



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

“FACTORES PRONÓSTICOS EN BACTERIEMIAS POR BACILOS
GRAM NEGATIVOS”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. EDITH ALEJANDRA GONZÁLEZ VÁZQUEZ

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ



FEBRERO 2016, MÉXICO, D.F.

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to the tutor or supervisor, Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

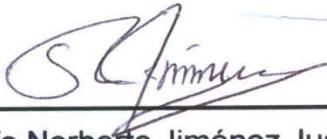
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DEL PROYECTO:

**FACTORES PRONÓSTICOS EN BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAM
NEGATIVOS**

VoBo

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Jefe de Servicio de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe de Departamento Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis padres, por darme vida, amor, esperanzas y sueños.

A mis hermanos, por vivir juntos lo maravilloso que es ser niño.

A Daniel, por alimentarme el alma.

A todos los niños que me alegran el día con una sonrisa.

Agradecimiento a Daniela Chávez, por el apoyo brindado.

ÍNDICE GENERAL

Contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
ANTECEDENTES	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
METODOLOGÍA	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
VARIABLES	22
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	22
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	36
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

Las bacteriemias por bacilos Gram negativos son tanto peligrosas como un reto. La incidencia de éstas va en relación a características de los pacientes, como la edad, diagnóstico de base y comorbilidades. Durante los últimos años se ha observado un incremento dramático en la resistencia antimicrobiana entre los organismos Gram negativos. Los patógenos Gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido, son ahora más comunes y están asociados a altas tasas de tratamiento empírico inadecuado y de mortalidad. El objetivo de este estudio es analizar los factores pronósticos de las bacteriemias por bacilos Gram negativos, los factores de riesgo, la tasa de mortalidad entre los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México. Se realizó un Estudio de cohorte retrospectiva.

Resultados: Se analizaron 103 eventos de bacteriemia por bacilos Gram negativos en 94 pacientes, el 61.7% eran de sexo masculino. Los diagnósticos de base más frecuentes fueron cáncer con 37.8% (39 pacientes), de los cuales 15.5% (16 pacientes) tenían diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. La distribución de los diagnósticos infecciosos fue la siguiente: 44.7% de los pacientes se presentó con sepsis, 12.6% con choque séptico, 21.4% con infección relacionada a catéter, 11.7% neumonía, 6 pacientes con infección de vías urinarias, y 3 pacientes con neutropenia febril sin cuadro de sepsis clínica.

Se reportaron 16 pacientes con falla al tratamiento. La mortalidad global reportada fue de 14.6% (15 pacientes). El 100% de los pacientes fallecidos tuvo una bacteriemia de adquisición nosocomial. El 34% de los pacientes con bacteriemia por BGN requirieron de cuidados intensivos.

En el análisis bivariado global los factores asociados a bacteriemia por microorganismo MDR fueron: uso de antibiótico previo OR 3.33 p 0.021 (IC 95% 1.202 - 9.24), y uso de nutrición parenteral total OR 3.24 p 0.016 (IC 95% 1.27 – 8.21). Los factores asociados a muerte fueron: falla al tratamiento con un OR 29.7 p <0.001 (IC 95% 7.74 – 113.83), y choque séptico con OR 7.34 p <0.001 (IC 95% 2.39 – 22.58).

Se realizó un modelo de regresión logística en el cual las únicas variables que se asociaron de forma independiente a muerte fueron falla al tratamiento y choque séptico.

INTRODUCCIÓN

Las bacteriemias por bacilos Gram negativos implican una gran causa de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. El curso y desenlace de la infección por estos agentes podrían ir de la mano con las comorbilidades del paciente, las características del microorganismo, incluyendo las resistencias bacterianas a los diversos antimicrobianos, la gravedad de la infección y el estado clínico del individuo.

La resistencia bacteriana ha incrementado en los últimos años en todo mundo, reportándose diversas prevalencias de patógenos multidrogo resistentes, drogo resistentes extensivos e incluso panresistentes, haciendo esto un reto para el clínico al momento de elegir una terapia empírica adecuada.

Existen pocos datos acerca del pronóstico en niños cuando cursan con bacteriemia por bacilos Gram negativos, es por eso que se considera un tema de interés debido a la población pediátrica que se maneja en el tercer nivel, las implicaciones que tiene en el curso clínico del paciente, la respuesta al tratamiento, los recursos empleados (tanto materiales como humanos), y los costos que se le confieren.

MARCO TEÓRICO

Importancia de la sepsis e infecciones del torrente sanguíneo

La sepsis es un importante problema de salud, con tasas de prevalencia, morbilidad y mortalidad similares a los reportados en poblaciones adultas. La población más afectada es aquella que comprende la edad de 3 años, el sitio más frecuente de infección es el respiratorio seguido de bacteriemia ^{1, 2}. En general la mortalidad hospitalaria es del 25% la cual no discrepa entre edad o el desarrollo o limitación de recursos de cada país. La principal etiología de sepsis es *Staphylococcus aureus*, sin embargo los bacilos Gram negativos también contribuyen a esta enfermedad sobre todo en el ámbito hospitalario y en los menores de 1 año.

Las definiciones de bacteriemia, sepsis, sepsis grave y choque séptico derivan de un consenso de expertos y a sus definiciones fueron creadas para optimizar la atención y estandarizar las definiciones en estudios de investigación ³, las definiciones se menciona en la tabla 1.

Definición de Bacteriemias por bacilos Gram negativos, sepsis, sepsis grave y choque séptico	
Bacteriemia por BGN	Se refiere a el aislamiento, en al menos un hemocultivo, de una o varias bacterias Gram negativas bacilares.
Respuesta inflamatoria sistémica	Fiebre >38.5C (rectal, vesical, oral o por catéter central) o hipotermia < 36°C en medición central ó leucocitosis/leucopenia. Generales: taquicardia más de 2 DE para la edad o bradicardia en <1 año, taquipnea, alteración del estado mental.
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a un foco infeccioso comprobado o probable.
Sepsis Grave	Sepsis más uno de los siguientes elementos: disfunción orgánica cardiovascular, síndrome de

	distrés respiratorio agudo ó 2 o más disfunciones orgánicas (renal, respiratoria, neurológica, hematológica o hepática)
Choque séptico	Hipotensión persistente a pesar de la reanimación adecuada con líquidos. Existencia de taquicardia asociada a signos de disminución de perfusión: <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de pulsos periféricos - Alteración de estado de conciencia - Llenado capilar tipo flash o >2 segundos. - Extremidades frías o moteadas - Disminución de uresis. - Elevación de lactato.

Tabla 1.

