



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Efectividad comparativa del manejo antimicrobiano de bacteremias por bacilos Gram negativos productores de beta lactamasas de espectro extendido en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante 2014-2016

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

Dra. Silvieluz George Atriano

ASESOR DE TESIS:

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Rodolfo Jiménez Juárez



Ciudad de México, febrero 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



HOJA DE FIRMAS

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

TUTORES:

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. Moreno Espinoza".

**M EN C. SARBELIO MORENO ESPINOZA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Jiménez".

**M EN C. ROBOLFO JIMÉNEZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DEDICATORIAS

A mi familia, por tantos años de amor y fuerza, de apoyo incondicional y de sacrificios para seguir soñando.

A mis pacientes, a esos niños que son la prueba más tangible de fortaleza y de esperanza, quienes día a día me enseñan que todo es posible.

A los amigos que se han convertido en hermanos, quienes han sido confort para el alma.

A mis maestros y tutores, por compartir sus conocimientos y experiencia, por fomentar día a día la pasión y la curiosidad para seguir aprendiendo.

Al Hospital Infantil Federico Gómez, por darme el honor de servir a la niñez mexicana.

Al personal del laboratorio y archivo clínico por su contribución en este proyecto.



ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	7
III.	Antecedentes y marco teórico.....	8
IV.	Planteamiento del problema.....	19
V.	Pregunta de investigación.....	20
VI.	Justificación.....	21
VII.	Objetivos.....	22
VIII.	Metodología	23
IX.	Consideraciones éticas.....	24
X.	Plan de análisis estadístico.....	25
XI.	Descripción de variables.....	25
XII.	Resultados	27
XIII.	Discusión.....	36
XIV.	Conclusión.....	39
XV.	Limitaciones del estudio.....	40
XVI.	Cronograma de actividades.....	41
XVII.	Referencias bibliográficas.....	42
XVIII.	Anexos.....	45



I. RESUMEN

Antecedentes.

Las infecciones nosocomiales son un reto terapéutico, especialmente en países en vías de desarrollo debido a la gran incidencia y a la limitación de opciones terapéuticas.

A nivel mundial, la gran mayoría de infecciones nosocomiales son producidas por bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido, las cuales son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas de tercera, cuarta generación e incluso carbapenémicos y monobactámicos. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, durante 2012- 2016 se encontró que dentro de los organismos productores de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en un 56.9%, *Escherichia coli* en un 51%, resistente a cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación así como a carbapenémicos (0.52%).
(9)

Objetivos.

Comparar la efectividad de los esquemas de tratamiento antimicrobiano en bacteremias por bacilos Gram negativos (BGN) productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Material y Métodos

Tipo de estudio: Retrospectivo, observacional y descriptivo.

Se realizó mediante la revisión de bitácoras de cultivos positivos para microorganismos productores de BLEES proporcionadas por el laboratorio clínico del Hospital infantil de México Federico Gómez y revisión de expedientes del 2014- 2016. Para el análisis de datos se utilizó el paquete de análisis de datos estadísticos STATA.

Resultados.

La fuente del proceso infeccioso más frecuente fue el catéter venoso central en el 29.5% del total. El 72% de los procesos infecciosos fueron de origen nosocomial (62 casos), siendo el 27% (23 casos), adquiridos en la comunidad. El 45.1% presento sepsis, el 31.7% choque y el 23% falla orgánica múltiple.



La mortalidad asociada a un proceso infeccioso producido por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas es del 27%.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con 53 casos (62.35%), se aislaron 32 casos de *Escherichia coli*, representando el 37.65%.

Se realizó un análisis bivariado en el que se determinó que el uso de cefepima (OR 7.0, 95% Intervalo de confianza IC 1.3-36.5, P 0.02), piperacilina/ tazobactam (OR 8.0, 95% Intervalo de confianza IC 0.8-79.1, P 0.08) y otros antimicrobianos (OR 19.2 95% Intervalo de confianza IC 2.1-175.8, P 0.01), como terapia empírica aumenta el riesgo de falla terapéutica. La presencia de falla orgánica múltiple es el factor de riesgo más importante asociado a mortalidad (OR23.5, 95% intervalo de confianza IC 4.8-115.9, P0.00).

