



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS

**“FRECUENCIA DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2014-2016”**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

MARIANA RAMOS ANTUNA

TUTOR DE TESIS

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.

MEXICO, D.F. 2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

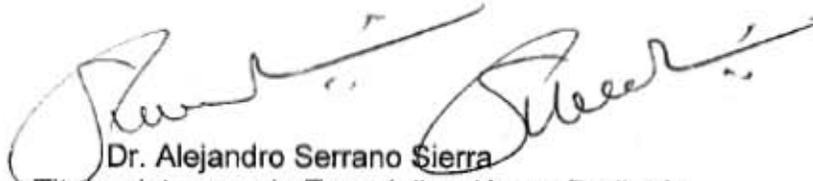
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

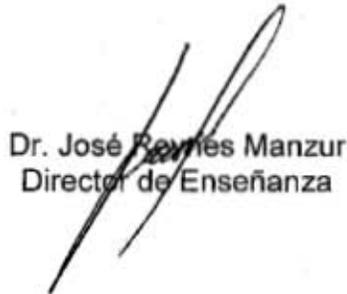
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Título de la Tesis

" Frecuencia de las infecciones por enterobacterias en la unidad de cuidados intensivos del INP en el periodo 2014-2016"



Dr. Alejandro Serrano Sierra
Profesor Titular del curso de Especialización en Pediatría



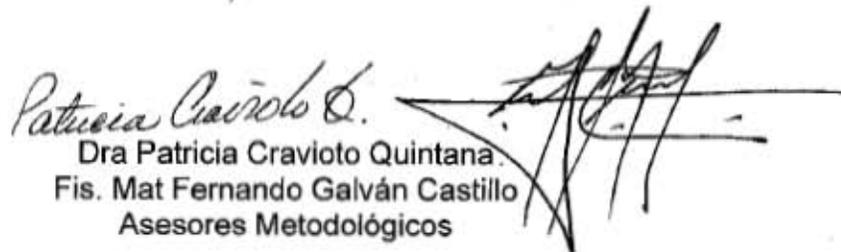
Dr. José Reyes Manzur
Director de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Agustín de Coisa Ranero
Tutor de Tesis



Dra Patricia Cravioto Quintana.
Fis. Mat Fernando Galván Castillo
Asesores Metodológicos

ÍNDICE

Antecedentes.....	4-21
Planteamiento del Problema.....	22-23
Justificación.....	24
Objetivos.....	25
Material y Métodos.....	26
Variables.....	27-31
Análisis Estadístico.....	32
Resultados.....	33-41
Discusión de Resultados.....	42-44
Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	46-48
Cronograma de actividades.....	49

ANTECEDENTES

A pesar que una unidad de cuidados intensivos consiste en menos del 10% de ocupación total de hospitalización, más del 20% de las infecciones nosocomiales, ocurren las unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Las infecciones nosocomiales ocurridas en las unidades de cuidados críticos conllevan a una importante morbilidad y mortalidad, así como mayor consumo de recursos hospitalarios. Cabe mencionar que las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos pediátricos.^{2,5}

Las infecciones nosocomiales que se presentan con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos pediátricos son infección asociadas a catéter, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infecciones de vías urinarias por uso de sondas urinarias.^{7,8}

La frecuencia de las infecciones nosocomiales, a pesar de los avances en prevención de las mismas, se ha incrementado a lo largo de los años. En un estudio internacional que incluyó 1265 unidades de cuidados críticos, 60% de los pacientes se encontraban con algún foco infeccioso, considerando las infecciones como un importante predictor de mortalidad (OR 1.51, $p < 0.001$); por otra parte, se observó que el riesgo de infección y que ésta sea por un microorganismo con algún grado de resistencia, incrementa con los días de estancia intrahospitalaria.

A pesar de que todos los pacientes hospitalizados tienen riesgo de adquirir una infección nosocomial, se ha observado que los pacientes de las unidades de cuidados intensivos críticos, tienen más comorbilidades y desajustes fisiológicos que los predisponen a un estado de inmunosupresión.

Ahora bien, en cuanto a las infecciones asociadas a catéter, es importante mencionar que es el personal de salud quien se encarga del mantenimiento y colocación de los mismos; bajo condiciones de pobre higiene, se predispone a los pacientes a colonización e infección por patógenos nosocomiales, por otra parte, si el equipo recibe poco mantenimiento, puede servir como reservorio de estos patógenos, lo que lleva a una infección ya no sólo personal médico-paciente, sino paciente-paciente.^{2,5,7,8}

Actualmente, se han encontrado diversos patógenos con múltiples mecanismos de resistencia antibacteriana tales como: *Stafilococcus Aureus* Meticilino Resistente respectivamente por sus siglas en inglés), sin que falte mencionar a la *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a carbapenémicos; todos estos agentes, cada vez aislados con mayor frecuencia.¹⁷

El aumento en el aislamiento de microorganismos cada vez más resistentes a los antibióticos usados con mayor frecuencia, se ha relacionado, con un mayor índice en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Epidemiología

Se ha observado que estas infecciones, son más frecuentes en los países desarrollados; sin embargo un estudio multicéntrico prospectivo que incluía a 46 hospitales de países de Centroamérica, Sudamérica, India y Turquía, realizado entre 2002 y 2005, observó que existe un riesgo general de 14.7% al 22.5% de adquirir una infección nosocomial por cada 1000 días de estancia en una unidad de cuidados intensivos.^{2,5,8,10,20} En este mismo estudio se describen las infecciones más comúnmente encontradas:

-Neumonías asociadas a ventilador riesgo de adquirirla del 24.1% por cada 1000 días de estancia en una unidad de cuidados intensivos.

-Sepsis por infección asociada a catéter, 12.5% por cada 1000 días de estancia en una unidad de cuidados intensivos.

-Infecciones de vías urinarias (IVU) por uso de sonda urinaria, 8.9% de riesgo por cada 1000 días de estancia en una unidad de cuidados intensivos.

Por otra parte, se han descrito a las infecciones asociadas a sondaje urinario como las infecciones nosocomiales más frecuentes en los pacientes pediátricos de las unidades de cuidados críticos hasta en 40% de todas las infecciones. A pesar de que estas infecciones per se, no son causantes de importante morbilidad y mortalidad, en conjunto, generan importantes costos para los servicios de salud.⁸ La sepsis secundaria a las infecciones asociadas a catéter intravascular, son consideradas como la segunda infección más frecuente en las unidades de cuidados críticos, éstas, por el contrario se asocian al 15-25% de morbilidad. Finalmente, las neumonías asociadas a la ventilación mecánica, se consideran cuando se presentan en las primeras 48 horas posteriores a la intubación y al uso de ventilador.

Enterobacterias

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el sistema digestivo, aunque de forma habitual se encuentran en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal saprófita del hombre. *Escherichia coli*, es el microorganismo más prevalente de esta familia, siendo una de las bacterias prototípicas de este familia; sin embargo existen otras enterobacterias que son de igual importancia que la ya comentada.¹²

En la tabla 1, se describen algunas de las enterobacterias más estudiadas y de mayor repercusión clínica, mientras que en la tabla 2, se describen algunas de las características microbiológicas distintivas de esta familia.¹²

Tabla 1. Enterobacterias importantes desde el punto de vista clínico

Género	Especies
<i>Escherichia</i>	coli, alberti, alvei
<i>Klebsiella</i>	pneumoniae, oxytoca, granulomatis
<i>Salmonella</i>	choleraesuis
<i>Enterobacter</i>	aerogenes, cloacae, agglomerans, gergoviae, sakazakii
<i>Serratia</i>	marcescens
<i>Hafnia</i>	alves
<i>Citrobacter</i>	freundii, amaloaticus, diversus
<i>Yersinia</i>	pestis, enterocolítica, pseudotuberculosis
<i>Proteus</i>	mirabilis, vulgaris
<i>Morganella</i>	morganni
<i>Shigella</i>	dysenterii, flexneri, sonnei, boydei

Tabla 2. Principales características microbiológicas de la familia Enterobacteriaceae

Son anaerobios no formadores de esporas que pueden crecer en anaerobiosis (anaerobios facultativos)
Reducen los nitratos a nitritos (con sus excepciones)
No licuan el aglinato
Fermentan la glucosa a ácido con producción de gas o sin ella
Son oxidasa negativos
Producen catalasa
Su crecimiento no se favorece ante la presencia de NaCl
La mayoría son móviles (flagelos)
No formadores de esporas

En los individuos hospitalizados o inmunodeprimidos, en especial en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico, hay colonización por Enterobacteriaceae, además de en el tubo digestivo, en la orofaringe, el aparato genitourinario y la piel. Las infecciones por estas bacterias, son frecuentes en esos sitios.¹²

En la tabla 3, se comentan los sitios más frecuentes de localización de las enterobacterias.¹²

Tabla 3. Localización de la infección por las enterobacterias más frecuentes, enumeradas por orden de prevalencia.

Localización	Enterobacterias más frecuentes
Sistema nervioso central	Escherichia
Tracto respiratorio inferior	Klebsiella, Enterobacter, Escherichia
Sangre	Escherichia, Klebsiella, Enterobacter
Tracto digestivo	Salmonella, Shigella, Escherichia, Yersinia
Tracto urinario	Escherichia, Proteus, Klebsiella, Morganella

La proporción de aislamientos resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha aumentado de forma importante, de modo que casi todos los aislamientos nosocomiales, y muchos de los adquiridos en la comunidad, son ahora resistentes a varias clases de antimicrobianos. Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias en nuestros hospitales: el uso indiscriminado de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas e invasivas como catéteres intravenosos, endoscopias, empleo de potentes inmunosupresores y las estancias hospitalarias prolongadas, entre otros.

Estructura de las enterobacterias

Los miembros de la familia enterobacteriaceae son microorganismos con forma de bastón, por lo general de 1-3 μm de largo y 0,5 μm de diámetro. Su envoltura celular se caracteriza por una estructura multilaminar. La membrana interna (o citoplasmática) consiste en una doble capa de fosfolípidos que regula el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas. La capa siguiente, que es la externa, consiste en un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico que contiene una elevada concentración de proteínas. La membrana externa compleja consiste en otra doble capa de fosfolípidos que incluyen lipopolisacáridos, los cuales funcionan como factor de virulencia. En la membrana celular, también se encuentran las lipoproteínas, que son porinas multiméricas que facilitan el paso de diversas sustancias, incluidos los antibióticos betalactámicos, entre otras proteínas. Entre estas proteínas hay algunas organelas complejas que irradian hacia el exterior llamados "flagelos" que consisten en estructuras de locomoción. Por otra parte, los pili sexuales son las estructuras mediante las cuales estas bacterias median la transferencia de ADN del plásmido.^{12,16}

En la figura 1 se expone la estructura básica de las enterobacterias

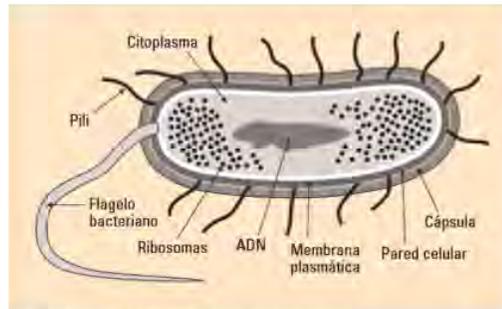


Figura 1. Estructura básica de las enterobacterias

Infecciones por las diversas enterobacterias en los sitios más comunes

Entéricas causadas por *Escherichia coli*

***Escherichia coli* enterotoxigénica.** Es una de las causas más frecuentes de deshidratación por ser leve, con diarrea acuosa, ocasionalmente los síntomas pueden ser más graves, con fiebre, escalofríos y vómitos. La enterotoxina estimula la secreción masiva de líquido por las células mucosas. El diagnóstico de la infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica no suele confirmarse, pues se basa en la detección de los genes que codifican la toxina termolabil (TL) y la toxina termoestable (TE) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o sondas de ADN.^{9,12}

***Escherichia coli* enteropatógena.** Es una causa importante de diarrea en neonatos en los países subdesarrollados. Producen una lesión típica en la mucosa, con la formación de microcolonias y la pérdida de las microvellosidades adyacentes. La patogenia incluye tres pasos: a) adherencia de los microorganismos a los enterocitos; b) inducción de una señal de transducción en los enterocitos y c) desarrollo de adherencia íntima con los enterocitos. Clínicamente se caracteriza por producir diarrea acuosa con más o menos fiebre o vómitos. El diagnóstico radica en la detección de los genes codificadores de los factores de virulencia específicos mediante el uso de sondas de ADN o PCR. Para su prevención son diversos los estudios que han demostrado el importante papel de la lactancia materna en los primeros seis meses de vida.

***Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH) y otras cepas de *Escherichia coli*.** Estas cepas producen toxinas de tipo Shiga o verotoxinas que consisten en citotoxinas que inducen la muerte de la célula huésped.

Las cepas que producen toxinas Shiga pueden causar enfermedad de grado variable como diarrea acuosa, diarrea sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico (SHU) y muerte. Entre las cepas de *E. coli* que generan toxinas Shiga, aquellas que comparten con las cepas de ECEP la capacidad para provocar el efecto de fijación y borramiento se conocen como *E. coli* enterohemorrágicas (ECEH). Las cepas de ECEH, sobre todo las que pertenecen al serotipo O157:H7, han sido responsables de grandes brotes de infección con tasas más elevadas de complicaciones. La ausencia frecuente de fiebre y la aparición de hematoquecia franca pueden hacer que se consideren diagnósticos no infecciosos como la enfermedad inflamatoria intestinal. El SHU es una complicación grave que se ha descrito asociada con algunos brotes de estas cepas (serotipo O157:H7), apareciendo en un 5-10% de personas durante los brotes de ECEH. La mayoría de los laboratorios microbiológicos pueden realizar un presunto diagnóstico por ECEH O157:H7, ya que estas cepas fermentan lentamente el sorbitol y forman, por tanto, colonias blancas en placas de Agar MacConkey-sorbitol. Las pruebas de confirmación consisten en detectar los genes que codifican las toxinas Shiga. Existen inmunoensayos enzimáticos para detectar toxina Shiga sobre muestras de heces. El tratamiento de la infección intestinal se basa en medidas de soporte. No se deben emplear los antibióticos porque se ha demostrado que aumentan la producción de la toxina Shiga y, en algunos estudios en niños se ha visto que aumenta la incidencia de SHU. Se están llevando a cabo estudios de modalidades de tratamiento alternativas, incluidos los receptores de toxina solubles y los anticuerpos monoclonales de antitoxina humana.^{9,12}

***Escherichia coli* enteroinvasiva.** Son capaces de invadir las células. Clínicamente se manifiestan como un cuadro similar a la disentería bacteriana, con una incidencia elevada de fiebre y diarrea sanguinolenta. Las cepas de *Escherichia coli* enteroinvasivas (ECEI) se detectan en el cultivo como colonias lactosa-negativas, y se confirman por sondas de ADN o por PCR para genes asociados a la virulencia. Estos pacientes se benefician del tratamiento antibiótico, aunque es muy importante antes de iniciarlo haber descartado la infección por *E. coli* enterohemorrágica.

***Escherichia coli* enteroagregativo.** Debe su nombre a la capacidad para agregarse en el cultivo en medio celular. Puede considerarse una verdadera infección emergente. Los estudios han relacionado las cepas de *E. coli* enteroagregativa (ECEA) con diarrea aguda y crónica en los países en vías de desarrollo y diarrea aguda en países desarrollados. Se ha descrito de forma excepcional como causa de diarrea del viajero y, con mayor frecuencia, de diarrea persistente en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La confirmación diagnóstica requiere que se realicen ensayos de adhesión en cultivos tisulares. Es difícil asegurar que una cepa de ECEA aislada en un paciente con diarrea sea la causa del cuadro, porque también se encuentran en pacientes asintomáticos.

Infecciones No Entéricas

1. Infecciones urinarias. Si bien el sitio más importante de colonización normal de las enterobacterias es el tracto gastrointestinal, el sitio más común de infección es el tracto urinario. *E. coli* es la causa más frecuente de infección urinaria.

Las cepas de *E. coli* uropatógena (ECUP) tienen más probabilidades que las cepas fecales de generar fimbrias P que se unen a los receptores de glucolípidos en la superficie de las células huésped, de encapsularse, de producir la toxina citolítica hemolisina y de tener múltiples sistemas de adquisición de hierro. Sin embargo, cada vez se admite más que la distinción entre ECUP y otras cepas que provocan otras infecciones extraintestinales es artificial, y que estas cepas deberían englobarse dentro de un patotipo único denominado *E. coli* patogénica extraintestinal (ECPEX). Esta observación es válida tanto para las cepas que causan infección de vías urinarias (IVU) en pacientes con tractos urinarios patológicos (litiasis, anomalías anatómicas, etc.) como para las infecciones de otras localizaciones (por ejemplo, colangitis en pacientes con obstrucción de las vías biliares). El factor más importante del huésped involucrado en la infección urinaria complicada, sea causada por *E. coli* o por cualquier otra bacteria, es la obstrucción del flujo urinario normal (hipertrofia prostática, anomalías congénitas, etc.) o la presencia de un cuerpo extraño (sondaje vesical). Dada su alta incidencia y el empleo de antibióticos que suponen, las ITU por *E. coli* tienen gran relevancia socioeconómica y sobre la generación de resistencias antibióticas.⁸

2. Infecciones respiratorias. Las infecciones del tracto respiratorio suelen ser oportunistas. En los pacientes con enfermedades graves, la alteración de la fisiología permite la colonización de la vía respiratoria y gástrica. El cuadro clínico suele ser el de una bronconeumonía que compromete más a los lóbulos inferiores, con empiema y bacteremia. La tasa de mortalidad es alta (50% o más) favorecida sobre todo porque afecta a personas debilitadas.

3. Infecciones del sistema nervioso central. Los neonatos, están particularmente predispuestos a la meningitis bacteriana por *E. coli* y los estreptococos del grupo B. Las cepas aisladas de pacientes con meningitis neonatal tienen más probabilidades que las cepas fecales de producir la cápsula K1 que dota a la bacteria de mayor resistencia frente al suero y frente a la fagocitosis. El embarazo se asocia con una tasa aumentada de colonización por cepas K1.

Infecciones causadas por *Escherichia coli*. *E. coli* es el patógeno causante de las tres cuartas partes de las bacteriemias por gramnegativos de la comunidad. Es posible que la característica distintiva de la bacteriemia por gramnegativos sea la reacción sistémica a la endotoxina o a los lipopolisacáridos que a veces conducen a respuestas potencialmente fatales como el shock, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el consumo de factores del complemento.¹²

También se han recuperado cepas de *E. coli* en casos de artritis séptica, endoftalmitis, tiroiditis supurada, abscesos intraabdominales, peritonitis bacteriana espontánea, abscesos hepáticos, abscesos cerebrales, endocarditis, osteomielitis, prostatitis, sinusitis, tromboflebitis séptica y otras enfermedades.

Infecciones producidas por *Klebsiella* spp.

El género *Klebsiella* está constituido por *Klebsiella pneumoniae* (el patógeno principal), *K. oxytoca* y *K. granulomatis*. *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis* son subespecies de *K. pneumoniae*, no fermentadoras, que se asocian a enfermedades particulares como el rinoscleroma y la rinitis atrófica crónica. Fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante y todas son inmóviles. Con excepción de la endotoxina, en *Klebsiella* no se ha hallado otro factor de virulencia constante. *K. pneumoniae* forma parte de la flora habitual intestinal y de la cavidad oral. Es capaz de causar infecciones del tracto urinario y neumonía en niños sanos; sin embargo la mayoría de las infecciones se adquieren en el medio hospitalario en pacientes con alguna comorbilidad. Los factores de virulencia de *K. pneumoniae* se expresan de forma diferente en las infecciones de la comunidad y en las nosocomiales.

Clásicamente, *Klebsiella pneumoniae* se asocia a la neumonía lobar, de carácter necrotizante, que afecta por lo general a pacientes con alguna patología de base. La apariencia radiográfica clásica es la de la “cisura abombada”. Existe una importante tendencia a la formación de abscesos, cavitación, empiema y adherencias pleurales. La mortalidad es alta. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo se presenta como neumonía bacteriana en pacientes no inmunodeprimidos. Aunque la presentación clásica de la neumonía por *Klebsiella* es una neumonía lobar como la descrita, casi todos los pacientes con enfermedad pulmonar por *Klebsiella* presentan una bronconeumonía o una bronquitis, con frecuencia adquirida en el hospital (donde llega a representar el 7-8% de las neumonías nosocomiales). *Klebsiella* ocupa el segundo lugar en la incidencia, sólo después de *E. coli*, como causa de bacteriemia por gramnegativos. *Klebsiella* es característicamente resistente a múltiples antibióticos. Además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de BLEE.¹²

Infecciones por *Enterobacter* spp.

Al igual que otras enterobacterias, *Enterobacter* spp., producen b-lactamasas cromosómicas inducibles denominadas AmpC, no inhibidas por ácido clavulánico y otros inhibidores de b-lactamasas. Las bacterias productoras de estas enzimas son resistentes a las aminopenicilinas y a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.

Enterobacter spp, después de Klebsiella, es el segundo patógeno que se aísla con mayor frecuencia en los cultivos de secreciones en los pacientes de terapia intensiva

Infecciones por Salmonella

Existen más de 2 mil serotipos diferentes que se agrupan en seis grupos. La salmonelosis puede observarse bajo cinco diferentes síndromes clínicos, que se presentan de forma exclusiva o superpuesta, y que corresponden a los siguientes: portador asintomático, gastroenteritis aguda, bacteriemia (la presencia de una bacteriemia por *Salmonella* obliga a descartar la existencia de una infección por el VIH), infecciones focales (meningitis, osteomielitis o abscesos) y fiebre tifoidea. Se trata de un género de enterobacterias no formadores de esporas, anaerobias facultativas y móviles. Son oxidasa negativas y prácticamente todas lactosa negativas.

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica febril causada por *S. typhi* y *S. paratyphi*. El reservorio es el hombre enfermo y el portador crónico que elimina bacilos por las heces, produciéndose transmisión fecal-oral. Se caracteriza por la aparición de fiebre progresiva asociada a estreñimiento o diarrea profusa de carácter inflamatorio. Clásicamente se ha asociado a esta enfermedad la bradicardia relativa, pero en realidad es un dato con baja sensibilidad y especificidad. Las complicaciones más graves son la hemorragia digestiva, la perforación intestinal y los aneurismas micóticos. El diagnóstico se establece por la sospecha clínica y el aislamiento del microorganismo en el coprocultivo (máximo rendimiento durante la tercera semana) o el hemocultivo que puede ser positivo durante la primera semana de la infección disminuyendo la sensibilidad a partir de la tercera semana. El cultivo del aspirado de médula ósea se considera el mejor método para el aislamiento de *S. typhi* y *S. paratyphi* en los pacientes con fiebre tifoidea y paratifoidea. En relación con el diagnóstico serológico sólo es positivo en el 50% de los pacientes; además, en ocasiones se pueden observar elevaciones no específicas debido a reacciones cruzadas. El tratamiento se basa en la administración de antibiótico y en mantener un adecuado estado de hidratación.¹²

Infecciones por Serratia

Se trata de gérmenes oportunistas, móviles y que fermentan la lactosa con lentitud o no la fermentan. *Serratia marcescens* es la principal relacionada con las enfermedades humanas. Se han comunicado raros casos de enfermedades debidas a *Serratia liquifaciens*, *Serratia raubidaea* y *Serratia odorifera*. Entre las infecciones nosocomiales *Serratia* provoca aproximadamente el 4% de las bacteriemias y las infecciones del tracto respiratorio inferior y el 2% de las infecciones de las vías urinarias, heridas quirúrgicas y piel. El tratamiento antibiótico de las infecciones por *Serratia* es complicado por la frecuencia elevada de resistencia a múltiples fármacos.