Epidemiología

Las bacteriemias causadas por bacilos Gram-negativos multidrogo resistentes representan una causa de morbilidad y mortalidad significativa. En la población Europea en un estudio retrospectivo observacional reportó en un período de 12 meses que la edad media de pacientes con bacteriemias fue de 1.1 años, los cuales 86.3% presentaban alguna enfermedad de base y el 39% de los microorganismos eran multidrogo resistentes; el rango de mortalidad fue de 16% y mortalidad relacionada a la sepsis de 9.2%. Los bacilos Gram negativos más frecuentemente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, el 67.6% de las infecciones fueron nosocomiales.⁴

Olmsted reporta que en una revisión de diferentes condados, la fuente de infección más común fue el tracto urinario en su población. A su vez, se reportó que de 56 pacientes pediátricos, los menores de 1 año presentaron mayor incidencia de bacteriemias por BGN, dentro de estos la incidencia fue aún mayor en mujeres que en hombres (tabla 2), 68% de los pacientes tenían una patología de base (se describirán

en los siguientes apartados). Es importante señalar que 84% de los episodios fueron monomicrobianos y solo el 16% polimicrobianos, el 38% fue causado por *E. coli*, seguidas de *P. aeruginosa* en un 13%, *Klebsiella spp* 9%, *Enterobacter spp* 6%. Las fuentes de infección en orden de aparición fueron: tracto urinario (34%), gastrointestinal (7%), respiratorio (7%), piel y tejidos (5%), catéter venoso central (4%).⁵

Así mismo en un estudio prospectivo realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos se encontró que los sitios de infección en orden de frecuencia fueron vías respiratorias bajas (35%), bacteriemias (21%) y el tracto urinario (21%).

En el Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI durante 3 años, hubo 847 bacteriemias nosocomiales y el 52.2% fueron causados por bacilos Gram negativos; de estos los más comunes fueron *Klebsiella pneumoniae* (30.4%), *Escherichia coli* (18.9%) *Enterobacter cloacae* (15.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (9.9%), y *Acinetobacter baumannii* (4.6%).^{6,7} Así mismo se expuso la resistencia por *K. pneumoniae* y *E. coli* a cefalosporinas y fluoroquinolonas ^{6,7}. En otro estudio realizado por Morfin-Otero, expone a *E. coli* como bacteria Gram negativa más frecuente, nuevamente se demuestra la resistencia hacia ciprofloxacina y levofloxacina en 50% de los casos, seguidas de *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a levofloxacino y carbapenémicos respectivamente.

En el Hospital Infantil de México cerca del 50% de bacterias recuperadas de diferentes cultivos son por Gram negativos, los cuales han cobrado mayor importancia en los últimos años debido al incremento en la resistencia a antimicrobianos y a las pocas opciones nuevas de tratamiento que se han desarrollado. Un estudio realizado en el periodo de enero 2010 a junio 2011 en el HIM, demostró que los microorganismos presentes en hemocultivos en orden de frecuencia fueron: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus pneumoniae*. La actividad antimicrobiana en contra de los diferentes patógenos fue variable. *E. coli* presento mayor resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (74%) y ampicilina-sulbactam (68%). Se mostró el aumento de resistencia en ambos grupos (Gram positivos y negativos) en contra de los fármacos convencionales ⁸. (tabla 2)

MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS MÁS FRECUENTES Y SU SUSCEPTIBILIDAD A VARIOS ANTIMICROBIANOS.		
Bacteria	Resistencia	(% R)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina/sulbactam	69
	Piperacilina/tazobactam	57
	Ceftazidima	69
	Ceftriaxona	69
	Cefepima	68
	Meropenem/imipenem	0
	Amikacina	32
	Fluoroquinolonas	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima	25
	Cefepima	23
	Piperacilina/Tazobactam	17
	Meropenem/Imipenem	27
	Amikacina	31
	Fluoroquinolonas	24
<i>E. coli</i>	Ampicilina/sulbactam	68
	Piperacilina/tazobactam	28
	Ceftriaxona	40
	Cefepima	39
	Meropenem/imipenem	0
	Amikacina	4
	Fluoroquinolonas	45

tabla 2. %R: porcentaje de cepas resistentes.

Actualmente la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública, incluso la OMS ya lo toma dentro de sus prioridades, elaborando un reporte en el 2014; en este reporte se hace hincapié en altas tasas de resistencias observadas en infecciones adquiridas en la comunidad, la cual tiene efectos negativos en la evolución del paciente como en los gastos del mismo ⁹. Otra de las consecuencias de ésta es la

disminución de las opciones terapéuticas para infecciones comunes. Se realizó un reporte de 129 miembros, sobre resistencia a antimicrobianos comúnmente usados. En cuanto a infecciones causadas por bacilos Gram negativos, se reportó alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación por parte de *E. coli* y *K. pneumoniae*; esta última es resistente también a carbapenémicos por arriba del 54% de los casos reportados. Para *E. coli* se reportó alta resistencia a fluoroquinolonas lo cual limita el tratamiento oral para condiciones comunes en estas zonas, tales como las infecciones del tracto urinario. Aquellos pacientes con infecciones por bacterias resistentes a antimicrobianos generalmente tienen un riesgo incrementado de peores resultados clínicos y muerte, así como el uso de mayores recursos de salud que aquello que no mostraron resistencia.

Ahora que a nivel mundial se está estudiando la resistencia a los antimicrobianos, ha sido necesario estandarizar ciertas definiciones. En el caso de los bacilos Gram negativos un grupo de expertos definieron la multidrogo resistencia (MDR), drogo resistente extensivo (XDR) y panresistencia (PDR) de la siguiente forma ¹⁰. (tabla 3).

DEFICIONES DE MULTIDROGO RESISTENTE, DROGO RESISTENTE EXTENSIVO Y PAN RESISTENCIA.

MDR	XDR	PDR
No susceptible al menos a 1 agente en 3 o más categorías antimicrobianas.	No susceptible a por lo menos 1 agente en todas menos dos o menos categorías antimicrobianas	Falta de susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas
* <i>Acinetobacter spp</i> : aminoglucósidos, carbapenems antipseudomonas, fluoroquinolonas antipseudomonas, cefalosporinas de espectro extendido, polimixinas, tetraciclinas.		
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Aminoglucosidos, carbapenems antipseudomonas, cefalosporinas antipseudomonas, fluoroquinolas antipseudomonas,		

monobactams, polimixinas, ac. fosfonicos.

**Enterobacteriaceae*: Aminoglucosidos, penicilinas antipseudomonas + inhibidores de B-lactamasa, carbapenems, cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4 generación, cefamicinas, fluoroquinolonas, monobactams, penicilinas, ac. fosfonico, polimixinas, tetraciclinas.

Tabla 3

Factores de riesgo

Hay factores de riesgo descritos para bacteriemias por BGN, como es larga estancia intrahospitalaria, presencia de catéter venoso central y el número de días de uso, nutrición parenteral, particularmente con lípidos intravenosos así como la presencia de comorbilidades como son hidrocefalia, mielomeningocele, cáncer, inmunocompromiso, enfermedades congénitas del corazón, falla hepática y enterocolitis necrotizante^{11, 12}.

En el año 2008 se realizó un estudio realizado en Taiwan con una duración de un año, con el objetivo de evaluar la epidemiología y las características clínicas de bacteriemias por Gram negativos así como identificar factores de riesgo de fatalidad, se analizaron 221 casos de bacteriemias y se reportó que las 3 fuentes de infección más comunes provienen de pulmón (22.2%), tracto urinario (14.9%) y tracto biliar (11.3%). También concluye que el retiro temprano o evitar el uso de los corticoesteroides disminuyen el riesgo de contraer una bacteriemia por Gram negativos¹³.

