacterias resistentes es un problema actual, sobre todo en el ámbito hospitalario y en pediatría no son la excepción, causando aun mayor alarma, ya que las infecciones que estas producen incrementan la comorbilidad de los pacientes, prolongan la estancia hospitalaria, y aumentan los costos en su atención.

Las enterobacterias productoras de BLEEs se encuentran en el Hospital Infantil de México como una etiología frecuente de infecciones nosocomiales, aislándose con mayor frecuencia en hemocultivos y urocultivos. Como sea descrito en general para las infecciones nosocomiales, la larga estancia hospitalaria, el uso de dispositivos invasivos como catéteres intravasculares y el uso de antibióticos de amplio espectro, son los principales factores que se encuentran asociados a su presencia. En este punto es importante seguir mejorando las medidas de prevención primaria, y como parte de estas acciones actualmente se encuentra en funcionamiento el programa “Vamos por el 100”, que promueve el lavado de manos. Otras medidas de prevención habrán que considerarse, sobre todo en el área de cuidados intensivos neonatales, donde se encontró el mayor número de aislamientos, y en especial con los pacientes oncológicos que tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves e incluso ser mortales.

La implementación de una terapéutica oportuna y apropiada es de vital importancia para la resolución del evento infeccioso, los datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, tienen que ser considerados por el pediatra como los datos iniciales en los procesos infecciosos graves, y ante su presencia el inicio de antibioticoterapia empírica deberá iniciarse oportunamente, y dirigirse posteriormente de acuerdo con los aislamientos y el perfil de susceptibilidad.

Es necesario contar con estudios prospectivos que evalúen factores de riesgo para implementar medidas de prevención y control de infecciones.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ho, J., Tambyah, P., Paterson, D. 2010 Multiresistant Gram- negative infections: a global perspective. *Antim Agent.* 23:543-53
2. Bradford P 200. Extender- Spectrum B-lactantes in the 21<sup>st</sup> Centuri: Characterizatio, Epidemiology, and Detection of this Important Resistance Threat. *Clin Microb Rev.* 14:933-51
3. Logan, L., 2012 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. *Clin Infec Disease.*
4. Martinez J., Baquero, F 2000 Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimi. Agent Chem.* 44:1771-77.
5. Livermore DM 1995. B- lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin microb Rev.* 8:557-84.
6. Neuhauser, M., Weinstein, R., Rydman., R., Danziger, L., Karam, G., Quinn, J. 2003. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units. Implications for Fluoroquinolone Use. *Amer Medic Assoc* 289:885-88.
7. Jarlier V. Nicolas MH. 1998., Sanders CC. 1992.
8. Hernandez, Pascual, A., Canton, R., Martinez, L., Grupo de Estudio de infección Hospitalaria. 2002. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000) *Enferm Infec Microbiol clin.* 21: 77-82.
9. Alegria, C., Rodriguez, J., Cano, M., Hernández, J., Calvo, J., Román, E., Díaz, M., Pascual, A., Martínez, L., 2011. *Klebsiella pneumoniae* Strain Producing Extended-Spectrum B-Lactamases in Span: Microbiological and Clinical Features. *J Clin Microb.* 49:1134-36.
10. Martinez, P., Mercado, M., Mattar, S. 2003. Determinacion de lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital de San Jerónimo, Monteria. *Colom MED.* 34:196-205.
11. Garcia P. 2003. Bacterial resistance to antimicrobial agents. *Rev Chil Infect.* 20: S11- S23
12. Benenson, S., Temprer, V., Cohen, M., Schwartz, C., Hidalgo-Grass C., Block, C. 2011. Imipenem Disc for detection on KPC Carbapenemase- Producing *enterobacteriaceae* in Clinical practice. *J Clin Microb.* 49:1617-20.
13. Queenam, A., Bush K. 2007. Carbapenemases: the Versatile B- Lactamases. *Cil Microbiol Rev.* 20:440-58.
14. Cornaglia, G., Giamarellou, H., Rossolini G.M. 2011 Metallo B- lactamases: a last frontier for B-lactams? *Lancet Infect Deseas.* 11:381-93.
15. Bush , K., Jacoby. G., Medeiros, A ., A functional Classification Scheme for B- lactamases and Its Correlations with Molecular Structure. *Antimicrobial Agent Chemo.* 39:1211-33.
16. Rupp, M., Fey, D. 2003 Extended Spectrum B- Lactamase (ESBL)- producing Enterobacteriaceae Considerations for Diagnosis, Prevention and drug Treatment. *Drugs.* 63:353-65.
17. Hirsch. E., 2010. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antim Chemo.* 1119-25.
18. Kim, S., Hong, S., Moland E., Thomson K., 2007. Convenient Test Using a Combination of Chelating Agents for Detection of Metallo B Lactamases in the Clinical Laboratory. *J Clin Micrbiol.* 45: 2798-2801.