Infecciones por Yersinia

Para el hombre los microorganismos patógenos son *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Se trata de zoonosis que habitualmente afectan a roedores, cerdos y aves, siendo el ser humano un huésped accidental de la infección. *Yersinia Pestis* es el agente etiológico de la peste, enfermedad que se considera erradicada en algunos pacientes. La manifestación más frecuente es la adenitis mesentérica. También se han descrito casos de eritema nodoso, que en ocasiones se han presentado de forma epidémica. Los pacientes con septicemia por *Y. enterocolitica* deben recibir antibioterapia, aunque la mortalidad es elevada a pesar del tratamiento (50%).

Infecciones por Proteus, Providencia y Morganella

Estos géneros son lactosa negativos y móviles. Hay varias especies de *Proteus*, pero *P. mirabilis* y *P. vulgaris* representan la inmensa mayoría de los aislados clínicos. *Morganella morganii* es el único miembro de su género, es un aislado nosocomial poco común, en general de orina o heridas. *Proteus* spp. es causa de infección de vías urinarias e infecciones asociadas a catéter. *P. mirabilis* puede ser la segunda causa de bacteriemia, sólo después de *E coli*, a partir de origen urinario. Además puede provocar otras infecciones sobre todo en enfermos hospitalizados. Las litiasis urinarias sirven de cuerpos extraños, en los que se integran las bacterias y a partir de los cuales causan infecciones recurrentes.

Infecciones por Shigella

Shigella spp. es responsable de la disentería bacilar. Se trata de un cuadro muy similar al producido por las cepas enterohemorrágicas o enteroinvasivas de *E. coli*. El origen de la infección se produce a través de la contaminación de vegetales. El diagnóstico se realiza a través del coprocultivo. El tratamiento se basa en la rehidratación y tratamiento antibiótico, que estaría indicado en todos los casos.

Resistencia bacteriana

La frecuencia de los organismos con resistencia a los antibióticos ha ido en aumento en las unidades de cuidados críticos. La red nacional del cuidado de la salud (NHSN, por sus siglas en inglés) y el Centro del Control y Prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) realizaron un estudio comparativo entre el año 2006 y 2007 para demostrar el incremento en la prevalencia de los microorganismos multiresistentes en los Estados Unidos, que demostró los siguientes resultados. Para el Enterococco resistente a vancomicina, un incremento en su prevalencia de 24,7% en el 2006 a 33.3% en el 2007, para el Estreptococco Aureus Meticilino Resistente una prevalencia de 53.5% en 2006 que incrementó a 56.2% en 2007, para *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a quinolonas y carbapenémicos del 16% al 25%, entre otras.^{6,11,18}

El aislamiento cada vez mayor de cocos gram negativos con resistencia de amplio espectro, es realmente preocupante, ya que las opciones terapéuticas son escasas y no siempre se encuentran disponibles en el mercado.

En la actualidad, la resistencia antimicrobiana es un problema creciente que se observa a nivel mundial. Son múltiples los mecanismos que presentan los microorganismos para conferir resistencia a los diferentes grupos de antibióticos. Hablando específicamente del grupo de beta-lactámicos, que es el grupo más amplio de antibióticos, existe una extensa diversidad de mecanismos de resistencias contra estos agentes, como son la modificación de proteínas de unión a penicilina (PBPs), disminución en la concentración del beta-lactámico en el interior de la célula bacteriana, ya sea por alteraciones en la permeabilidad al antibiótico o bien por expulsión del mismo a través de las denominadas bombas de eflujo; finalmente, el mecanismo más utilizado por las enterobacterias, es la producción de enzimas catalíticas denominadas beta-lactamasas. Estas enzimas confieren la hidrólisis del beta-lactámico, convirtiéndolo en una sustancia química inactiva sin capacidad antimicrobiana, por lo que su efecto es rápidamente anulado. El origen de las beta-lactamasas producidas por enterobacterias se remonta a su primera descripción en 1940 en un aislamiento de *E.coli*. A partir de entonces el número de beta-lactamasas ha sido creciente en forma paulatina. Debido a los avances tecnológicos basados en biología molecular, específicamente la secuenciación de nucleótidos, se ha permitido una mejor caracterización de las beta-lactamasas.^{6,11}

Antibióticos Beta-lactámicos

Los beta-lactámicos son antibióticos definidos por la estructura del anillo beta-lactámico al cual pertenecen diversos grupos como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de beta-lactamasas. El mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis del peptidoglicano que compone a las paredes bacterianas, que les provee estabilidad rígida a la célula por su estructura de enlaces cruzados. El peptidoglicano está compuesto de cadenas lineales de dos azúcares alternadas: *N*-acetilglucosamina y *N*-acetilmurámico, entrecruzados por cadenas peptídicas. La formación del precursor del peptidoglicano se completa con la adición del dipéptido D-Ala-D-Ala. UDP-acetilmuramil-pentapéptido y el UDP-acetilglucosamina se unen para formar un polímero. Los enlaces cruzados se completan por la reacción de transpeptidación que ocurre fuera de la membrana celular. Los antibióticos beta-lactámicos inhiben este último paso, acilando la transpeptidasa mediante la ruptura del enlace –CO-N- de anillo beta-lactámico.⁶

Enzimas beta-lactamasas

Son por definición enzimas que pueden hidrolizar irreversiblemente en enlace amida del anillo beta-lactámico, transformándolos en compuestos inactivos incapaces de ejercer su acción antibiótica.

Clasificación de Beta-lactamasas

Actualmente existen al menos un total de 1069 beta-lactamasas (comunicación personal Karen Bush, ICAAC 2011). Se estima que del año 2010 al 2011 hubo un incremento del 20-30% de las nuevas beta-lactamasas descritas. Desde 1970 aparecieron esquemas para clasificar las beta-lactamasas; en la actualidad se utilizan esencialmente la clasificación de Ambler y la de Bush-Jacoby-Medeiros. El esquema de Ambler divide a las beta-lactamasas en cuatro clases (A - D).⁶

Las bases de esta clasificación son la homología de las proteínas y características fenotípicas. Las beta-lactamasas A, C y D son serin-beta-lactamasas, incluyen enzimas que hidrolizan sus substratos mediante un residuo de serina y las beta-lactamasas clase B son metalo-beta-lactamasas que poseen en su sitio activo átomos de zinc.

El esquema de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros agrupa a las Beta-lactamasas de acuerdo a sus similitudes funcionales (substrato y perfil de inhibición). Existen cuatro grupos principales con múltiples subgrupos.

Grupo 1: cefalosporinas pertenecen a la clase C de la clasificación molecular de Ambler; son codificadas en los cromosomas de muchas enterobacterias y algunos otros microorganismos. Son más activas a cefalosporinas que a benicilpenicilina y usualmente resisten la inhibición por ácido clavulánico; son activas contra cefamicinas como cefoxitina, tienen afinidad por aztreonam, contrario a las cefalosporinas de clase A.

Algunas poseen propiedades inusuales como pérdida de actividad por cefoxitin, inhibición por clavulanato o tazobactam o inactivación de cefotaxima pero no ceftazidima. Algunas enzimas de este grupo pueden estar codificadas por plásmidos.

Grupo 1e: cefalosporinas que se caracterizan por tener una mayor actividad contra ceftazidima debido a eliminaciones e inserciones, se han denominado Beta-lactamasas AmpC de espectro extendido (ESAC). Las enzimas más representativas de este grupo son: *E. coli* AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1 GC1 y CMY-37.

Grupo 2: está formada por serin-beta-lactamasas incluye las clases moleculares A y D, representa el grupo más grande de las Beta-lactamasas, debido al incremento en la identificación de BLEE (Grupo 2be).

Grupo 2a: incluye penicilinasas, son un grupo pequeño con un espectro de hidrólisis limitado, son beta-lactamasas predominantemente de cocos Gram positivos, incluyendo *Staphylococcus* y ocasionalmente *Enterococcus*. Las enzimas hidrolizan preferencialmente bencilpenicilina y muchos derivados de penicilinas, la hidrólisis es baja a cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, una excepción es la hidrólisis de nitrocefina. Son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam, la mayoría de estas enzimas son cromosomales.

Grupo 2b: hidrolizan penicilinas y cefalosporinas como cefaloridina y cefalotina; son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. En este grupo se incluyen las TEM-1, TEM-2 y SHV-1 que fueron identificados principalmente en plásmidos durante las décadas de 1970s y 1980s, posterior a 1995 se han identificado varios subtipos de estas enzimas.

Grupo 2be: comprende a las Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE); tienen actividad contra penicilinas y cefalosporinas, pueden hidrolizar una o más oxiiimino-Beta-lactámicos como cefotaxima, ceftazidima y aztreonam. El primer elemento de este subgrupo fue derivado por sustituciones aminoacídicas en las enzimas TEM-1, TEM-2 y SHV, también se encuentra en este grupo las enzimas CTX-M que son codificadas cromosómicamente en especies de *Kluyvera*, la mayoría de las CTX-M hidrolizan cefotaxima más rápidamente que ceftazidima, muchas hidrolizan cefepime.¹³

Todas son inhibidas por tazobactam de manera más eficiente que por ácido clavulánico. En este grupo también se clasifican enzimas menos comunes no relacionadas con TEM, SHV o CTX-M, como BEL-1, BEs_1, SFO-1, TLA-1, TLA-2 y miembros de las familias PER y VEB.

Subgrupo 2br: está formado por Beta-lactamasas de amplio espectro que han adquirido resistencia a ácido clavulánico y que mantienen el espectro de actividad del subgrupo 2b. Hidrolizan penicilinas y cefalosporinas como cefaloridina y cefalotina, dentro de estas se incluyen enzimas como TEM-30 y TEM-31 (IRT-2 e IRT-1 respectivamente).

Grupo 2ber: incluye enzimas TEM que combinan el espectro extendido con una resistencia relativa a la inhibición por ácido clavulánico, han sido denominadas enzimas del complejo mutante TEM (CMT) en este grupo se incluye a la enzima TEM-50 también conocida como CMT.

Grupo 2c: está formado por penicilinasas que se caracterizan por hidrolizar carbenicilina o ticarcilina tan rápido como a bencilpenicilina. Son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam.

Grupo 2ce: contiene carbenicilinas de espectro extendido denominadas RTG-4 (CARB-10) que poseen actividad contra cefepime o cefpirome.

Grupo 2d: incluye Beta-lactamasas que hidrolizan cloxacilina u oxacilina más rápidamente que bencilpenicilina, que son conocidas como enzimas OXA, muchas de estas enzimas son inhibidas por NaCl.¹³

Grupo 2de: se encuentran enzimas que hidrolizan cloxacilina u oxacilina con espectro extendido que incluye a oxiimino-Beta-lactámicos pero no a carbapenémicos. La mayoría de este grupo son derivados de OXA-10.

Grupo 2df: son enzimas OXA con actividad para hidrolizar a carbapenémicos, con mayor eficiencia a imipenem que a meropenem; se describieron por primera vez en el cromosoma de *Acinetobacter baumannii*, aunque algunas como OXA-23 y OXA-48 han sido encontradas en miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Este grupo ha sido dividido en nueve grupos de acuerdo a su homología aminoacídica.¹³

Grupo 2e: incluye cefalosporinasas que hidrolizan cefalosporinasas de amplio espectro y son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam; tiene baja afinidad por aztreonam.

Grupo 2f: se incluyen a las serin-carbapenemasas de la clase molecular A, son inhibidas por tazobactam y ácido clavulánico, están representadas por las familias SME, IMI-1 y NMC. Las cefalosporinas como ceftazidima no es bien hidrolizada por SME e IMI-1, pero el aztreonam es degradado por la mayoría de ellas, excepto GES-3 y GES-4. Algunas enzimas de este subgrupo son codificadas en plásmidos como KPC y algunas GES (formalmente IBC).

Grupo 3: se incluyen metalo beta-lactamasas (MBL) que usualmente son producidas en combinación con una segunda o tercera beta-lactamasa en aislados clínicos, se distinguen por poseer un residuo de zinc en su sitio activo, antes se distinguían por hidrolizar carbapenémicos, pero actualmente a algunas serin-beta-lactamasas también se les atribuye esta característica (subgrupos 2df y 1f); sin embargo, no hidrolizan eficientemente a los monobactámicos y no son inhibidas por el ácido clavulánico o tazobactam, pero si pueden ser inhibidas por quelantes como EDTA. Se han dividido de acuerdo a su estructura en tres subclases: B1, B2 y B3 y en subgrupos de acuerdo a su función: 3a, 3b y 3c.