Conclusión

La población del hospital infantil de México Federico Gómez tiene múltiples factores de riesgo para colonización por bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido, lo que condiciona el uso de anitibioticos de amplio espectro. No se encontró relación significativa entre el uso de carbapenémicos vs otros antibióticos como terapia empírica y la mortalidad.

La gravedad del proceso infeccioso es el factor que influye de manera más importante en la mortalidad, siendo la presencia de falla orgánica múltiple el más determinante.

Palabras clave.

Bacterias gram negativas, BLEES, resistencia bacteriana, sensibilidad, tratamiento empírico.



II. INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por Bacterias Gram negativas productoras de B-lactamasas de espectro extendido han emergido como un problema de Salud Global.

La creciente incidencia de infecciones provocadas por estos microorganismos multiresistentes así como la diseminación de los mecanismos de resistencia entre estos patógenos a los tratamientos clásicos condicionan la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas dentro de los fármacos ya existentes debido a la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, es por esto que en el presente trabajo se busca identificar el tratamiento más efectivo para el manejo de estas infecciones. (1)



III. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

A lo largo de la historia de la humanidad los procesos infecciosos han representado una de las causas más frecuentes de mortalidad. Las infecciones causadas por bacterias cobran gran importancia debido a la frecuencia así como a la capacidad de estos microorganismos para desarrollar mecanismos de resistencia a los antibióticos.

El desarrollo de penicilinas semisintéticas en los años 1960, y posteriormente su combinación con inhibidores de betalactamasas marcaron el éxito en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gram negativos. Sin embargo durante las décadas posteriores, estas bacterias han desarrollado diversos mecanismos de resistencia que han resultado en el incremento del uso de otros agentes antimicrobianos, como amiglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y quinolonas. (2)

BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.

Para poder comprender la actividad de los diversos agentes antimicrobianos es esencial conocer la estructura bacteriana. A continuación se describe de manera resumida, los principales componentes y sus características.

La pared celular de las bacterias gram negativas está compuesta por la membrana externa, la cual es la principal barrera de permeabilidad celular.

Porinas. Son canales localizados en la membrana externa que facilitan el transporte de sustancias de bajo peso molecular al interior de la célula, como los antimicrobianos.

Lipopolisacáridos, localizados en la superficie celular, son el componente esencial de las endotoxinas ya que contribuyen a la capacidad patógena de la bacteria, otorgan la carga negativa neta.

Lipoproteínas: adhieren la membrana externa a la capa de mureína. La capa de peptidoglicanos, está compuesta de ácido N-acetil murámico y N acetil glucosamida entrelazados, es responsable de mantener la forma de la bacteria.



Espacio periplasmático: Se encuentra entre la membrana externa y la membrana citoplasmática. Las proteínas periplasmática incluyen proteínas de enlace para sustratos, enzimas hidrolíticas y detoxificantes.

Membrana citoplasmática: funciona como barrera de permeabilidad, contiene proteínas y fosfolípidos, responsables del metabolismo celular. (2)

MECANISMOS DE ACCIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS:

Inhibición de la síntesis de la pared celular: bloquean la síntesis de peptidoglicano, activos contra bacterias en crecimiento. Los antimicrobianos beta lactámicos penetran en la célula mediante las porinas de la membrana externa. Las moléculas beta-lactámicas se unen a las proteínas de unión de penicilina (PBPs), enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular.

La unión de las moléculas beta-lactámicas a las PBPs, ubicadas en la superficie de la membrana citoplásmica, bloquea su función provocando la muerte celular.

Inhibición de la membrana citoplasmática: Las moléculas de polimixina penetran la membrana externa y la pared celular, se unen a la membrana citoplasmática y la desestabilizan provocando derrame del citoplasma y así la muerte celular.