Peralta expone el aumento de resistencia a fármacos en aquellos pacientes que se encontraron expuestos a amikacina, levofloxacina, y trimetoprim sulfametoxazol, asociado a un estado de inmunocompromiso¹⁷.

Un estudio retrospectivo realizado en un período de 12 meses, en hospitales al norte de India, utilizando 346 aislamientos bacterianos, se observó 51.73% eran productores extensivos de B- lactamasas (ESBL), de estos 55.69% fueron *E. coli* y 44.31% fueron *K. pneumoniae*. ESBL mostró resistencia a multitud de antibióticos probados. Se encontraron como factores de riesgo significantes para resistencia, la exposición prolongada previa a antibióticos ($p=0.01$ y 0.02). Para ambos bacilos Gram negativos (*E. coli* y *K. pneumoniae*) se encontró resistencia hacia cefepima (53.76% y 51.25%),

amikacina, y dentro de las cefalosporinas de tercera generación, la máxima resistencia se encontró contra ceftriaxona (78.49% y 79.73% respectivamente) ¹⁴.

Factores pronósticos

En un estudio realizado en el 2012 sobre factores predictivos de mortalidad en bacteriemias por Gram negativos, se describieron en un período comprendido de enero 2001 a octubre 2006 factores pronósticos de mortalidad en 28 días en el cual se encontró relacionado malignidad (OR 3.48,95%), cirrosis hepática (OR 1.98, 95%), focos de alto riesgo distintos a los urinarios así como la presencia de catéter venoso central (OR 5.54, 95%) ¹⁵.

Algunos otros factores descritos en demás artículos que debemos de tomar a consideración son la edad del paciente, presencia de sepsis severa, estado de inmunocompromiso, enfermedad hepática y hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos que aumentan conforme pasan los días de estancia en la unidad. ^{16,17}.

Respecto al último punto cabe resaltar que un gran porcentaje de pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos se encuentran bajo intubación orotraqueal, con el consiguiente aumento de focos infecciosos respiratorios. Además de que aquellos pacientes que se encuentran internados más de 48 hrs. presentan mayor aislamiento de bacterias con resistencia a antimicrobianos ¹⁸.

Impacto clínico

Existe controversia entre tratamiento empírico inadecuado, así como el retraso de un tratamiento efectivo mayor a 72 horas se encuentra asociado a el aumento de mortalidad y/o peor pronóstico; pues existen otras bibliografías que refieren, que un tratamiento adecuado temprano no mejora la sobrevivencia de los pacientes. ¹⁸

En un estudio realizado en España, Gran Canaria en el año 2012, se evaluó la influencia de un tratamiento empírico adecuado y la resistencia bacteriana en la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*; ellos refieren existe una asociación significativa entre la elevación de mortalidad con una inadecuada terapia empírica así como el uso de monoterapia ¹⁹. Sick AC reporto en un estudio realizado

del 2004 al 2012 los beneficios del uso específicamente de aminoglucósidos adicionados a Beta-lactámicos en aquellos niños con BGN MDR (en aquellos que no presentan multi-drogo resistencia, no se observó beneficio alguno); a su vez recalcó que el uso de terapia combinada no disminuye el tiempo de duración de la bacteriemia ²⁰.

Como se comentó previamente *Escherichia coli* es uno de los organismos Gram-negativos más frecuentes, sin embargo existen pocos datos sobre factores pronósticos, así como las consecuencias particulares de las resistencias a los antibióticos. Se realizó un estudio con 663 pacientes, que reportó que aquellos pacientes con multi drogo resistencia contaban con menor frecuencia con un tratamiento empírico correcto así como que presentaban mayor mortalidad ²⁰. Realizando una asociación entre un tratamiento adecuado y el pronóstico.

Impacto de la resistencia bacteriana

Actualmente la tasa de resistencia bacteriana se encuentra en un notable ascenso, lo cual tiene repercusiones tanto clínicas como económicas. En este momento se busca el uso de tecnología para diagnósticos rápidos con la finalidad de iniciar la antibioticoterapia optima y así disminuir el tiempo de hospitalización, de la mortalidad y por último de los costos anuales por paciente como institución ^{22,23}. En un estudio publicado en el año 2014 realizado con un total de 153 pacientes hospitalizados con bacteriemias Gram negativas resistentes contra 112 que recibieron tratamiento temprano, se mostró la disminución del tiempo de hospitalización de 23.3 a 15.3 días; la mortalidad que disminuyó del 21% al 8.9%, así como el costo anual ahorrado estimado de \$2.4 millones.

ANTECEDENTES

Las bacteriemias por bacilos Gram negativos tienen una mortalidad reportada del 16 al 30%. La incidencia de éstas va en relación a características de los pacientes como la edad, diagnóstico de base y comorbilidades. A pesar de ser un problema importante a nivel hospitalaria, hay muy poca información sobre factores pronósticos en niños con bacteriemias por bacilos Gram negativos (BGN).

En todo el mundo se ha reportado un aumento en la incidencia de bacteriemias por BGN y su mortalidad relacionada. Más recientemente el incremento de la incidencia de organismos multidrogo resistentes Gram negativos ha sido motivo de preocupación. Debido a que el espectro de microorganismos que causan bacteriemia y su resistencia a los antibióticos varía entre las regiones geográficas y el ambiente de atención hospitalaria, el conocimiento de la epidemiología y la susceptibilidad antimicrobiana a nivel local, nacional e internacional es de vital importancia para guiar una terapéutica empírica adecuada y prevenir los pronósticos adversos.

En un estudio realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel, en Roma, en el periodo de un año se reportaron 329 (26%) hemocultivos con aislamiento de bacterias Gram negativas, el 84.9% de sus pacientes tenía padecimiento de base, y reportan una tasa de mortalidad del 16% y la mayoría de los fallecidos tenía diagnóstico hemato-oncológico. Los factores asociados a mortalidad relacionada a sepsis fueron resistencia antimicrobiana (OR 4.26 IC 95% 1.07-16.9) e infección de adquisición hospitalaria (OR 1.13, IC 1.05-1.22). En el grupo de los pacientes con aislamiento por MDRGN la mortalidad fue de 22.6%²⁷.

En nuestra población de pacientes pediátricos se tiene una gran mayoría con diagnóstico hemato-oncológico, por tratarse de un tercer nivel de atención. Este padecimiento les confiere mayor riesgo de infecciones en general, incluyendo bacteriemias endógenas y exógenas.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario en Seoul, Korea, se analizaron los factores de riesgo asociados con infección sanguínea por especies de *Enterobacter* resistentes a cefalosporinas, de los cuales la estancia hospitalaria mayor a 2 semanas, adquisición nosocomial, la atención en unidad de cuidados intensivos, estado post

quirúrgico, invasividad como sonda urinaria y catéter venoso central, y uso de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas en el caso del estudio). Los factores que se asociaron a mortalidad a los 30 días fueron resistencia a cefalosporinas de amplio espectro, larga estancia hospitalaria, cuidados en UCI, presentación con choque séptico y desconocimiento del sitio de infección ²⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las bacteriemias por bacilos Gram negativos se encuentran con frecuencia en la práctica clínica entre todos los grupos de edad. El tipo de patógeno y la adquisición de la infección depende de la población estudiada.