El subgrupo 3a incluye a MBL codificadas en plásmidos como las que pertenecen a las familias IMP y VIM que se encuentran muy diseminadas principalmente en bacterias Gram negativas no fermentadoras y en menor grado en la familia *Enterobacteriaceae*. También en esta clasificación se agrupan a enzimas como CAU-, GOB-1 y FEZ-1.

Tipificación molecular

Durante la última década, los métodos tradicionales de caracterización y serotipificación de cepas, así como la tipificación de bacteriófagos han sido complementados o sustituidos con nuevos métodos moleculares, como el de huella genómica, los métodos basados PCR y el análisis de patrones de restricción de DNA cromosómico mediante electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE por sus siglas en inglés *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*) y recientemente por tipificación de secuencias multilocus (MLST por sus siglas en inglés *Multilocus Sequencing Typing*).

La tipificación molecular proporciona datos muy útiles sobre el origen y la tasa de propagación de las infecciones en poblaciones estudiadas, por lo que se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas en la evaluación y desarrollo de medidas de prevención.^{19,21}

Principales grupos de enzimas de acuerdo a sus substratos

Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Las BLEE son un grupo de enzimas que originalmente fueron descritas en Alemania en el año de 1983 y desde entonces se han extendido a todo el mundo rápidamente alcanzando proporciones epidémicas. Este grupo de beta-lactamasas son particularmente producidas por enterobacterias como *E. coli* y *Klebsiellasp*; Se caracterizan por hidrolizar todas las cefalosporinas, así como aztreonam, pero siendo sensibles a cefoxitina e inhibiéndose por el ácido clavulánico. Las BLEE son habitualmente mediadas por plásmidos.

Los principales grupos de BLEE son las TEM y las SHV, existiendo 190 enzimas TEM y 142 enzimas SHV; éste gran número de enzimas descritas en ambos grupos se deben a las numerosas mutaciones puntuales que han surgido en las enzimas originales. Recientemente las enzimas CTX-M han venido paulatinamente reemplazando a las enzimas previamente descritas, particularmente a nivel comunitario. Actualmente existen más de 120 enzimas, repartidas en 5 grupos principales de CTX-M, conocidos como CTX-M1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 y CTX-M-25 respectivamente. Otras enzimas BLEE menos prevalentes, pero de importancia clínica son los grupos VEB (7), PER (7), GES (20), TLA, IBC, SFO-1, BES-1 y BEL-1. Recientemente NDM con 6.^{13,15,19,21}

Carbapenemasas.

Diversas carbapenemasas han sido identificadas en bacilos Gram negativos; éstas enzimas pertenecen a las clases moleculares A y D (dependientes de serina en su sitio activo) o bien a la clase molecular B (denominadas metalo-beta-lactamasas, ya que dependen del zinc en su sitio activo).¹¹

Estas carbapenemasas han emergido también en una escala global y representan un verdadero problema de salud pública, dada el pobre armamentario terapéutico contra estos bacilos Gram negativos multi y panresistentes KPC.

En la clase B de las carbapenemasas, se encuentran principalmente las enzimas tipo VIM, IMP, GIM y SIM; éstas elementalmente se encuentran ubicadas en integrones, que han sido incorporados en casetes, por lo que son fácilmente transferibles a través de plásmidos y transposones.

Las carbapenemasas de la clase D se encuentran agrupadas en 9 clusters, que derivan de forma correspondiente a 9 subfamilias (OXA-23, OXA-24, OXA-52, OXA-58, OXA-55, OXA-48, OXA-50, OXA-60, OXA-62)². La identidad a nivel de aminoácidos entre los grupos es entre el 40 - 70%, sin embargo dentro del grupo/subfamilia la identidad es igual o mayor al 92.5%. Las OXAs se han documentado en las enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacterspp.*¹³

Detección Microbiológica

Detección fenotípica de resistencia a antimicrobianos

La detección fenotípica de resistencia se puede realizar por métodos cualitativos o cuantitativos. El método cualitativo más usado es el de difusión en disco en el que un disco de papel filtro que tiene una cantidad de antimicrobiano específica es aplicado a la superficie de un agar inoculado con un microorganismo. El antimicrobiano difunde al medio produciendo una zona de inhibición en la cual una concentración crítica de antimicrobiano inhibe el crecimiento bacteriano.

El método de dilución en caldo es un método cuantitativo en el que se exponen las cepas a estudiar a diferentes concentraciones de antibióticos. Posterior a una incubación se observa el crecimiento de los microorganismos para luego determinar la concentración inhibitoria mínima que se define como la mínima concentración de antibiótico en donde no se observa desarrollo y sus unidades son $\mu\text{g}/\text{mL}$.^{13,15,19,21}

Detección genotípica de resistencia a antimicrobianos

El análisis interpretativo del antibiograma nos permite predecir exclusivamente el tipo de resistencia con la que cuenta la bacteria; Podremos deducir un patrón BLEE, uno de AmpC y en caso de resistencia a carbapenémicos la presencia de carbapenemasas, sin embargo, no es factible la diferenciación de los subgrupos de beta-lactamasas presentes. Por ejemplo, ante un patrón fenotípico BLEE, no es posible diferenciar entre enzimas tipo TEM, SHV o CTX-M, ni mucho menos detectar el subtipo de enzima específica (ej. TEM-42, SHV-23, CTX-M-15).

Es por ello que se requieren métodos de identificación genotípica, primeramente para la identificación y corroboración de los distintos grupos de beta-lactamasas, lo cual se puede realizar por PCR utilizando grupos de iniciadores genéricos para los grupos más importantes. Para una identificación específica, se requiere secuenciación de los genes de beta-lactamasas para documentar los polimorfismos específicos asociados a resistencia a los agentes beta-lactámicos.
13,15,19,21

Importancia Clínica e Impacto en las Infecciones Nosocomiales

Las enterobacterias productoras de beta-lactamasas tienen un enorme impacto en la práctica clínica. Estas bacterias están relacionadas con infecciones como bacteriemias, infecciones intraabdominales, infecciones urinarias, neumonías, infecciones de heridas quirúrgicas, infecciones relacionadas a dispositivos (catéteres intravasculares, diálisis, derivaciones ventrículo y aurículo peritoneales, prótesis osteoarticulares, entre otras), infecciones en poblaciones de pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos, ancianos, etc. Puesto que muchas de estas infecciones son potencialmente mortales y la mayoría de ellas requieren manejo antimicrobiano dirigido, específico y oportuno, si se inician terapias con cefalosporinas de tercera generación que serán inactivadas por las diversas beta-lactamasas, entonces estos tratamientos serán inefectivos. Está plenamente documentado que el retraso en la identificación etiológica y la detección del patrón de resistencia conlleva a un incremento en la mortalidad de los pacientes (Tumbarello, Schwaber)¹³, por lo ello, la mayoría de las terapias antimicrobianas ante este tipo de infecciones se inician en forma empírica. Para este fin es necesario conocer el perfil epidemiológico de la microbiología y patrones de resistencia en cada hospital, ya que esto determinará el manejo empírico antimicrobiano conjuntamente con el tipo de infección, factores específicos de cada paciente. Las enterobacterias pueden diseminarse fácilmente en el entorno hospitalario si no existe un adecuado control y vigilancia de las infecciones hospitalarias ocasionadas por estos agentes. Sabemos que no solamente los pacientes con infecciones clínicas por estas bacterias son las fuentes de infección sino que también se encuentran presentes en el entorno hospitalario, predominando en superficies ambientales, equipo e instrumental médico (broncoscopios, sondas, etc.).

Sin embargo, un vector de suma importancia es el mismo personal de salud, ya que se puede colonizar y portar enterobacterias al mismo paciente. Por tal motivo es fundamental que existan programas eficientes de control y vigilancia de dichas infecciones nosocomiales, en el que se preste atención a los diversos tipos de infecciones, microorganismos involucrados y patrones de resistencia antimicrobiana.

Las Enterobacterias en la unidad de cuidados intensivos

La resistencia antimicrobiana de las enterobacterias es un problema significativo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), debido principalmente al uso inapropiado de antibióticos que va a favorecer a los diferentes mecanismos de resistencia, obteniendo como consecuencia altos índices de mortalidad y un incremento en el costo económico.

Se ha estimado que entre el 40 y el 80% de los pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos, reciben tratamiento antibiótico. Las enterobacterias es un grupo grande y heterogéneo de bacilos gram negativos con mucha importancia clínica. Estas bacterias producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, entre las que se encuentran del 30 a 35% de las septicemias, 70% de infecciones el tracto urinario y muchas infecciones intestinales. Las enterobacterias, son los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en los cultivos. Los de mayor incidencia, reportados en la literatura son las enterobacterias, de las cuales, las que se aíslan con mayor frecuencia son: *Klebsiella spp*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*.^{12,14}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones nosocomiales son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los hospitales pediátricos. Hasta el 20% de ellas ocurren en las unidades de cuidados críticos. Las infecciones nosocomiales son de gran impacto no sólo por el alto índice de morbilidad y mortalidad sino también por el consumo de los recursos hospitalarios. De los microorganismos más frecuentemente aislados, son las enterobacterias. Considerando que las infecciones son la principal causa de muerte en las unidades de cuidados críticos pediátricos, es importante conocer cuál es la prevalencia de las infecciones nosocomiales asociadas a las enterobacterias y de éstas, conocer si las que se aíslan con mayor frecuencia, de resistencia a los antibióticos convencionales.

Nuestro país es un país en vías de desarrollo. Los países con mayor incidencia y frecuencia de infecciones nosocomiales, son los países subdesarrollados.

Todos los pacientes hospitalizados tienen riesgo de adquirir una infección nosocomial; sin embargo se ha observado que los pacientes de las unidades de cuidados intensivos críticos, tienen más comorbilidades y desajustes fisiológicos que los predisponen a adquirir un mayor número de infecciones y de mayor severidad, en algunas ocasiones con un desenlace fatal.

El aumento en el aislamiento de microorganismos cada vez más resistentes a los antibióticos usados con mayor frecuencia, se ha relacionado, con un mayor índice en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

En la actualidad, la resistencia antimicrobiana es un problema creciente que se observa a nivel mundial. Son múltiples los mecanismos que presentan los microorganismos para conferir resistencia a los diferentes grupos de antibióticos.

Algunas de las causas identificadas en el incremento de la frecuencia de las infecciones en las unidades de cuidados críticos, son la invasión del paciente, es decir, la colocación de un catéter venoso o arterial, colocación de sondas urinarias, métodos diagnósticos u terapéuticos invasivos. Incrementando en el paciente las probabilidades de adquirir una infección nosocomial. Cabe mencionar que las infecciones que se presentan con mayor frecuencia, son las infecciones urinarias, sepsis por infecciones asociadas a catéter, neumonías. Todas estas infecciones, en su mayoría causadas por infecciones enterobacterias. Con el paso de los años se ha observado mayor frecuencia de las infecciones por enterobacterias y mayor incidencia en las infecciones por enterobacterias con algún grado de resistencia a los antibióticos convencionales. La importancia de las resistencias bacterianas estriba, en la dificultad para la elaboración de nuevos antibióticos que logren vencer los diversos mecanismos de resistencia bacteriana, ante un panorama en el que hay bacterias difíciles de erradicar, el desenlace del paciente puede ser fatal.

Está plenamente documentado que el retraso en la identificación etiológica y la detección del patrón de resistencia conlleva a un incremento en la mortalidad de los pacientes, por lo ello, la mayoría de las terapias antimicrobianas ante la sospecha de una infección por bacterias resistentes, se inician en forma empírica. Para este fin es necesario conocer el perfil epidemiológico de la microbiología y patrones de resistencia en cada hospital, ya que esto determinará el manejo empírico antimicrobiano conjuntamente con el tipo de infección, factores específicos de cada paciente. Es por ello que esta tesis pretende responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de las infecciones por enterobacterias, sensibles o resistentes, en la unidad de cuidados intensivos en el Instituto Nacional de Pediatría en los años 2014, 2015 y 2016?