Inhibición de la síntesis de proteínas mediante el enlace a la subunidad ribosómica 30S: Las tetraciclinas se unen a la subunidad 30S del ribosoma y bloquean la adherencia del RNA de transferencia lo que inhibe la síntesis de proteínas. Los aminoglucósidos pueden bloquear la síntesis de proteínas de dos maneras. En primer lugar estos se pueden adherir a la subunidad 30S del ribosoma y prevenir que la subunidad 30S se adhiera al RNA mensajero (mRNA). Segundo, la presencia del aminoglucósido en el ribosoma podría provocar la lectura errada del mRNA, lo que provoca la inserción errónea de aminoácidos en la proteína o en la interferencia con la capacidad de los aminoácidos para conectarse unos con otros. Inhibición de la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S. Los macrólidos y las lincosámidas se adhieren a la subunidad ribosómica 50S provocando la terminación del crecimiento de la cadena proteica y la inhibición de la síntesis de proteínas. (2)

Interferencia con la síntesis de ácido nucleico. Las fluoroquinolonas bloquean la enzima ADN girasa. Se unen al complejo ADN girasa-ADN y permiten a las cadenas de ADN rotas liberarse dentro de la célula lo que conduce a la muerte celular. La rifampicina se une a la ARN polimerasa ADN dependiente lo que bloquea la síntesis de ARN y resulta en la muerte de la célula.



Inhibición de la síntesis de ácido fólico, causada por sulfonamidas y trimetoprima. Las sulfonamidas son estructuras análogas del PABA, ácido para-amino benzoico, metabolito involucrado en la síntesis de ácido fólico, compiten con el PABA por la enzima dihidropteroata sintetasa. La trimetoprima inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. (2)

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es un fenómeno natural, condicionado por diversos factores tanto ambientales como propios de los microorganismos.

La resistencia microbiana puede deberse a factores innatos de la bacteria, condicionados por las características estructurales de los microorganismos. Por otro lado, las bacterias pueden adquirir resistencia debido a factores genéticos como mutaciones, conjugación mediante plásmidos, entre otros. (3)

Los microorganismos gram negativos poseen diversos métodos para desarrollar resistencia a los antibióticos, en muchas ocasiones varios mecanismos se encuentran en un sola bacteria.

1. Producción de enzimas que destruyen la estructura del antibiótico. Por ejemplo, producción de betalactamasas. Por otro lado, pueden producir enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes que modifican un aminoglucósido para inactivarlo (3)
2. Mutaciones del sitio de unión de los antibióticos. Este es el mecanismo más frecuente de resistencia antitfluroquinolonas. (3)
3. Mutaciones en los genes cromosómicos de ADN girasa y topoisomerasa IV confieren resistencia a las quinolonas. (3)
4. Impermeabilidad de la membrana bacteriana. Alteración en las proteínas de membrana o porinas que ocasionan la reducción de la permeabilidad del fármaco. (3)
5. Bombas de eflujo que remueven antibióticos de la célula. El eflujo es mediado por proteínas trans-membrana insertadas en la membrana citoplásmica la membrana externa y periplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula. (3)

Dentro de estos mecanismos de resistencia bacteriana, la producción de Betalactamasas de espectro extendido cobra vital importancia ya que es el mecanismo más frecuente en estos microorganismos



BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las betalactamasas fueron descritas por primera vez en Alemania en 1983, actualmente se conocen alrededor de 200 diferentes enzimas.

La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) es el mecanismo de resistencia más temible expresado por las bacterias gram negativas.

Las betalactamasas de espectro extendido son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas de tercera, cuarta generación e incluso carbapenémicos y monobactámicos. Estas enzimas son menos susceptibles a los inhibidores de b-lactamasas, lo que les confiere una alta resistencia. (4)

Los medicamentos beta lactámicos entran en la célula a través de las porinas y encuentran a las beta-lactamasas en el espacio periplásmico. Las beta-lactamasas destruyen las moléculas beta-lactámicas antes de que éstas se unan a los PBP's blancos.

Clasificación

Existen dos clasificaciones para las B-lactamasas: La clasificación molecular de Ambler y el sistema de clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros. (4,5)

La clasificación de Ambler divide a las BLEEs en 4 clases, de la A a la D. Esta clasificación se basa en la homología de la secuencia de aminoácidos. Las BLEEs de la clase A, C y D poseen serina en su zona activa, las de la clase B con metalobetalactamasas.