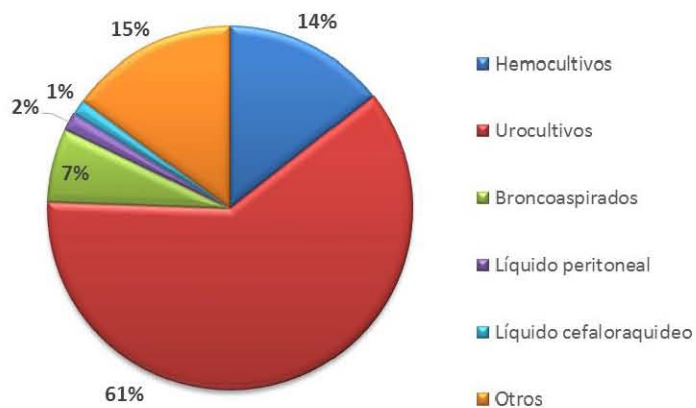
19. Kim, Y., Qureshi Z., Adam- Haduch J., Park Y., Shutt K. 2012. Features of Infection Due to *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase- Producing *Escherichia coli*: Emergence of Sequence Type 131. *Clin Infect Dis* 54:1-8.
20. Picao, R., Andrade, S., Nicoletti, A., Campana E., Moraes, G., Mendes, R., Gales, A., 2008. Metallo B lactamases Detection: Comparative Evaluation of Double Disk Synergy versus Combined Disk test for IMP, GIM, SOM, or VIM. Producing isolates *J Clin Microbiol*. 46:2028-37.
21. Epidemiología García D., Fossas, P. 2011. Prevalencia, factores de riesgo y morbimortalidad asociada a infección por *E. coli* BLEE en centro médico ABC. Tesis de posgrado UNAM. 40.
22. Centro Médico Nacional Fagundo, S. R, Cerros, S., J. Pérez J. 2008. Evaluación del equipo automatizado para la detección de Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. *Medigraph artem en líneas*. 33:94-102.
23. Hospital de Durango Navarro N.M., Robles Z., Garibay E., Ruiz., 2011. *E. coli* y *K. pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de B- lactamasas en hospitales de Hermosillo Sonora. *Salud Pub Mex*. 53:341-44
24. Navarro M., Moreo B., Lopez B., Fragoso M., Sánchez J. 2005. Detección de cepas de *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de B- lactamasas de espectro extendido, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora *Bol Cil Hosp Inf Edo Son*. 22:64-70
25. Morfin-Otero. R., Rodriguez E., Deshpande, L., Sader, H., Castanheira M. 2009. Dissemination for a *bla- VIM2* Carrying Integron Among Enterobacteriaceae Species In Mexico: Report From The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program *Microb Drug Resis*. 15:33-35.
26. Alpuche C., Daza , C. 2002. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas, resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de 2 peligrosos enemigos. *Enf Inf Micro*. 22:192-99

ANEXOS 1.