JUSTIFICACIÓN

Por lo menos el 50% de los pacientes en la UTI cursan con algún proceso infeccioso. Uno de los principales grupos de patógenos son las enterobacterias; sin embargo, no se conoce con exactitud la frecuencia, el tipo de infección, el tipo de paciente, el tipo de aislamiento y el patrón de resistencia antimicrobiana. Es por ello que es de vital importancia estimar la frecuencia de las infecciones por enterobacterias, lo cual permite conocer mejor la microbiología y la epidemiología de dichas infecciones, con la finalidad de implementar estrategias de control de dichas infecciones en el servicio de la terapia intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de las infecciones por enterobacterias en la unidad de cuidados intensivos (UTI) en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° julio del 2014 y al 1° julio 2016 del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las enterobacterias más frecuentemente aisladas en las infecciones en la UTIP.
2. Identificar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las enterobacterias en la UTIP.
3. Identificar los sitios más frecuentes de infección y sitio de aislamiento de las enterobacterias en los pacientes en UTIP.
4. Determinar el origen de la infección, sea éste comunitario o nosocomial y en caso de resultar nosocomial, si es dentro o fuera de la UTIP.
5. Determinar los principales grupos de pacientes que adquieren infecciones por enterobacterias en UTIP.
6. Describir el desenlace de los pacientes con infecciones por enterobacterias en la UTIP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaran los expedientes de los paciente que estuvieron hospitalizados en la unidad de terapia intensiva pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1° de julio del 2014 al 1° julio del 2016, que cuenten con un aislamiento positivo para enterobacterias en cualquier tipo de secreción.

Clasificación de la investigación:

El tipo de diseño que se propone es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo.

Universo de Estudio:

Pacientes de 0 meses a 18 años de vida, de ambos géneros que hayan estado hospitalizados en la UTIP del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1° de julio del 2014 al 1° julio de diciembre del 2016, que cuenten con un resultado positivo para enterobacterias en el cultivo de alguna secreción.

Criterios de Inclusión:

Pacientes de 0 meses a 18 años de vida, de ambos géneros, que estuvieron hospitalizados en la UTIP del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1° julio del 2014 al 1° de julio del 2016 y que cuenten con un aislamiento positivo para enterobacterias en alguna de las secreciones o catéteres cultivados durante su internamiento.

En caso de contar con 2 aislamientos positivos para enterobacterias, deberán ser de sitios de infección distintos.

Criterios de Exclusión:

Pacientes cuyos expedientes no cuenten con la información pertinente y necesaria en los expedientes.

Criterios de Eliminación:

No hay pertinentes de acuerdo al tipo de investigación.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Fecha de Nacimiento	La fecha es una indicación de tiempo orientada a definir el momento por el cual un ser humano deja de estar alojado en el vientre de su madre y se corta el cordón umbilical que la une a la placenta.	Intervalo	(dd/mm/aaa)
Fecha de toma de cultivo	La fecha es una indicación de tiempo orientada a definir el momento en el que se toma la muestra biológica en la que se obtiene el aislamiento positivo para una enterobacteria.	Intervalo	(dd/mm/aaaa)
Edad a la que se documenta la infección	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de toma de cultivo.	Intervalo	meses (mm)
Género	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Fecha de Ingreso hospitalario	La fecha es una indicación de tiempo orientada a definir un día único en el que comienza la estancia hospitalaria.	Intervalo	Día (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ingreso a UTIP	La fecha es una indicación de tiempo orientada a definir un día único en el que comienza la estancia hospitalaria de una persona en UTIP	Intervalo	Día (dd/mm/aaaa)
Fecha de Egreso de UTIP	La fecha es una indicación de tiempo orientada a definir un día único en el que finaliza la estancia hospitalaria de una persona en UTIP.	Intervalo	Día (dd/mm/aaaa)

Días de estancia en UTIP	Se considera a efectos de estadística, al conjunto de pernocta más una comida (almuerzo o cena).	Intervalo	Días (dd)
Adquisición de la infección	<p>Vocablo que proviene del término latino <i>adquisitio</i>.</p> <p>Momento en el que se inicia una infección.</p> <p>Se define comunitaria si la infección inicia fuera de la estancia hospitalaria, se considera hospitalaria si inicia después de 72 horas de su ingreso hospitalario y hasta sus primeras 72 horas de haber ingresado a UTIP, se considera adquirida dentro de UTIP, cuando el cultivo resulte positivo con una fecha de más de 72 horas de estancia en UTIP.</p>	Nominal	<p>Comunitaria=1</p> <p>Fuera UTIP= 2</p> <p>Dentro de UTIP= 3</p>
Sitio/Localización de la infección:	La localización es la determinación del lugar en el cual se halla una persona o una cosa. Y también por localización se entiende a la delimitación y ubicación.	Nominal	<p>Vías urinarias = 1</p> <p>Pulmonar= 2</p> <p>Intraabdominal= 3</p> <p>Sangre = 4</p> <p>Catéter= 5</p> <p>Sistema nervioso central= 6</p> <p>Tejidos blandos= 7</p> <p>Osteo-articular=8</p> <p>Otras = 9</p>

<p>Tipo de Padecimiento de Base</p>	<p>Padecimiento, algunos lingüistas afirman que viene del latín patere y significa sufrimiento, otros consideran que viene del griego pathos, significando también sufrimiento.</p> <p>Se trata del órgano o sistema afectado por el padecimiento principal.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Previamente sano= 1</p> <p>Neurológico= 2</p> <p>Nefrológico= 3</p> <p>Postransplante= 4</p> <p>Postquirurgico= 5</p> <p>Neumópata= 6</p> <p>Cardiópata= 7</p> <p>Hematológico= 8</p> <p>Inmunológico= 9</p> <p>Oncológico= 10</p> <p>Gastroenterologico = 11</p> <p>Otros = 12</p>
<p>Inmunocomprometido / Inmunocompetente</p>	<p>Inmunocomprometido: Aquel que, por su enfermedad de base, tiene alterado uno o algunos mecanismos de defensa, fenómeno que lo hace susceptible a infecciones oportunistas</p> <p>Inmunocompetente: Aquel capaz de producir una respuesta inmunitaria normal.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Inmunocomprometido=1</p> <p>Inmunocompetente= 2</p>
<p>Muestra Biológica: Hemocultivo, urocultivo, sec. Herida, secreción, respiratoria,</p>	<p>Cualquier material de origen humano que incluye heces, orina, sangre, secreciones, catéter, fluidos, recolectados con la finalidad de un diagnóstico microbiológico.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Hemocultivo= 1</p> <p>Secreción Bronquial= 2</p> <p>Orina= 3</p> <p>LCR= 4</p> <p>Secreción herida=5</p>

			Catéter= 6 Liq. Peritoneal = 7 Otros= 8
Tipo de enterobacteria aislada	La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el sistema digestivo, aunque de forma habitual se encuentran en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal saprófita del hombre.	Nominal	<i>E. coli</i> = 1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> = 2.1 <i>Klebsiella oxytoca</i> = 2.2 <i>Enterobacter</i> spp.= 3 <i>Serratia marcescens</i> = 4 Salmonella spp= 5 Otras= 6
Patrón de resistencia a Beta-Lactámicos: Sensibles a Cefalosporinas / BLEE / Amp-C / Carbapenemasa Piperac/Tazobactam Aztreonam	La producción de enzimas constituye el principal mecanismo de resistencia en las bacterias gram negativas. Algunas de ellas son productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las AmpC constituyen otro tipo de betalactamasas que, a diferencia de las BLEE, no poseen en la actualidad un método estandarizado por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI), para su detección fenotípica.	Nominal	Patrón Multisensible (S-C3G) = 1 Patrón BLEE = 2 Patrón Amp-C =3 Patrón Resistente a carbapenémicos =4 Piperacilina/Tazob Sensible= 1 Resistente= 2 Aztreonam Sensible= 1 Resistente= 2

	Las Carbapenemasas muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas.		
Patrón de resistencia a fluoroquinolonas	La resistencia a quinolona está relacionada con la diana principal de acción, la topoisomerasa II o DNA girasa	Nominal	Sensible a fluoroquinolonas = 1 Resistente a fluoroquinolonas =2
Patrón de resistencia aminoglucósidos.	Los aminoglucósidos son drogas bactericidas, que inhiben la síntesis proteica, al unirse de manera irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.	Nominal	Sensible a aminoglucósidos = 1 Resistente a aminoglucósidos = 2
Descenlace: Sobrevida / Muerte (Durante estancia en UTI)	La palabra desenlace es empleada de manera extendida en nuestro idioma para referir el final, la conclusión, de un hecho o acontecimiento.	Nominal	Sobrevivencia= 1 Muerte en UTIP= 2

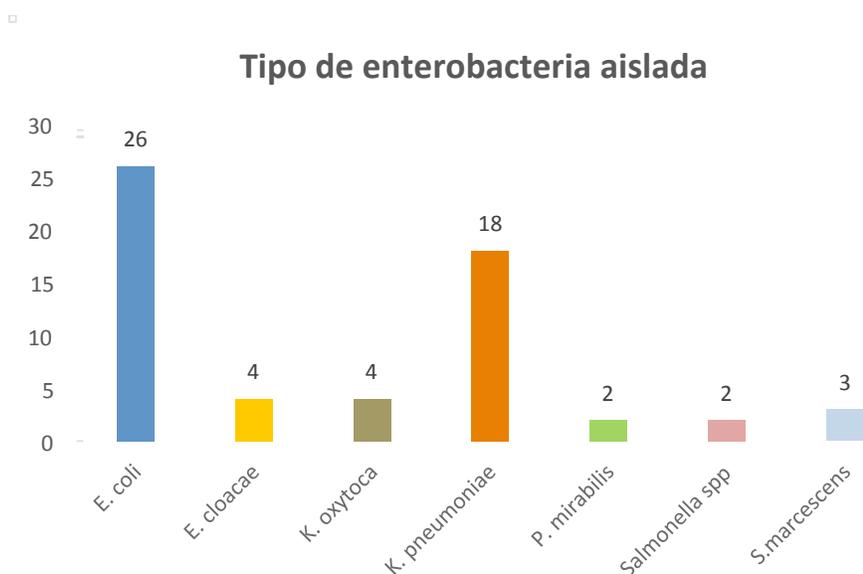
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizar una base de datos en Excel con las variables descritas previamente, con los expedientes de los pacientes que estuvieron hospitalizados en el periodo del 1° de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015 en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría y que cuentan con un aislamiento positivo para enterobacterias. Posteriormente exportar los datos al programa SPSS v 21 y finalmente describir los resultados en gráficos y tablas.

Resultados

Durante el periodo de 01 julio 2014 al 01 julio 2016, se registraron 253 aislamientos en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 100 fueron hemocultivos, 13 de LCR, siete puntas de catéter, 19 urocultivos y 14 muestras de diversas secreciones. De las cuales 59 aislamientos fueron por enterobacterias (23%). La enterobacteria aislada con mayor frecuencia, fue *Escherichia coli*, con un total de 26 casos, lo que corresponde a 44% del total de las enterobacterias, en segundo lugar, se aisló *Klebsiella pneumoniae* con 18 casos (30%). *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*, ocupan 6.7%, respectivamente. Si consideramos las dos especies de *Klebsiella spp*; alcanzan 37%, muy cercano al porcentaje de *Escherichia coli*. *Serratia marcescens*, fue otra enterobacteria aislada con frecuencia con tres casos (5%). Otras enterobacterias aisladas fueron *Proteus mirabilis* y *Salmonella spp.*, con 3.3% cada una. (Gráfica 1)

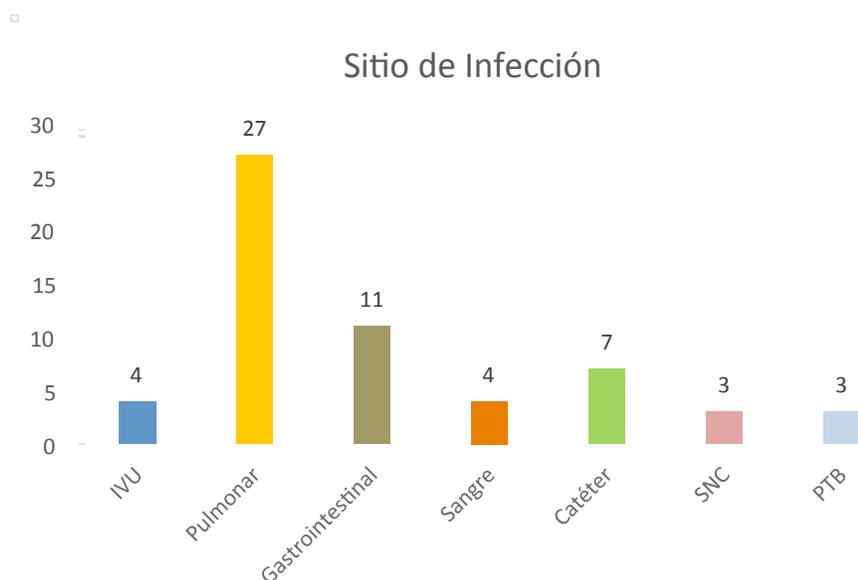
GRÁFICA 1



De los 59 expediente revisados, se buscó cuál es el sitio más frecuente de infección, resultando las neumonías la infección más frecuente con 27 casos, que representa el 45.7%. La gastroenteritis ocupa el segundo lugar de sitio de infección registrado más frecuente en la UTIP, con un total de 11 casos, que representa 18.6%, en tercer lugar se encuentran las infecciones asociadas a catéter con siete casos, que representa 11.8% del total de los casos, le siguen las infecciones de vías urinarias y las bacteremias como cuarto sitio de infección.