La clasificación de Bush –Jacoby-Medeiros, agrupa a las beta-lactamasas según la actividad de los sustratos e inhibidores. Existen cuatro grupos principales y múltiples subgrupos.

- Grupo 1: cefalosporinas que no son adecuadamente inhibidas por el ácido clavulánico.
- Grupo 2—penicilinas, cefalosporinas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. (5)

Los subgrupos se definen de acuerdo a las tasas de hidrólisis de carbenicilina o cloxacilina (oxacilina) producidas por las penicilinas del Grupo 2.



- Grupo 3—metalo-beta-lactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas, y carbapenems que son inhibidas por EDTA y no por inhibidores estructuralmente relacionados a los beta-lactámicos.
- Grupo 4—penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.(5)

Grupo Funcional de Bush, Jacoby-Medeiros		Molecular de Ambler Tipo	Atributos de las Beta-Lactamasas en el Grupo Funcional
Grupo	Subgrupo		
1		C	AmpC beta-lactamasas en bacteria gram-negativa. Los genes a menudo son cromosómicos pero pueden ser plásmido-codificados. Confiere resistencia a todos los tipos de beta-lactámicos, excepto los carbapenems (a menos que se combinen con cambios en porinas). No son inhibidas por el ácido clavulánico.
2		A, D	La mayoría de enzimas del Grupo 2 son inhibidas por el ácido clavulánico (a menos que se indique lo contrario).
	2a	A	Incluyen penicilinasas estafilocócica y enterocócica. Confiere alta resistencia a las penicilinas.
	2b	A	Beta-lactamasas de amplio espectro, incluyen TEM-1 y SHV-1, primordialmente de bacterias gram negativas.
	2be	A	Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) confieren resistencia a las penicilinas, oxyimino-cefalosporinas y monobactámicos.
	2br	A	Beta-lactamasas tipo TEM (IRT) y una tipo SHV que son resistentes a los inhibidores.
	2c	A	Enzimas que hidrolizan la carbenicilina.
	2d	D	Enzimas que hidrolizan la cloxacilina-(oxacilina)-; inhibidas moderadamente por el ácido clavulánico.
	2e	A	Cefalosporinasas.
	2f	A	Enzimas que hidrolizan los carbapenems con serina en la zona activa.
3	3a, 3b, 3c	B	Metalo-beta-lactamasas que confieren resistencia a los carbapenems y todos los tipos de beta-lactámicos excepto los monobactames. No inhibidas por el ácido clavulánico.
4		?	Penicilinasas misceláneas que no caben en otros grupos. No son inhibidas por el ácido clavulánico.

* Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros. 1995. A Functional Classification Scheme for Beta-lactamasas and its Correlation to Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1211-1233.

Inicialmente, los genes que codifican para la producción de betalactamasas se localizaban en el material cromosómico de las bacterias, sin embargo en la actualidad se movilizan mediante plásmidos, permitiendo la trasferencia de estos genes entre diferentes especies bacterianas favoreciendo el aumento de la resistencia bacteriana. (5)

El TEM-1 es el plásmido más común en la resistencia a ampicilina por las enterobacterias gram negativas, como *Escherichia coli*, el plasmido SHV-1 es producido por la gran mayoría de *Klebsiella pneumoniae*. (5)



Las betalactamasas de espectro extendido son moléculas clase A, en la clasificación de Ambler. Son capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas de tercera generación así como los monobactámicos y son inhibidas por el ácido clavulánico. Esta propiedad diferencia a las BLEEs de las AmpC- B-lactamasas producidas algunas bacterias, como *Enterobacter cloacae*, cuyo sustrato son las cefalosporinas de tercera generación pero que no son inhibidas por el ácido clavulánico (2).