No se tienen datos publicados en México acerca de la incidencia de esta patología en población como la nuestra, así como los patógenos más frecuentemente implicados, el porcentaje de resistencia asociado a la falla al tratamiento y tasa de mortalidad, así como los costos que implica tratarla.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronósticos en bacteriemias por bacilos Gram negativos en el Hospital Infantil de México?

¿Cuál es el porcentaje de falla al tratamiento?

¿Cuál es la tasa de mortalidad?

JUSTIFICACIÓN

Se ha mencionado ya, que las bacteriemias causadas por bacilos Gram negativos representan una causa bastante significativa de morbilidad y mortalidad. Estudios previos que específicamente hablan sobre bacteriemias por Gram negativos se han enfocado ampliamente a la población adulta, limitados a infecciones asociadas a los cuidados de la salud, restringidas a grupos pediátricos muy específicos o a patógenos particulares. Existen pocos estudios acerca del desenlace clínico de infecciones sanguíneas por Gram negativos en hospitales pediátricos. Hay aún menos estudios de cohorte enfocados en el resultado de sepsis por bacterias Gram negativas multidrogo resistentes en niños.

Es por esto que este rubro es importante de evaluar ya que en nuestra población pediátrica tenemos alta prevalencia de infecciones por bacilos Gram negativos, siendo relevante describir los factores que llevan a un mejor o peor desenlace cuando se trata de una bacteriemia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores de riesgo, falla al tratamiento, y mortalidad de las bacteriemias por bacilos Gram negativos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Susceptibilidad de aislamientos bacterianos.

Porcentaje de bacteriemias por germenes multidrogosresistentes.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Estudio observacional, longitudinal de cohorte retrospectiva.

Sede del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión: niños con sepsis secundario a bacteriemia por un bacilo Gram negativo, haber terminado tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y tener el expediente disponible. Los criterios de exclusión que no haya terminado tratamiento en HIMFG, bacteriemia por colonización de CVC sin datos clínicos de Sepsis.

Universo de estudio

La cohorte se construirá a partir de la base de datos del laboratorio clínico; se identificaron a los niños con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativo, posteriormente se revisaran sus expedientes.

Periodo de estudio

Enero a diciembre 2013 y el seguimiento fue de 1 año.

Muestra del estudio

Muestreo secuencial por conveniencia.

Consideraciones Éticas

El actual proyecto de investigación se basó en todas aquellas normas y estándares éticos, legales y jurídicos con la finalidad de proveer el respeto y protección a sus salud y derechos individuales a todo aquel que se haya incluido en el estudio.

En este estudio se tomo en cuenta las siguientes consideraciones de acuerdo a la declaración de Helsinki así como a el reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

-Se conservó la intimidad y confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación. Esto se realizó al manejar todos los documentos sin incluir nombre de los sujetos ni datos personales. La información se recaba solamente con las iniciales del sujeto y el registro de su expediente. Toda información obtenida se resguardará en el Departamento de Infectología y solo tendrán acceso los investigadores, o las instancias que requieran hacer una auditoria del estudio, como lo son:

- Comité de Investigación y Ética del HIMFG
- Secretaria de Salud

-Los documentos fuente se guardarán por al menos 10 años, conservando la privacidad de los mismos.

-De acuerdo a el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, calificamos a nuestro estudio como una investigación sin riesgo pues no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de las personas que participan en el estudio, por lo que no se requiere cartas de consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS V20. Se ejecutó estadística descriptiva, reportando frecuencias simples y porcentajes, además de un análisis bivariado para buscar asociación entre las variables de interés y la muerte, se utilizó la prueba exacta de Fisher o Xi cuadrada para variables dicotómicas (como se consideró más apropiado). Con las variables que reportaron una $p < 0.09$ se diseñó un modelo de regresión logística.

VARIABLES

- Desenlace

Mortalidad a los 30 días

Necesidad de ingreso a UTI

Días de estancia hospitalaria

- Explicativas

Bacteria MDR, XDR, PDR

Tratamiento empírico apropiado

Falla al tratamiento

Comorbilidades

Fuente de bacteriemia.

Gravedad: sepsis, sepsis grave, choque séptico, disfunción multiorgánica.

Edad.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN.
DESENLACE				
Mortalidad a los 30 días	Número de defunciones por lugar y causa en un intervalo de 30 días.	Muerte durante los siguientes 30 días posterior al evento de bacteriemia BGN	Cuantitativa dicotómica	Numérica
Necesidad de ingreso a UTIP	Se refiere a aquellos pacientes que requieren monitorización continua, ventilación mecánica, drogas vasoactivas, y aquellos pacientes en choque.	Pacientes con ingreso a UTIP secundario a deterioro clínico por sepsis y choque séptico.	cualitativa dicotómica	0- no 1-sí
Falla al tratamiento	Aquellos pacientes con SRIS y/o bacteriemia persistente posterior a 72 hrs con tratamiento antibiótico, o con mala evolución clínica a pesar de tratamiento empírico y necesidad de ampliar cobertura antimicrobiana	Paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o bacteriemia documentada posterior a 72 hrs de tratamiento antimicrobiano	Cualitativa Dicotómica	0= No 1=Si
Días de estancia hospitalaria	Días que permanece internado el paciente en una unidad hospitalaria.	Días que transcurren entre el ingreso y el egreso del paciente	cuantitativa discreta	Numérica
EXPLICATIVAS				

Resistencia Bacteriana	<p>1. Resistente a varios medicamentos de primera línea de tratamiento.</p> <p>2. Resistente a medicamentos alternativos a los de primera línea</p> <p>3. Resistente a todas las categorías de antimicrobianos.</p>	<p>1.No susceptible a un agente antimicrobiano en 3 ó más categorías.</p> <p>2. No susceptible a por lo menos 1 agente en todas menos dos o menos categorías antimicrobianas.</p> <p>3.Sin susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas.</p>	<p>cualitativa nóминаl politómica</p>	<p>1. MDR 2. XDR 3. PDR</p>
Tratamiento empírico adecuado	<p>Tratamiento antimicrobiano establecido de forma empírica tras valorar la gravedad del cuadro así como la etiología y la prevalencia de las resistencias de los gérmenes más frecuentes en el área.</p>	<p>Tratamiento instaurado de forma inicial de acuerdo al diagnóstico, las bacterias BGN implicadas con adecuada respuesta clínica.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0-no 1-sí</p>
Co-morbilidades	<p>Presencia concurrente de dos o más enfermedades diagnosticadas en el mismo individuo.</p>	<p>Estado patológico agregado al padecimiento de base.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0- no 1-sí</p>