Las infecciones del sistema nervioso central y las infecciones de herida quirúrgica, ocupan el quinto lugar en orden de frecuencia con tres casos reportados cada uno, 5% respectivamente. (Gráfica 2).

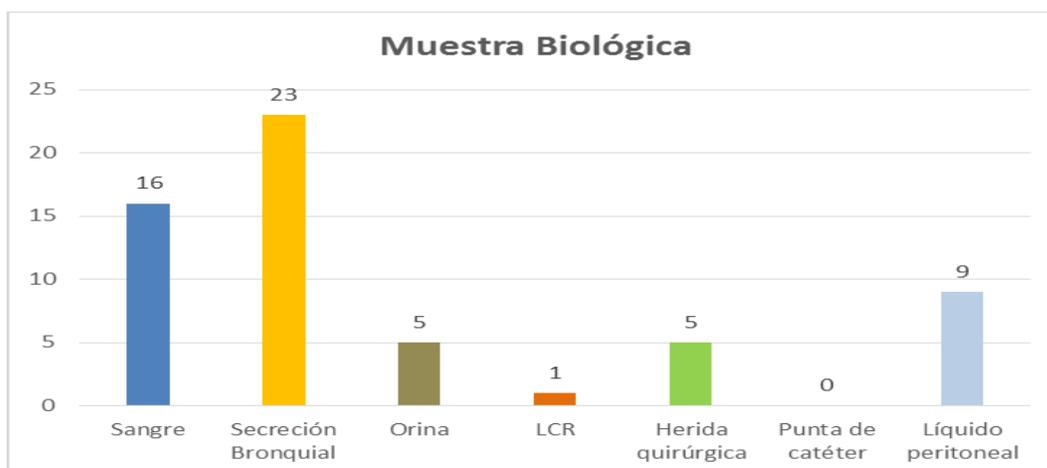
GRÁFICA 2.



IVU: Infección de vías urinarias
SNC: Sistema nervioso central
PTB: Piel y tejidos blandos

Las muestras biológicas en las que se aislaron las enterobacterias estudiadas, fueron sangre, secreción bronquial, orina, Líquido cefalorraquídeo (LCR), secreción de la herida quirúrgica, líquido peritoneal y aunque se cultivan puntas de catéter en el INP, no se reportó ningún aislamiento en punta de catéter por enterobacterias. La muestra biológica que más se toma en el hospital son los hemocultivos; sin embargo fue en las secreciones bronquiales donde más se aislaron enterobacterias con 23 casos, lo que representa 38.9%. En segundo lugar donde más se aíslan enterobacterias, es la sangre con 16 casos (27%). Cabe mencionar que en líquido peritoneal, se aislaron enterobacterias con 15%. Llama la atención que de los 59 aislamientos de enterobacterias, cinco casos fueron de herida quirúrgica, que representa 8.4%, al igual que urocultivos positivos para enterobacterias. Sólo se encontró un LCR con aislamiento. (Gráfica 3)

GRÁFICA 3



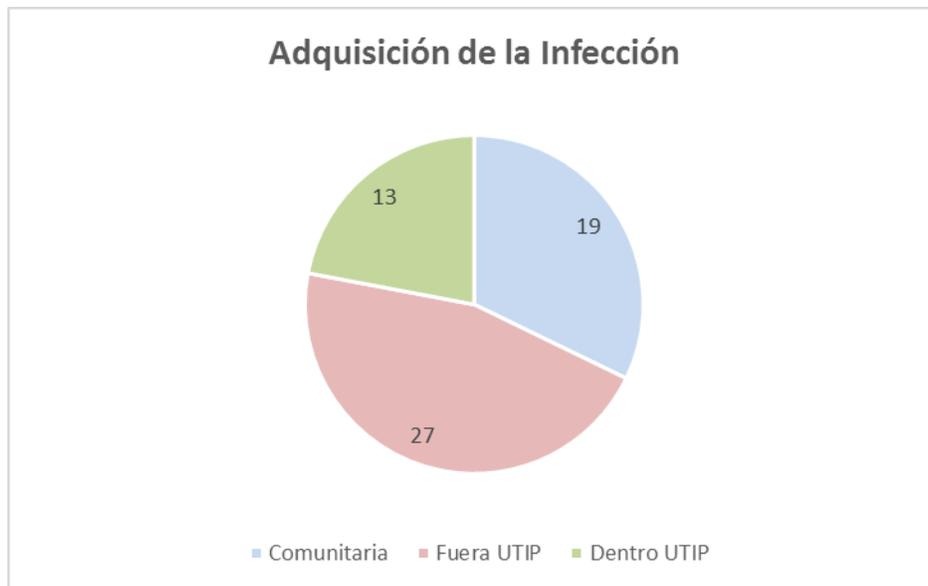
La frecuencia de cada una de las enterobacterias en cada uno de los sitios de infección. En el caso de *E. coli*, se encontró más frecuentemente en pacientes con neumonías (46%), mientras que 19% de los casos en los que se reportó *E. coli*, su foco infeccioso fue el gastrointestinal, mientras que 11% de las infecciones por *E. coli*, fueron en pacientes con infección asociada a catéter. En el caso de *K. pneumoniae*, la mayoría de los pacientes cursaron con neumonía (55%), mientras que sólo 16% cursaron con infección intraabdominal, en el caso de *K. oxytoca*, 75% de los pacientes cursaron con neumonía. La enterobacteria más aislada en los pacientes con infección de vías urinarias fue *E. coli*, así como en los pacientes con bacteremia. En los pacientes con neuroinfección, se asilaron por igual *E. coli*, *P. mirabilis* y *S. marcescens*. (Tabla 1)

TABLA 1

Frecuencia de Enterobacterias por Sitio de Infección							
	IVU	Pulmonar	Intraabdominal	Sangre	Catéter	SNC	PTB
<i>E. coli</i>	2	12	5	2	3	1	1
<i>E. cloacae</i>	1		2		1		
<i>K. oxytoca</i>		3	1				
<i>K. pneumoniae</i>	1	10	3	1	2		1
<i>P. mirabilis</i>						1	1
<i>Salmonella spp.</i>				1	1		
<i>S. marcescens</i>		2				1	

Se identificó el origen de las infecciones registradas, es decir, si fue adquirido en la comunidad o nosocomial. En el caso de las nosocomiales, se identificó si ésta se adquirió dentro o fuera de UTIP. De las 59 infecciones registradas, 27 casos (45.7%), se adquirieron dentro del INP, pero antes de ingresar a la terapia intensiva; mientras que 19 casos (32.2%), se adquirieron dentro de la UTIP. Sólo 13 casos (22%) se adquirieron en la comunidad. (Gráfica 4)

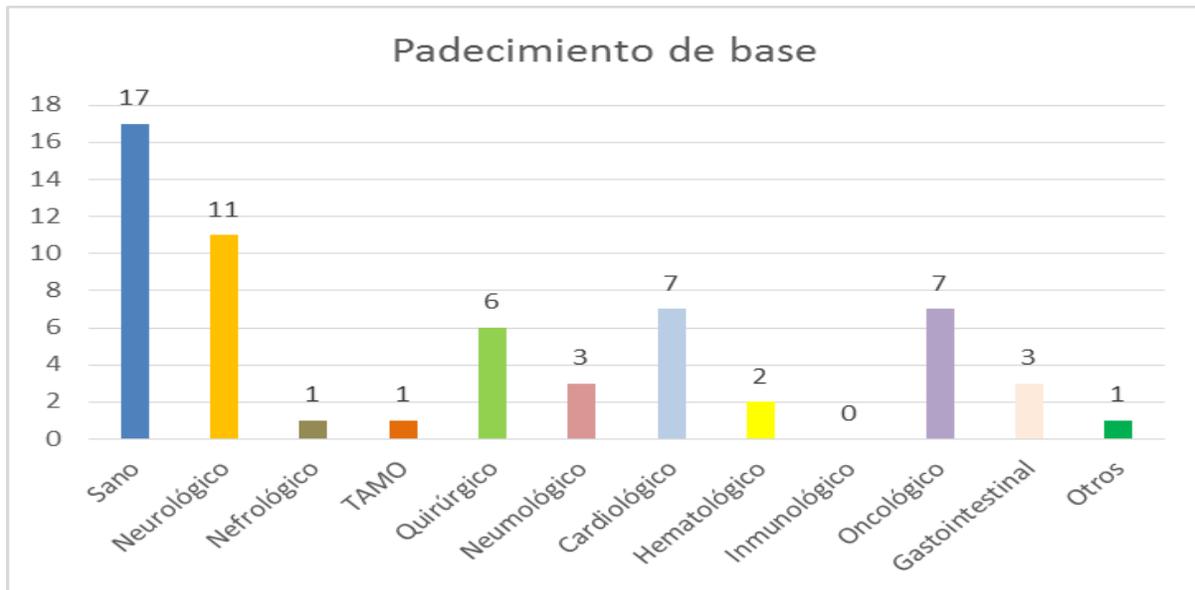
GRÁFICA 4



En relación al padecimiento de base más frecuente que tienen los pacientes que ingresan a la terapia intensiva y que se infectan por enterobacterias. De los 59 casos revisados, 17 eran previamente sanos (28.8%), siguiendo en orden de frecuencia los pacientes con alguna patología neurológica con 11 casos, (18.6%). En tercer lugar se encuentran los cardiópatas y los pacientes con patología oncológica con siete casos respectivamente, 11.8%, respectivamente. En cuarto lugar, se encuentran los pacientes con patología quirúrgica, principalmente pacientes con síndrome de intestino corto o malformaciones congénitas, con seis casos (10%). En quinto lugar se encuentran los pacientes neumópatas, así como pacientes con patología gastrointestinal, con tres casos reportados cada uno (5%). En el caso de los pacientes hematológicos, se encontraron dos casos (3.3%). Se encontró que los pacientes con patología nefrológica y de TAMO, sólo se registró un caso de cada uno.