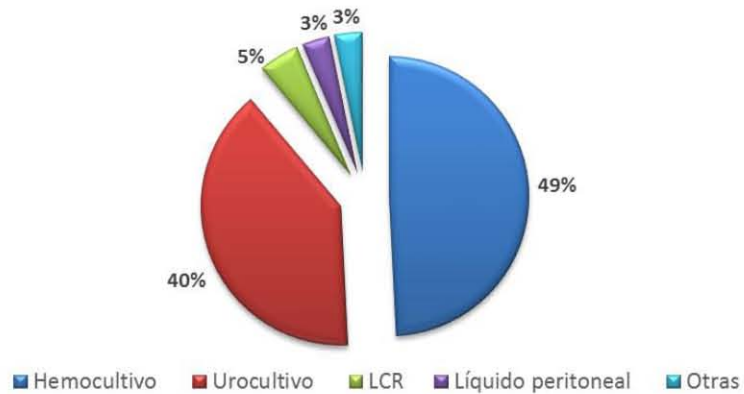
Fig. 1. Sitios de Aislamientos de Enterobacterias productoras de BLEEs

Sitio	Número	Porcentaje
Urocultivos	225	61%
Hemocultivos	53	14%
Broncoaspirados	24	7%
Líquido peritoneal	6	2%
Líquido cefaloraquideo	5	1%
Otros	55	15%
<b>TOTAL</b>	<b>368</b>	<b>100%</b>

Fig. 2. SITIOS DE AISLAMIENTOS DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEEs



**Fig 3. Sitios de aislamientos de Enterobacterias productoras de BLEEs**



**Fig. 4 Datos Demográficos de los pacientes con aislamientos de Enterobacterias productoras de BLEEs**

		Porcentaje (%)
<b>Edad</b>	0- 204 meses	32.2
<b>Sexo</b>		
Femenino	29	46
Masculino	34	53.9
<b>Procedencia del paciente</b>		
Hospitalización	46	73
Comunidad	16	25.3
<b>Estancia hospitalaria</b>	4-430 días	64.3

**Fig 5 Distribución de salas hospitalarias de aislamientos de *E. coli* y *K.pneumoniae***

SALA DE PROCEDENCIA	Número	Porcentaje (%)	SALA DE AISLAMIENTO	Número	Porcentaje %
Urgencias	11	17.4	Urgencias	11	17.4
UCIN	13	22.2	UCIN	13	20.6
Terapia Intensiva	1	1.58	Terapia Intensiva	5	7.9
Terapia Quirúrgica	0	0	Terapia Quirúrgica	1	1.58
Infectología	3	9.5	Infectología	3	4.7
Pediatría Mixta	7	15.8	Pediatría Mixta	4	6.3
Nefrología	9	14.2	Nefrología	9	14.2
Medicina Interna	6	9.5	Medicina Interna	5	7.9
Oncología	5	11.1	Oncología	3	4.7
Cirugía	3	4.7	Cirugía	4	6.3
Neurocirugía	5	7.9	Neurocirugía	5	7.9
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100</b>		<b>63</b>	<b>100</b>



Fig 6 Datos clínicos y de Laboratorio encontrados en pacientes con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEEs

<b>Datos clínicos</b>	<b>No. de eventos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Taquicardia	51	80.9
Hipotensión	10	15.8
Fiebre	58	92
Taquipnea	44	69.8
<b>Hallazgos de laboratorios</b>		
Anemia	39	61.9
Trombocitopenia	19	30.1
Leucopenia	14	22.2
Leucocitosis	30	47.6
Bandemia	20	32.7

Fig 7 Factores de Riesgo encontrados en pacientes con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEEs

	<b>Número</b>	<b>Porcentaje(%)</b>
<b>Uso de Dispositivos</b>	38	60
Catéter venoso Central	24	63.1
Sonda urinaria	6	15.7
Tubo endotraqueal	2	5.2
VDVP	2	5.2
Otros	4	10.5
<b>Procedimientos Quirúrgicos</b>	15	23.8
<b>Uso de antibioticos previos</b>	42	66.6
AmiKacina	3	7.1
Cefuroxima	7	16.6
Cefotaxima/Ceftriaxona	4	9.5
Cefepima	8	19
Vancomicina	3	7.1
Anfotericina B	1	2.3
Ampicilina	5	11.9
Meropenem	2	4.7
TMP/SMX	2	4.7
Otros	7	16.6

Fig 8. Antibiotico utilizado en el tratamiento inicial en pacientes con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEEs		
Antibiótico	Número	Porcentaje (%)
Cefepima	33	52.3
Meropenem/Imipenem	20	31.7
Cefotaxima/Ceftriaxona	6	9.5
Piperacilina/Tazobactam	2	3.1
Otro	2	3.1