Co-morbilidad:	<p>1. Alteración en la estructura o el funcionamiento del corazón presente al nacer.</p> <p>2. Enfermedades del aparato respiratorio congénitas o adquiridas.</p> <p>3. Enfermedades de sistema nervioso central congénitas o adquiridas</p> <p>4. Falla en la función glomerular, en el filtrado y desecho de productos del metabolismo.</p> <p>5. Alteración de la función del sistema inmune, ya sea por disminución sustancial de células inmunes, o la calidad de la respuesta inmune impidiendo la defensa adecuada del organismo.</p> <p>6. Malformaciones congénitas de órganos y sistemas que no amenazan la vida.</p>	<p>1. Enfermedades cardiacas estructurales, cardiopatías congénitas o de grandes vasos</p> <p>2. Enfermedades estructurales del aparato respiratorio, enfermedades del parénquima pulmonar</p> <p>3. Alteraciones estructurales o funcionales de SNC</p> <p>4. Alteración de la función renal traducida como disminución de la tasa de filtración glomerular y elevación de azoados.</p> <p>5. Disminución de la inmunidad celular secundaria a fármacos como quimioterapia, alteración de la función inmune primaria o adquirida</p> <p>6. otras malformaciones que no entren en</p>	Cualitativa politómica	<p>0. Ninguna</p> <p>1. Enfermedad Cardiovascular</p> <p>2. Enfermedad respiratoria</p> <p>3. Alteración de SNC</p> <p>4. Disfunción renal</p> <p>5. Inmunocompromiso</p> <p>6. Otras malformaciones congénitas</p> <p>7. Enfermedad hepática</p> <p>8. Desnutrición moderada a grave</p>
----------------	---	---	---------------------------	---

	<p>7. Incapacidad del hígado de efectuar sus complejas funciones sintéticas, metabólicas y excretoras</p> <p>8. Estado patológico resultante de dieta deficiente de nutrientes. Déficit de peso para la edad de 25% a 40% o más.</p>	<p>cardiovascular, respiratorio o de SNC.</p> <p>7. alteración en el hígado para realizar alguna de sus funciones, incluye alteraciones anatómicas</p> <p>8. Pacientes con déficit calórico-proteico que repercute en peso para la edad.</p>		
Fuente de bacteriemia	Foco infeccioso identificado que finaliza en la presencia de bacterias en sangre.	Foco de infección identificado o sospechado por la exploración física y valoración clínica que dio la presencia de BGN en sangre.	Cualitativa politómica	<p>1.Catéter venoso central</p> <p>2.Pulmonar</p> <p>3.Tracto urinario</p> <p>4. Bacteriemia primaria</p> <p>5.Piel y tejidos blandos</p> <p>6. Abdominal</p>
Gravedad 1.Sepsis 2. Sepsis grave 3.Choque séptico 4.Disfunción multiorgánica	<p>1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección.</p> <p>2. Sepsis con alteración de algún órgano o sistema.</p> <p>3. Manifestación</p>	<p>1.SRIS más infección demostrada o sospechada.</p> <p>2. Sepsis más uno de los siguientes elementos: disfunción orgánica cardiovascular, distrés respiratorio</p>	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Sepsis</p> <p>2.Sepsis grave</p> <p>3.Choque séptico</p> <p>4.Disfunción multiorgánica</p>

	<p>más grave de una infección, Esta se produce como consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica severa que lleva a un colapso cardiovascular y/o microcirculatorio, y a hipoperfusión tisular.</p> <p>4. Disfunción progresiva de órganos secundaria a estado prolongado de choque, con alta mortalidad.</p>	<p>agudo ó 2 ó más de las siguientes disfunciones orgánicas: respiratorio, renal, neurológico, hematológico o hepático.</p> <p>3. Hipoperfusión persistente a pesar de reanimación adecuada con líquidos. Existencia de taquicardia asociada a signos de disminución de perfusión.</p> <p>4. Disfunción de dos o más sistemas fisiológicos: cardiovascular, pulmonar, renal, hematológico, hepático, gastrointestinal, neurológico.</p>		
Edad	Años de vida que tiene el paciente	Años de vida que tiene el paciente al momento de presentarse el evento de bacteriemia.	Cuantitativa continua	Años

RESULTADOS

Se analizaron 103 eventos de bacteriemia por bacilos Gram negativos en 94 pacientes, el 61.7% (58 pacientes) eran de sexo masculino, 38.3% de sexo femenino (36 pacientes). La media para la edad de los pacientes fue de 4.7 ± 5.4 años, con un rango intercuantil 25-75 de 0.8 a 7.2 años.

Los diagnósticos de base más frecuentes fueron cáncer con 37.8% (39 pacientes), de los cuales 15.5% (16 pacientes) tenían diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, tumor sólido 11.7% (12 pacientes), tumor de sistema nervioso central (SNC) se presentó en 7.8% de los pacientes. El 11.7% tenía diagnóstico de intervención quirúrgica, post operado de Laparotomía exploradora y resección intestinal; un 9.7% de los pacientes contaba con Atresia de vías biliares, el 5.8% padecía una cardiopatía congénita, 4 pacientes tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal y tratamiento sustitutivo, 4 más con diagnóstico de síndrome dismórfico, 2 pacientes con displasia broncopulmonar, 2 con enfermedad granulomatosa crónica, dos pacientes previo sanos, el 1% tenía diagnóstico de anemia aplásica, obesidad mórbida, post trasplante renal, Síndrome de Guillain Barré, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de Graves, hipoparatiroidismo primario, falla hepática aguda, estenosis subglótica e infección por VIH/SIDA. Las comorbilidades que se encontraron se muestran en la Figura 1. Siendo la desnutrición moderada a grave la más frecuente con 29%, seguida por el inmunocompromiso el con 26.2%, 11 pacientes no presentaban comorbilidad.