Durante la revisión de los expedientes, se encontró el caso de un paciente con patología endocrinológica, con aislamiento por enterobacterias. (Gráfica 5)

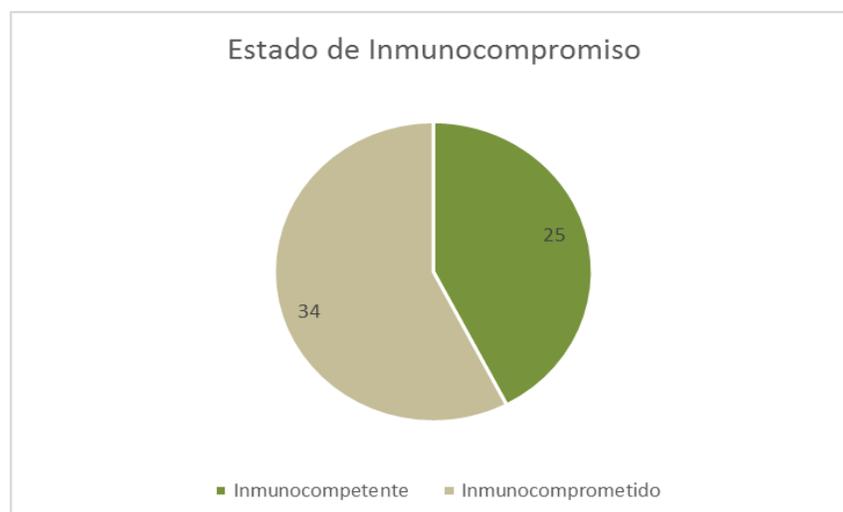
GRÁFICA 5



El rango de edad de los pacientes hospitalizados en UTIP, con un aislamiento positivo para enterobacterias fue desde un mes, hasta 16 años de edad, la edad promedio fue de 2 años y 6 meses.

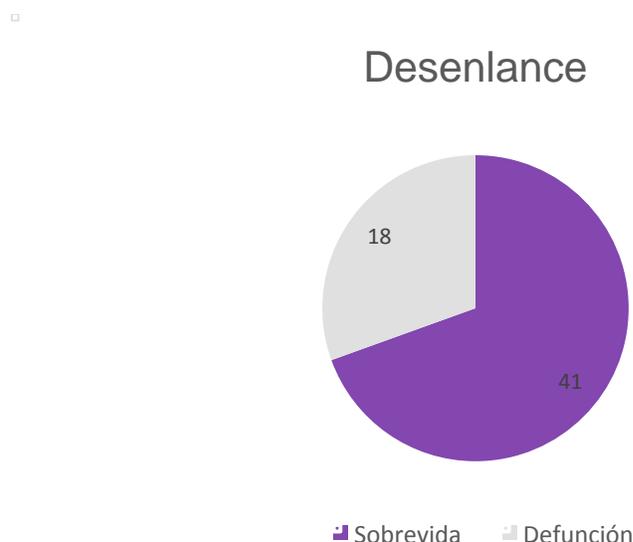
Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes tienen algún grado de inmunocompromiso, ya sea debido a la administración de inmunosupresores como esteroides o biológicos, o bien por su patología de base. De los 59 casos revisados, 57.6%, tienen un estado de inmunocompromiso. (Gráfica 6.)

GRÁFICA 6



En cuanto al desenlace de los pacientes estudiados, 69.4% sobrevivieron en ese internamiento y 30.6% fallecieron, siendo todos ellos, secundario a choque séptico refractario (Gráfica 7). Llama la atención que de los 18 pacientes finados, 11 tenían inmunocompromiso, ya fuera por el padecimiento de base o por el tratamiento del mismo, mientras que siete pacientes eran inmunocompetentes.

GRÁFICA 7



Asociando la mortalidad con la edad y padecimiento de base de 59 los casos revisados, 17 eran previamente sanos; se finaron 4(23.5%), secundarios al proceso infeccioso, de éstos, la mayoría con 6 meses de vida, sólo uno de ellos con dos años de vida. De los 7 pacientes con patología cardíaca, 3 fallecieron a la edad de 6 meses, un año y dos años de vida, dos de estos pacientes con estado de inmunocompromiso, probablemente al estado de desnutrición secundario a la cardiopatía, que corresponde a 42.8% de los cardiópatas. De los 3 pacientes con patología gastrointestinal, 2 (66%), tuvieron un desenlace fatal, a pesar de tener un estado inmunológico competente. Ahora bien, de los pacientes considerados con estado de inmunocompromiso, se encuentran 1 paciente de TAMO de 14 años de edad. De los 6 pacientes ingresados de patología quirúrgica, 66.6%, es decir, 4 pacientes, fallecieron por un proceso infeccioso. De los 3 pacientes neumópatas, sólo uno falleció. Por último de los 7 pacientes de oncología ingresado a la UTIP, sólo 2 fallecieron por choque séptico (28.5%). El otro paciente finado en la UTIP, corresponde al servicio de endocrinología, quien presentó un síndrome perdedor de sal que lo llevó a su desenlace final, mas no por el proceso infeccioso. (Tabla 2)

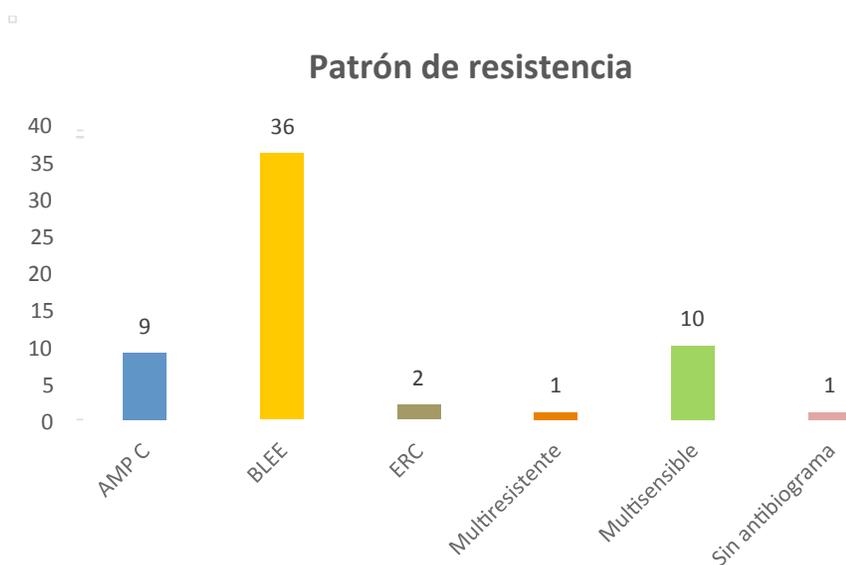
TABLA 2

Mortalidad asociada a edad, padecimiento de base y estado de inmunocompromiso										
Edad	Inmunocompetente			Inmunocomprometidos						Totales
	Sano	Cardio	Gastro	TAMO	Quirúrgico	Neumo	Cardio	Onco	Otros	
< 6 meses									1	1
< 6 meses			2		3					5
< 6 meses	1									1
< 6 meses							1			1
< 6 meses	1									1
6 m - 12 m	1									1
6 m - 12 m					1					1
6 m - 12 m		1								1
1 a - 3 a						1				1
1 a - 3 a	1									1
1 a - 3 a							1			1
14 años				1						1
16 años								1		1
16 años								1		1
Total general	4	1	2	1	4	1	2	2	1	18

En cuanto a los días de estancia en UTIP de los pacientes fallecidos, el rango desde 1 día de estancia hasta 254 días, con promedio de 45.5 días de estancia dentro de UTIP antes de fallecer.

Se analizó el patrón de resistencia de las enterobacterias. De los 59 casos revisados, sólo diez (17%), fueron enterobacterias multisensibles; es decir que 83% de las enterobacterias, tienen algún grado de resistencia. El patrón de resistencia más frecuente fueron las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), con 36 casos (61%), siguiendo el patrón de resistencia Amp C con nueve casos (15%), en menor frecuencia se presentan las enterobacterias resistentes a carbapenémicos con dos casos (3.3%) y sólo un caso se reportó como multiresistente. En un expediente de los 59 no se contaba con antibiograma. (Gráfica 8)

GRÁFICA 8



BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

ERC: Enterobacteria Resistente a carbapenémicos

Multisensible: Sin resistencia a cefalosporina de tercera generación

De las 36 enterobacterias con patrón de resistencia BLEE, 21 corresponden a *E. coli*, es decir 58%, poco más de la mitad, corresponder a esta enterobacteria; la segunda en frecuencia con este tipo de patrón de resistencia fue *K. pneumoniae* con 14 casos, mientras que *P. mirabilis* sólo presentó este patrón en un solo caso. El segundo patrón de resistencia con mayor número de casos son las enterobacterias multisensibles. La enterobacteria más frecuente multisensible es *K. oxytoca* con cuatro casos, mientras que la segunda en frecuencia con este tipo de patrón es *K. pneumoniae*, que si las consideramos juntas, *Klebsiella* spp, es la enterobacterias más multisensible aislada con un total de 8 casos. Sin embargo, es importante mencionar que *E. coli* también presentó en 2 casos este patrón de multisensibilidad. Otro patrón de resistencia descrito en la literatura es AMP C, el cual se encontró con mayor frecuencia en *K. oxytoca*, no así en *K. pneumoniae*, la segunda enterobacteria que presenta este patrón de resistencia fue *S. marcescens* con tres casos. Es importante recalcar, que a pesar de ser menos casos que *Klebsiella* spp, en el caso de *S. marcescens*, el 100%, presentaron este patrón de resistencia. Otra enterobacteria con este patrón fue *Salmonella* spp. con dos casos, que al igual que *S. marcescens*, todos los casos tuvieron este patrón de resistencia. En cuanto al patrón de resistencia a los carbapenémicos, sólo se presentó en *E. coli*. Con dos casos.

El único caso que se reportó como multiresistente fue *K. pneumoniae* con un caso. Mientras que un aislamiento de *E. coli*, no se contó con antibiograma. (Tabla 3)

TABLA 3

FRECUENCIA DE PATRÓN DE RESISTENCIA ASOCIADO A CADA ENTEROBACTERIA

	BLEE	AMP C	ERC	Multisensible	Multiresistente
<i>E. coli</i>	21		2	2	
<i>K. pneumoniae</i>	14			3	1
<i>K. oxytoca</i>				4	
<i>E. cloacae</i>		4			
<i>S.marcenscens</i>		3			
<i>Salmonella spp</i>		2			
<i>P. mirabilis</i>	1			1	

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

ERC: Enterobacteria Resistente a carbapenémicos

Multisensible: Sin resistencia a cefalosporina de tercera generación

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A pesar que una unidad de cuidados intensivos consiste en menos del 10% de ocupación total de hospitalización, más del 20% de las infecciones nosocomiales, ocurren las unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Un dato estudiado en la población del INP, fue si la infección del paciente, se adquiere en la comunidad o en el medio hospitalario. En la población estudiada, el 67% de las infecciones fueron nosocomiales, y sólo poco más del 30%, se adquieren en la comunidad como lo mencionan Anago, Castanheira y Cols. Las infecciones nosocomiales ocurridas en las unidades de cuidados críticos conllevan a una importante morbilidad y mortalidad, así como mayor consumo de recursos hospitalarios.

De acuerdo a lo descrito por Kazmierczak y Mohammad, los sitios más frecuentes de infección en las unidades de cuidados críticos, son las neumonías, en segundo lugar las infecciones asociadas a catéter, en tercer lugar las infecciones del tracto urinario. Al igual que lo reportado en la epidemiología mundial, en nuestra población de estudio, las neumonías son las más frecuentes (47%). Sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura, en la población estudiada, las infecciones gastrointestinales (18%), ocupan el segundo lugar en frecuencia, mientras que las asociadas a catéter ocupan el tercer lugar (11%). Los pacientes de las unidades de cuidados intensivos críticos, tienen más comorbilidades y desajustes fisiológicos que los predisponen a un estado de inmunosupresión, como lo presentaron 57% de la población estudiada, lo que favorece una evolución tórpida y finalmente a un desenlace fatal.

De todas las infecciones documentadas en la UTIP del INP, 23% corresponde a infecciones por enterobacteria, de las cuales, las más frecuentes son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *oxytoca*, *Salmonella* spp, *S. marcescens*, *P. mirabilis* y *E. cloacae*. Sin embargo, es importante mencionar que otro microorganismo aislado con frecuencia, a pesar de no ser enterobacteria, pero si un bacteria gramnegativa, fue *Pseudomonas Aeruginosa* y que también se asocia a un alto índice de mortalidad.

La enterobacteria aislada con mayor frecuencia en la UTIP del INP, fue *E. coli* (44%), seguida de *K. pneumoniae* y *oxytoca* (30%) y *E. cloacae* (6.7%); *S. marcescens*, fue otra enterobacteria aislada entre los casos estudiados, mientras que *P. mirabilis* y *Salmonella* spp, fueron las de menor frecuencia. Tal y como lo reportan Puerta García y Mateos Rodríguez, *E. coli* como la enterobacteria de mayor prevalencia en las unidades de cuidados críticos y por ende la bacteria prototipo de este grupo.