Fig 9. Complicaciones Registradas en pacientes con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEEs		
	Número	Porcentaje (%)
Choque	16	25.3
Ingreso a Terapia Intensiva	10	15.8
Defunciones	6	9.5
Falla Orgánica múltiple	2	3.1
Otras	1	1.5

}

**ANEXO 2.**

**PRESENCIA DE ENTEROBACTERICAS PRODUCTORAS DE BLEE Y CARBAPENEMASAS  
EN PACIENTES PEDIATRICOS**

Iniciales..... Expediente..... Sala.....  
 Fecha de ingreso...../...../..... Fecha de egreso ...../...../..... DEIH.....  
 Fecha de Ingreso al protocolo ...../...../..... Fecha salida del protocolo...../...../.....

**Datos Demográficos:**

Edad..... Fecha nacimiento...../...../..... Sexo (1=masculino, 2=femenino) .....  
 Procedencia (1=comunidad, 2=hospital, 3=referido de otra institución) .....

**Datos del diagnóstico primario:**

Diagnósticos de base

1..... 4.....  
 2..... 5.....  
 3..... 6.....

Diagnóstico infeccioso

1..... 3.....  
 2..... 4.....

**Signos vitales (Al ingreso al protocolo)**

	No (=0)	Si (=1)
Taquicardia		
Bradycardia		
Taquipnea		
Bradipnea		
Hipotensión		
Hipertensión		
Fiebre		
Hipotermia		

Número de días con fiebre	
Temperatura máxima	
Temperatura mínima	

**Antibióticos previos:**

Uso previo de antibióticos (No=0, Si=1).....

NOMBRE DE ANTIBIOTICO	FECHA DE INICIO Y TÉRMINO (día/mes/año)	DURACIÓN (días)
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	

**Dispositivos invasivos:**

Presencia de dispositivos invasivos (No=0, Si=1).....

TIPO DE DISPOSITIVO	FECHA DE COLOCACIÓN Y RETIRO (día/mes/año)	DURACIÓN (días)
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	

**Procedimientos invasivos:**

Ventilación mecánica: (No=0, Si=1).....

De: ...../...../..... a: ...../...../..... Duración (días):

Cirugía previa (No=0, Si=1)..... Fecha de cirugía...../...../.....

Tipo de cirugía: .....

.....

Otro procedimiento invasivo (No=0, Si=1)..... Fecha del procedimiento...../...../.....

Tipo de procedimiento: .....

.....

Otro procedimiento invasivo (No=0, Si=1)..... Fecha del procedimiento...../...../.....

Tipo de procedimiento: .....

.....

**Manejo antimicrobiano del evento infeccioso**

NOMBRE DE ANTIBIOTICO	FECHA DE INICIO Y TÉRMINO (día/mes/año)	DURACIÓN (días)
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	
	De: a:	

**Cultivos positivos**

Número Cultivo	Tipo de cultivo	Fecha de toma (día/mes/año)	Fecha de reporte (día/mes/año)	Microorganismo

**Susceptibilidades (S: Sensible, I: Intermedio, R: Resistente) y  
Concentración inhibitoria mínima (CIM) mcg/ml**

Número Cultivo	Microorganismo	AN	AM	CFTX	CAZ	CEF		PIPTAZ	IMI	CIPR	LEVO	

**Datos de laboratorios al ingreso al protocolo.** Fecha...../...../.....

Hemoglobina		Leucocitos	
Hematocrito		Neutrófilos %	
Plaquetas		Bandas %	
		Linfocitos %	
Procalcitonina		Monocitos %	

EGO: (No=0, Si=1)..... Fecha...../...../..... Técnica.....

pH.....	D.U.....	Nitritos.....	Leucocitos.....	eritrocitos.....
Sedimento: leucocitos.....		Eritrocitos.....		Bacterias.....

Complicaciones: (No=0, Si=1).....

<b>COMPLICACIONES GENERALES</b>	
Choque séptico	
Choque hipovolémico	
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Coagulación intravascular diseminada	
Deterioro neurológico	
Ingreso a cuidado intensivo	
Falla respiratoria	
Falla hepática	
Falla renal	

**Desenlace:**

Resolución de la infección: (No=0, Si=1).....

Defunción: (No=0, Si=1).....