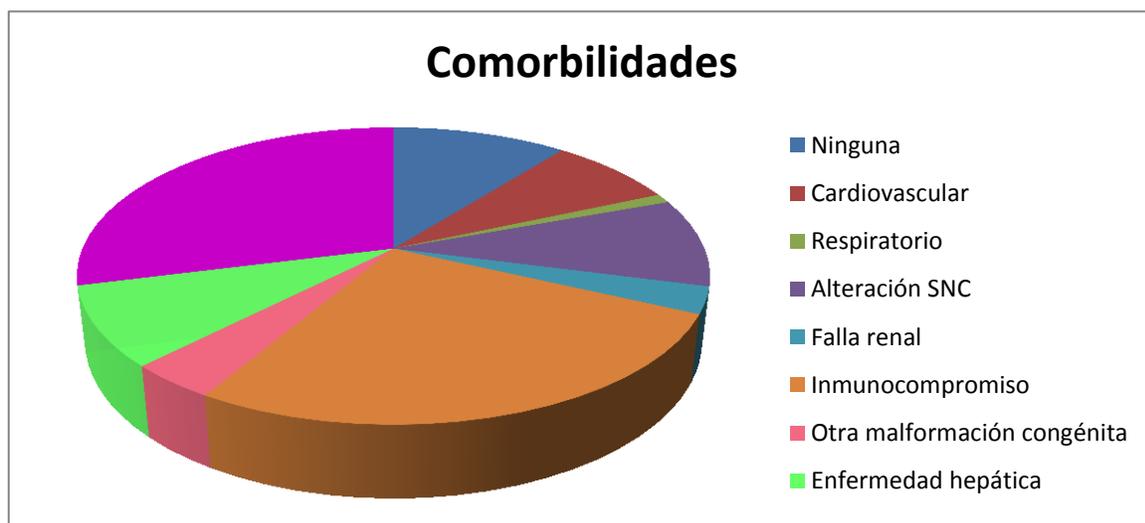
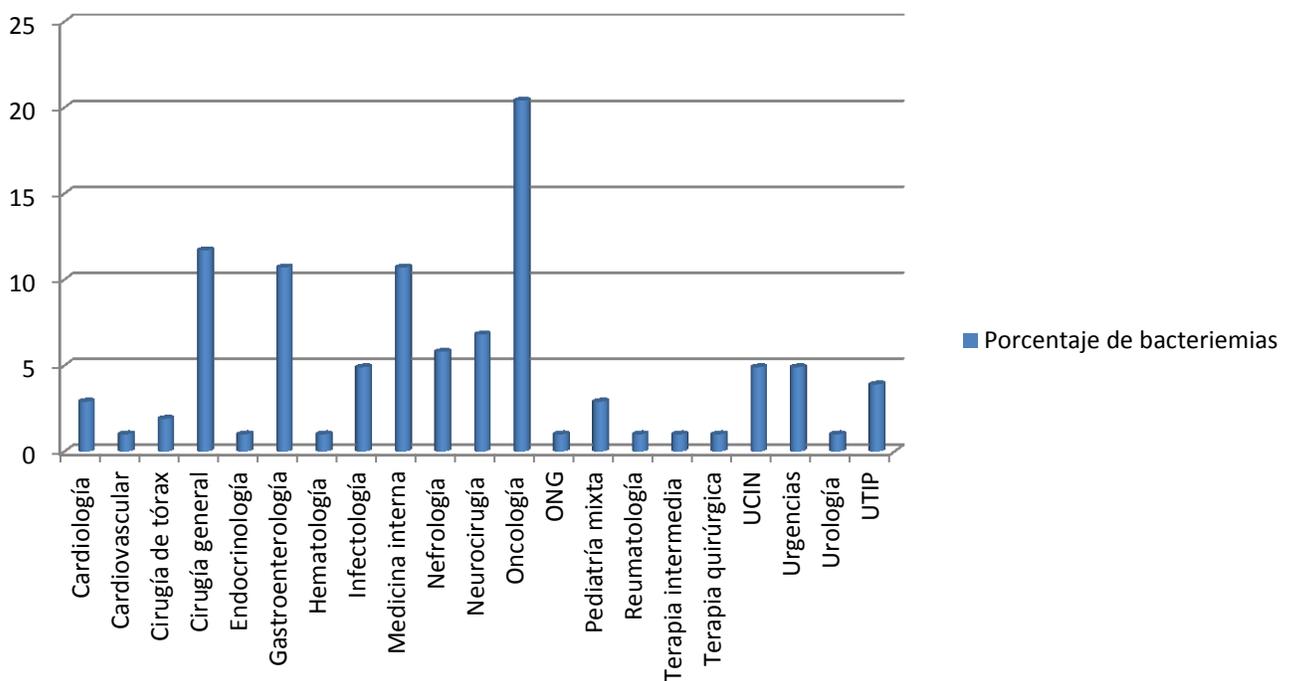


Figura 1. Comorbilidades en pacientes pediátricos con bacteriemia por BGN.

La distribución de los diagnósticos infecciosos fue la siguiente: 44.7% de los pacientes se presentó con sepsis, 12.6% con choque séptico, 21.4% con infección relacionada a catéter, 11.7% neumonía, 6 pacientes con infección de vías urinarias, y 3 pacientes con neutropenia febril sin cuadro de sepsis clínica.

El porcentaje de bacteriemias por servicio del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se observa en la siguiente gráfica.

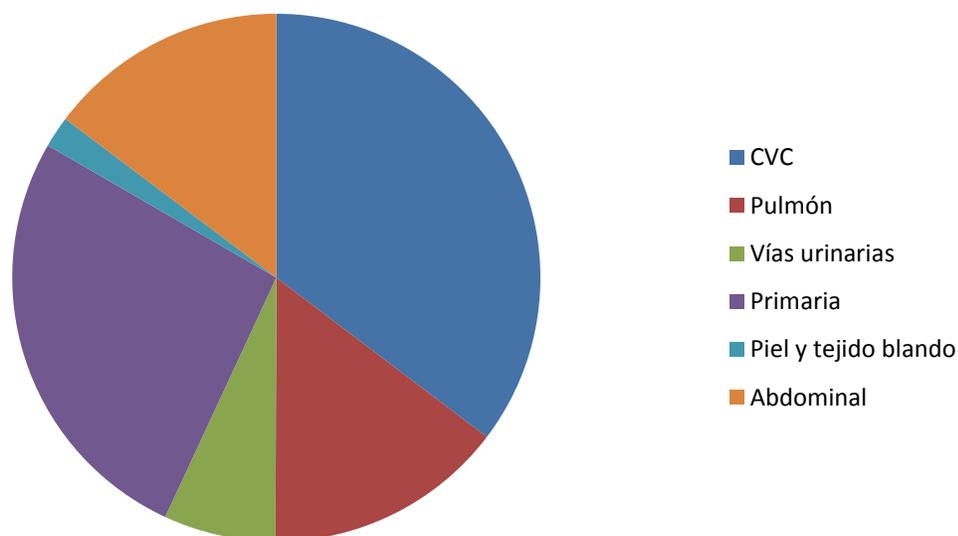
% Bacteriemias BGN por servicio tratante



Fueron diversos los sitios primarios de la infección o fuente primaria de la bacteriemia, se logran observar los distintos lugares en la Figura 2.

Figura 2. Sitios fuente de bacteriemia.

Fuente de la bacteriemia



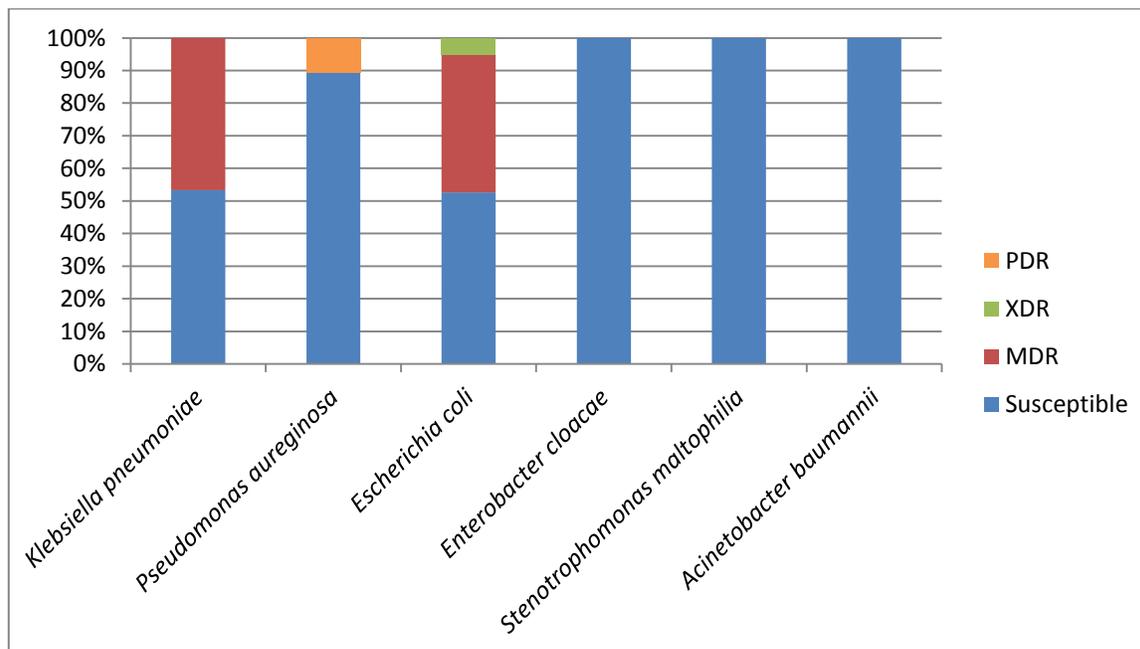
El 83.5% de las bacteriemias por bacilos Gram negativos fueron de adquisición nosocomial. El grupo de las enterobacterias estuvo presente en un 67%, de estas 27 aislamientos fueron positivos para producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