Considerando la relación que existe entre el tipo de enterobacteria aislado, con el sitio de infección, se buscó la frecuencia con la que cada enterobacteria aislada se encuentra en las diversas muestras biológicas estudiadas. *E. coli*, es la enterobacteria que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con neumonías, así como *K. pneumoniae*. Al igual que lo reportado por Puerta García y Mateos Rodríguez. A diferencia de ellos, en los casos estudiados con infección intraabdominal, *E. coli* es la más frecuente, mientras que ellos reportan a *Salmonella* spp. En cuanto a las infecciones de vías urinarias la variedad de enterobacterias aisladas es similar en frecuencia, entre *E. coli*, *E. cloacae* y *K. pneumoniae*. En las bacteriemias, la principal enterobacteria documentada fue *E. coli*, lo cual relaciona de forma importante con las infecciones asociadas a catéter, donde también se asila con mayor frecuencia esta enterobacteria. A diferencia de lo comentado por Puerta García y Mateos Rodríguez, *P. mirabilis* se aísla más en infecciones de SNC y de piel y tejidos blandos.

En relación al padecimiento de base más frecuente que tienen los pacientes que ingresan a la terapia intensiva y que se infectan por enterobacterias, casi un tercio son previamente sanos, lo cual guarda relación con los criterios de ingreso a un área de cuidados críticos, es decir el pronóstico de los pacientes. Aquellos pacientes sin patología de base, tienen menos comorbilidades y con ello un mejor pronóstico. Sin embargo, el INP siendo un hospital de tercer nivel de atención, recibe un importante número de pacientes con patología oncológica, neurológica, hematológica, inmunológica, cardiológica, etc. De estos pacientes, aquellos con patología neurológica, son en los que más enterobacterias se aislaron, seguido de pacientes con alguna patología oncológica o cardiológica. En los pacientes con patología neurológico, en su mayoría son pacientes con mal manejo de secreciones, que los predispone a infecciones como neumonías, en el caso de los cardiopatas, la misma cardiopatía exige una mayor demanda de gasto energético, por lo que en su mayoría son pacientes con algún grado de desnutrición que favorece su estado de inmunocompromiso. Los pacientes con patología oncológica, es la administración de quimioterapia y esteroides de forma prolongada, lo que les genera un estado de inmunosupresión severo y los predispone a un mayor número de infecciones, desde leves hasta severas.

Con menor frecuencia, se encuentran los pacientes con alguna patología quirúrgica, como malformaciones congénitas gastrointestinales, que posterior a la corrección quirúrgica o por la misma patología en sí, favorecen un estado de malnutrición. Con todo lo anterior, se observó que más de la mitad de los pacientes que se estudiaron, cuentan con algún grado de inmunocompromiso.

De los casos revisados, el 30% tuvieron un desenlace fatal, en su mayoría secundario al proceso infeccioso. De estos pacientes la mayoría tenían alguna patología gastrointestinal, cardiológica o del tipo oncológica.

De acuerdo a lo descrito por Meireles y Manu Chaudhary, se ha incrementado de forma importante el aislamiento de microorganismos más resistentes a los antibióticos convencionales, lo que se relaciona con mayor índice en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. En la población estudiada, al igual que lo reportado en la población mundial, han incrementado los aislamientos por microorganismos resistentes, ya que 83% de los aislamientos estudiados, resultaron tener algún patrón de resistencia.

Existen todavía enterobacterias sensibles a la cefalosporinas de tercera generación, consideradas como multisensibles; sin embargo, las resistencias bacterianas, se presentan cada vez más en las unidades de cuidados críticos, siendo ya un problema a nivel mundial, como lo reportan el Centro de control y prevención de enfermedades y la Red Nacional del cuidado de la salud. Existen diversos mecanismos con los que cuentan las enterobacterias para generar esta resistencia. Algunos patrones de resistencia son: betalactamasas de espectro extendido (BLEE), Amp C, Resistentes a carbapenémicos (ERC). De acuerdo a lo reportado por Shahid , Al-Mahmeed y Lastra Rivas, el patrón de resistencia que más se ha encontrado en las unidades de cuidados críticos, es el BLEE, al igual que en la UTIP del INP, en 58% de los casos estudiados. En segundo lugar, se aislaron enterobacterias sensibles a cefalosporinas de tercera generación y en tercer lugar las enterobacterias con patrón de resistencia Amp c. La tipificación molecular proporciona datos muy útiles sobre el origen y la tasa de propagación de las infecciones en poblaciones estudiadas, por lo que se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas en la evaluación y desarrollo de medidas de prevención, como lo comentan García-Cobos y Acaku Moses. De acuerdo a lo encontrado en la UTIP del INP, *E. coli* es la enterobacteria que presenta con mayor frecuencia el patrón de resistencia BLEE, seguida de *K. pneumoniae*. Mientras que la enterobacteria más frecuente sensible a cefalosporina de tercera generación es *K. oxytoca*. Es en esta última enterobacteria comentada, *K oxytoca*, la que presentó con mayor frecuencia el patrón de resistencia Amp c. En el caso de *S. marcescens*, el 100%, presentaron este patrón de resistencia. La única enterobacteria que presentó resistencia a carbapenémicos fue *E. coli*. De los 59 casos estudiados, sólo uno corresponde a un patrón multiresistente, que corresponde a *K. pneumoniae*.

CONCLUSIONES

Es importante considerar que las infecciones nosocomiales son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes, no sólo de las áreas de cuidados críticos, sino también fuera de éstas.

En el caso del Instituto Nacional de Pediatría, la mayoría de las infecciones que presentan los pacientes son nosocomiales, por lo que debemos implementar medidas como lavado de manos en los 5 momentos correspondientes, así como el uso de técnicas asépticas al momento de tomar las muestras biológicas, con la finalidad de minimizar la frecuencia de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

Por otra parte, las enterobacterias se presentan con importante frecuencia en la UTIP, lo alarmante es que la mayoría de éstas, tienen algún grado de resistencia, favoreciendo que los pacientes cursen con una evolución desfavorable, obligando al personal de salud al uso de antibióticos de mayor espectro.

Es importante considerar que la mayoría de los pacientes que son atendidos en el INP, tiene algún grado de inmunodeficiencia, ya sea por su patología de base o por el tratamiento que reciben. Motivo por el cual debemos estar más sensibilizados que las infecciones en estos pacientes, pueden tener algún grado de resistencia y requerir un antibiótico de mayor espectro de manera inicial y posteriormente desescalar si es necesario, de acuerdo al antibiograma obtenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Essam J. Alyamani, Mohamed A. Khiyami, Rayan Y. Booq. RESEARCH Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) produced by clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia. Alyamani et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2015) 14:38 DOI 10.1186/s12941-015-0098-9
2. Anago E, Ayi-Fanou L. Antibiotica resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* (2015) 14-5 6pag. DOI 10.1186/s12941-014-00061:1
3. Meha P. Patel, Bartlomiej G. Fryszczyn and Timothy Palzkill. Characterization of the Global Stabilizing Substitution A77V and its Role in the Evolution of 1 CTX-M β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* AAC Accepted Manuscript Posted Online 17 August 2015 DOI:10.1128/AAC.00618-15, American Society for Microbiology.
4. S. Alibi A. Ferjani. Molecular characterization of extended spectrum beta-lactamases produced by *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from a Tunisian Hospital. *Medicine et maladies infectieuses* 45 (2015) 139-143
5. Castanheira M, Mills JC, Costello SE, Jones RN, Sader HS. 2015. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3509–3517. DOI:10.1128/AAC.00163-15
6. Shahid M, Al-Mahmeed A. Characterization of cephalosporin-resistant clinical Enterobacteriaceae for CXT-M ESBLs in Bahrain. *Asian Pacific Journal of Tropic Medicine* 2014; 7 p 212-216 DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60234-0
7. Kazmierczak K, Sibylle H. Characterization of extended-spectrum beta-lactamases and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* in intra-abdominal infection isolates in Latin America, 2008-2012. Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease Journal* 6p.
8. Mohammad S. Ebrahim A. Characterization of Multidrug Resistant Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* among Uropathogens of Pediatrics in North of Iran. Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Volume 2015 Article ID 309478
9. Arindam Chakraborty, Prabha Adhikari. Clinical significance and phylogenetic background of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates from extra-intestinal infections. *Journal of Infection and Public Health* (2015) 8, 248-253

10. Arindam Chakraborty, Prabha Adhikari. Characterization and clinical significance of New Delhi metallo-beta-lactamases-1 producing *Escherichia coli* recovered from a South Indian tertiary care hospital. Indian J Pathol Microbiol [serial online] 2015 [cited 2015 Sep 11];58:323-7. Disponible en: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2015/58/3/323/162864>
11. Lastra V, Rivas L. Detección de serinocarbenemasas de clase A y otros mecanismos de resistencia enzimática a β -lactámicos en cepas de enterobacterias con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos, aisladas de pacientes de un hospital universitario de Santiago, Chile. Revista Chilena Infectología 2014; 31 (6): 682-688
12. A. Puerta-García, F. Mateos-Rodríguez. Enterobacterias. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España. Medicine. 2010;10(51):3426-31
13. Dortet L, Oueslati S, Jeannot K, Tandé D, Naas T, Nordmann. Genetic and biochemical characterization of OXA-405, an OXA-48-type extended-spectrum-lactamase without significant carbapenemase activity. Antimicrob Agents Chemother 59:3823–3828. P. 2015. DOI:10.1128/AAC.05058-14.
14. González A, Solórzano B. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. Revista Chilena Infectología 2013; 30 (4): 374-380
15. Oteo J, Aracil M. Caracterización de mecanismos de resistencia por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. Madrid, España 2015;33(Supl 2):27-3.
16. Al-Marzooq F, Mohd Yusof MY, Tay ST. Molecular Analysis of Antibiotics Resistance Determinant and Plasmids in Malaysian Isolates of Multidrug Resistant *Klebsiella Pneumoniae*. (2015). DOI:10.1371/journal.pone.0133654
17. Manu Chaudhary, Anurag Payasi. Molecular characterization and in vitro susceptibilities of β -lactamase producing *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* to CSE1034 and other β -lactams. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2014; 7(Suppl 1): S217-S223. Bhatoli Kalan, Baddi, H.P. -173205 India. 7p DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60235-2
18. Meireles D, Leite Martins L. Molecular characterization of quinolone resistance mechanisms and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* isolated from dogs. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 41 (2015) 43-48

19. García-Cobos S, Köck R, Mellmann A, Frenzel J, Friedrich AW, Rossen J. Molecular Typing of Enterobacteriaceae from Pig Holdings in North-Western Germany Reveals Extended-Spectrum and Amp C β -Lactamases Producing but no Carbapenem Resistant Ones. *JWA*(2015). *PLoS ONE* 10(7):e0134533. DOI:10.1371/journal.pone.0134533
20. Lina TT, Khajanchi BK, Azmi I. Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* in Bangladesh. *Journal Islam MA*, Mahmood B, et al. (2014) *PLoS ONE* 9(10): e108735. DOI:10.1371/journal.pone.0108735
21. Acaku Moses, Freddie Bwanga, Yap Bourn. Prevalence and genotypic characterization of extended spectrum beta-lactamases produced by gram negative bacilli at a tertiary care hospital in rural South Western Uganda. *HHS Publics Acces*. Diciembre 2014; 4(12): 1541-1550. DOI: 10.9734/BMRJ/2014/9792
22. Selma Uzunović¹, Branka b. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), extended-spectrum (ESBL)- and plasmid-mediated AmpC β -lactamase -producing Gram-negative bacteria associated with skin and soft tissue infections in hospital and community settings. 28 April 2015 *Med Glas (Zenica)* 2015; 13(2):

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Abril	May	Jun	Julio	Agost	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	*								
Marco teórico - Antecedentes		*							
Marco teórico - Planteamiento del Problema			*						
Marco teórico - Justificación y Objetivos			*						
Material y métodos Análisis estadístico				*					
Entrega de protocolo				*					
Procesamiento de la información					*				
Análisis de la información						*	*		
Presentación de la tesis								*	