La bacteria aislada con más frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae*, encontrándose en el 29.1% de los hemocultivos positivos con identificación de un BGN. En la tabla 1 se encuentran las frecuencias y porcentaje de las especies encontradas.

Tabla 1.

BACTERIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	29.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	18.4
<i>Escherichia coli</i>	19	18.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	13.6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	4.9
<i>Serratia marcescens</i>	4	3.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1.9
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	1.9
<i>Salmonella B</i>	2	1.9
<i>Salmonella D</i>	2	1.9
<i>Acinetobacter woffii</i>	2	1.9
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	1

Grafica 2. Principales bacterias GN y su porcentaje de resistencia según MDR, XDR y PDR



El porcentaje de resistencias de las especies que resultaron con multidrogorresistencia, drogo resistencia extensiva o pan resistente a los diversos antibióticos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.

Bacteria BGN	Antimicrobiano	% Resistencia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amikacina	13
	Ampicilina	73
	Ampicilina/sulbactam	36
	Piperacilina/tazobactam	4
	Ceftriaxona	53
	Ceftazidima	10
	Cefepima	6
	Ciprofloxacino	0
	Gentamicina	33
	Imipenem	3

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	3	
	Tobramicina	50	
	Amikacina	10	
	Ampicilina	100	
	Ampicilina/sulbactam	89	
	Piperacilina/tazobactam	SD	
	Ceftriaxona	57	
	Ceftazidima	10	
	Cefepima	10	
	Ciprofloxacino	10	
	Gentamicina	10	
	Imipenem	10	
	Meropenem	10	
	Tobramicina	10	
<i>Escherichia coli</i>	Amikacina	0	
	Ampicilina	94	
	Ampicilina/sulbactam	57	
	Piperacilina/tazobactam	SD	
	Ceftriaxona	42	
	Ceftazidima	10	
	Cefepima	21	
	Ciprofloxacino	47	
	Gentamicina	47	
	Imipenem	10	
	Meropenem	10	
	Tobramicina	42	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Amikacina	0
		Ampicilina	SD
Ampicilina/sulbactam		SD	
Piperacilina/tazobactam		14	
Ceftriaxona		21	
Ceftazidima		21	

	Cefepima	0
	Ciprofloxacino	0
	Gentamicina	7
	Imipenem	0
	Meropenem	0
	Tobramicina	7

Se reportaron 16 pacientes con falla al tratamiento. La mortalidad global reportada fue de 14.6% (15 pacientes). El 100% de los pacientes fallecidos tuvo una bacteriemia de adquisición nosocomial. El 34% de los pacientes con bacteriemia por BGN requirieron de cuidados intensivos, el 38.8% de intubación orotraqueal, un 27% de soporte aminérgico, 54.4% requirió de algún analgésico opioide, y el 37.9% de sedantes. El promedio de días en UTIP fue de 11.6 ± 13 DE.

De los recursos utilizados de laboratorio y gabinete principales, se muestran los resultados en la tabla 3 Y 4.

Análisis mortalidad global

En el análisis bivariado global los factores asociados a bacteriemia por microorganismo MDR fueron: uso de antibiótico previo OR 3.33 p 0.021 (IC 95% 1.202 - 9.24), y uso de nutrición parenteral total OR 3.24 p 0.016 (IC 95% 1.27 – 8.21). Los factores asociados a muerte fueron: falla al tratamiento con un OR 29.7 p <0.001 (IC 95% 7.74 – 113.83), choque séptico con OR 7.34 p <0.001 (IC 95% 2.39 – 22.58), sepsis con OR 0.236 p 0.007 (IC 0.079 – 0.707).

Se realizó un modelo de regresión logística en el cual las únicas variables que se asociaron de forma independiente a muerte fueron falla al tratamiento y choque séptico.

Tabla 5. Modelo de regresión logística. Variables independientes para muerte global.

	Variables en la ecuación				
	B	p	OR	IC 95% para OR	
				Inferior	Superior
Falla al tratamiento	3.234	.000	25.380	5.717	112.666
Sepsis	.658	.615	1.930	.149	25.070
Choque Séptico	2.283	.088	9.806	.711	135.181
Constante	-3.768	.003	.023		

Análisis mortalidad y enterobacterias

En el análisis bivariado para el grupo de enterobacterias, los factores asociados a muerte fueron choque séptico con OR 6.12 p 0.005 (IC 95% 1.57 – 23.77), sepsis con OR 0.21 p 0.031 (IC 95% 0.057 – 0.777), ingreso a UTIP con OR 4.2 p 0.037 (IC 95% 1.148 – 15.36), falla al tratamiento con OR 13.25 p <0.001 (IC 95% 2.89 – 60.64). Sin embargo en la regresión logística el único factor asociado fue falla al tratamiento con OR 12.74 p 0.004 (IC 95% 2.27 – 71.45).

Análisis mortalidad y no fermentadores

En el análisis bivariado para el grupo de las bacterias no fermentadoras, el único factor asociado a muerte fue choque séptico con OR 14 p 0.024 (IC 95% 1.3 – 150.01), sin embargo en la regresión logística no fue significativo estadísticamente para la asociación.

DISCUSIÓN

La población pediátrica de un tercer nivel como lo es el Hospital Infantil de México Federico Gómez, representa a pacientes con patologías crónicas y algunas con mortalidad considerable como aquellos con padecimiento hemato- oncológico, en los cuales su principal comorbilidad es el inmunocompromiso secundario a quimioterapia.

La mayoría de las bacteriemias por bacilos Gram negativos son de origen nosocomial, y la mortalidad de estas se vió relacionada aunque no fue estadísticamente significativa.

Más del 30% de los pacientes requirió de cuidados en terapia intensiva, relacionándose la gravedad del cuadro de sepsis con el riesgo de muerte. Además de que implica más costos al utilizar más recursos e incrementar los días de estancia hospitalaria.

El grupo de las enterobacterias fue predominante, se observó que en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* hasta el 50% resultaron multidrogo resistentes y una gran parte productoras de betalactamasas de espectro extendido. La falla al tratamiento se asoció a muerte, sin embargo no fue estadísticamente significativo para asociarla a bacteria MDR.

CONCLUSIONES

Las bacteriemias por gérmenes Gram negativos se asocian a alta tasa de mortalidad, sobre todo cuando se tiene falla al tratamiento y el estado clínico del paciente es muy grave, y aunque la variable de adquirida intrahospitalario no fue significativa estadísticamente, posiblemente por efectos de la n, o por la proporción con las bacteremias por BGN global, puede guardar una relación con la mortalidad.

Además se observa que los pacientes con mayor riesgo de adquirir una bacteria MDR son aquellos con uso previo de antibiótico en los últimos 30 días y la nutrición parenteral total. Es importante mencionar que este es uno de los primeros trabajos que exploran este tema, tanto a nivel nacional como internacional, por lo que aún queda mucho campo por explorar, asimismo es importante tener en cuenta que la ecología de nuestra biota hospitalaria es cambiante y que el tratamiento de las bacteriemias por BGN seguirá siendo un reto y que deberán adecuar los tratamientos de las mismas con el fin de tratar de mejorar el pronóstico de los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La presente investigación solo abarca un periodo de tiempo de un año (Enero a Diciembre 2013)
- Población pediátrica con diversas patologías crónicas
- No disponibilidad de todos los datos en expediente clínico

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Identificación de hemocultivos positivos	Mayo 2014 a junio 2014
Revisión de expedientes	Julio 2014 a abril 2015
Análisis de resultados	Mayo-junio 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; for the SPROUT Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: the Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 3.
2. Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical Epidemiology of SIRS and Sepsis in Newly Admitted Children. *Indian J Pediatr*. 2014 Nov 29.
3. Brahm Goldstein, MD; Brett Giroir, MD; Adrienne Randolph, MD; and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis, International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics* *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 1
4. Folgore L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, Bertaina C, Lucignano B, Ranno S, Carretto E, Muraca M, Sharland M, Bernaschi P, Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep, ;33(9):929-32.
5. Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. 2011 May;139(5):791-6. doi: 10.1017/S0950268810001640. Epub 2010 Jul 2.
6. Ares M.Á.a, b · Alcántar-Curiel M.D.c · Jiménez-Galicia C.a · Rios-Sarabia N.b · Pacheco S.d · De la Cruz M.Á.b, Antibiotic Resistance of Gram-Negative Bacilli Isolated from Pediatric Patients with Nosocomial Bloodstream Infections in a Mexican Tertiary Care Hospital, *Chemotherapy*. 2013;59(5):361-8. (consulta: 5,marzo 2015) doi: 10.1159/000362085. Epub 2014 May 10.
7. Rayo Morfin-Otero, Juan Carlos Tinoco-Favila, Helio S Sader, Lorena Salcido-Gutierrez, Hector Raul Perez-Gomez, Esteban Gonzalez-Diaz, Luis Petersen and Eduardo Rodriguez-Noriega, Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance

results from two Mexican hospitals, 2005–2010, Morfin-Otero et al. BMC Research Notes 2012, 5:277, <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/277>

8. Briceida López-Martínez, Virginia Alcázar-López, María del Carmen Castellanos-Cruz, Isabel Franco-Hernández, Yolanda Jiménez-Tapia, Araceli De León-Ham, María Elena Mejía-Albarrán, Lilia Pichardo-Villalón, María Lucía Tapia-Madrigal, Sarbelio Moreno-Espinosa, Ernesto Calderón-Jaimes, Institutional vigilance of antimicrobial susceptibility in pathogens of clinical interest, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2013;70(3):222-229

9. World Health Organization, Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014

10. A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber and D. L. Monnet, Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance., 2011 *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 18, 268–281.

11. Gayvallet-Montredon N, Sauvestre C, Bergeret M, Gendrel D, Raymond J. Nosocomial bacteremias in pediatrics]. *Arch Pediatr*. 2002 Jul;9(7):679-84.

12. Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. *Epidemiol Infect*. 2011 May;139(5):791-6. doi: 10.1017/S0950268810001640. Epub 2010 Jul 2.

13. Tzu-Yao Chang, Chen-Hsiang Lee, Jien-Wei Liu*, Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Glucose Non-fermenting Gram-negative Bacilli. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(3):233–239

14. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi J Biol Sci*. 2015 Jan;22(1):37-41. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.05.006. Epub 2014 May 26.
- 15M. N. Al-Hasan, B. D. Lahr, J. E. Eckel-Passow and L. M. Baddour, Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection, 8 November 2012 *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 948–954 10.1111/1469-0691.12085
16. Patel SJ, Oliveira AP, Zhou JJ, Alba L, Furuya EY, Weisenberg SA, Jia H, Clock SA, Kubin CJ, Jenkins SG, Schuetz AN, Behta M, Della-Latta P, Whittier S, Rhee K, Saiman L. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2014 Jun;42(6):626-31. doi: 10.1016/j.ajic.2014.01.027. Epub 2014 Apr 13.
17. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, Roiz MP. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Oct;60(4):855-63. Epub 2007 Jul 20
18. Lizaso D, Aguilera C K, Correa M, Yantorno ML, Cuitiño M, Pérez L, Lares M, Parra Gde L, Esposto A. [Nosocomial bloodstream infections caused by gram-negative bacilli: epidemiology and risk factors for mortality]. *Rev Chilena Infectol*. 2008 Oct;25(5):368-73. doi: /S0716-10182008000500010. Epub 2008 Oct 1.
19. Laura Morata,^a Nazaret Cobos-Trigueros,^a José A. Martínez,^a Álex Soriano,^a Manel Almela,^b Francesc Marco,^b Holguer Sterzik, Raquel Núñez,^a Cristina Hernández,^a and José Mensaa, Influence of Multidrug Resistance and Appropriate Empirical Therapy on the 30-Day Mortality Rate of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p. 4833–4837, September 2012 Volume 56 Number 9
20. Sick AC, Tschudin-Sutter S, Turnbull AE, Weissman SJ, Tamma PD, Empiric combination therapy for gram-negative bacteremia. 2014 May;133(5):e1148-55. doi:

10.1542/peds.2013-3363. Epub 2014 Apr 7.

21. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, Roiz MP. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Oct;60(4):855-63. Epub 2007 Jul

22. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, Larson EL. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2012 Sep;55(6):807-815. doi: 10.1093/cid/cis552. Epub 2012 Jun 14.

23. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, Musser JM. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014 Sep;69(3):216-25. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.005. Epub 2014 May 17.

24. Schaffner J, Chochua S, Kourbatova EV, Barragan M, High Mortality among patients with positive blood cultures at a Children's Hospital in Tbilisi, Georgia, *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(4):267-272.

25. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Excess Risk of death from intensive care unit-Acquired nosocomial bloodstream infections: a Reappraisal. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1118–26

26. Cheol-In Kang, Sung-Han Kim, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Bloodstream Infections caused by *Enterobacter* species: Predictors of 30-Day Mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome, *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:812–8

27. Laura Folgori, Susanna Livadiotti, Carletti M, Bielick J, Pontrelli G, Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bloodstream infections in a European tertiary Pediatric Hospital during a 12 month-period, 2014 *Pediatric Infectious Disease Journal.*