Factores de riesgo para infección por microorganismos productores de BLEE

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura para la colonización por microorganismos productores de beta lactamasas, se encuentran tratamientos antimicrobianos previos, residencia en asilos, hospitalizaciones previas, larga estancia intrahospitalaria, uso de dispositivos invasivos, tales como sondas urinarias, sondas de gastrostomía y yeyunostomía, nutrición parenteral, cirugías recientes hemodiálisis, intubación orotraqueal así como accesos vasculares. (6)

Los días de estancia intrahospitalaria y la colonización de microorganismos productores de BLEEs están directamente relacionados, entre más se prolonga la estancia el riesgo aumenta, se ha estimado que la media de días de estancia intrahospitalaria oscila entre 11 y 67 días. (6)

El uso de antibióticos de amplio espectro, tales como las cefalosporinas de tercera generación, se considera como uno de los principales factores de riesgo para la colonización de microorganismos productores de BLEEs. (6)

La exposición previa a carbapenémicos es un factor de riesgo para colonización por Bacterias Gram negativas resistentes a estos fármacos. (7)

Opciones terapéuticas.

Dentro de las bacterias Gram negativas causantes de infecciones nosocomiales en América Latina, más del 32% de *Escherichia coli* y más del 58% de *Klebsiella pneumoniae* son productores de beta-lactamasas de espectro extendido. (8)

En México, las bacterias Gram negativas productoras de BLEE más frecuentes son: *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E. cloacae* las cuales han mostrado susceptibilidad in vitro a cefotaxima, piperacilina/tazobactam, imipenem y ciprofloxacino (8)



En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, durante 2012- 2016 se encontró que dentro de los organismos productores de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en un 56.9%, *Escherichia coli* en un 51%, resistente a cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación (32.45% resistente a cefepiama) así como a carbapenémicos (0.52%). (9)

Cohortes prospectivas y meta análisis sugieren que los fármacos betalactámicos/inhibidores de betalactamasas no son inferiores a los carbapenémicos en el tratamiento de bacteremias causadas por productores de betalactamasas de espectro extendido.(10,11)

Carbapenémicos:

In vitro, estos fármacos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) son los antibióticos que ejercen una actividad más constante ante los microorganismos productores de BLEE, dada su estabilidad frente la hidrólisis de estas enzimas, por lo que son considerados el tratamiento de elección en infecciones graves.(12) Varios estudios prospectivos observacionales han mostrado una mortalidad significativamente menor en los pacientes tratados con carbapenem en la bacteriemia causada por *K. pneumoniae* productora de BLEE en comparación con otras clases de antibióticos. Sin embargo, se ha descrito la producción simultánea de BLEE y betalactamasas que hidrolizan los carbapenemes lo que representa una amenaza para el uso de estos antibióticos. (13)

Cefalosporinas de tercera generación

El uso de cefalosporinas de tercera generación en pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE resistentes a éstas se asocia a un mal pronóstico. (12)

Algunos microorganismos muestran aparente sensibilidad a algunas cefalosporinas debido a los diversos grados de hidrólisis de las cefalosporinas por las diferentes betalactamasas y la mayor penetración de algunas cefalosporinas, en comparación con otras, a través de la membrana externa bacteriana. (12)



La tasa de fracasos reportada en la literatura oscila entre el 42% y el 100% cuando se utilizan cefalosporinas que presentan valores de CIM en el rango intermedio, e incluso con algunas CIM en el rango sensible, para tratar a pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE

La tasa de fracasos supera el 90% cuando se utilizan cefalosporinas de tercera generación en infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE para lo que la CIM es 4-8 µg/ml. La tasa de fracasos con CIM < 2 µg/ml es sustancialmente menor. (14)

Cefepima

Al parecer, cefepima ejerce una mayor actividad intrínseca frente a muchos microorganismos productores de BLEE en comparación con las cefalosporinas de tercera generación.

Si se utiliza como fármaco de primera línea, debe restringirse a los microorganismos con una CIM de cefepima < 2 µg/ml a dosis elevadas. (14)

Combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa

Por definición, las BLEE se inhiben por los inhibidores de la betalactamasa

Sin embargo, las cepas clínicas de microorganismos productores de BLEE son resistentes con frecuencia a las combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa.(10)

Antibióticos no betalactámicos

Las fluoroquinolonas no se afectan por las betalactamasas, pero es frecuente que coexistan mecanismos de resistencia que afectan a las quinolonas con la producción de BLEES.(10)

Los aminoglucósidos se excretan por vía renal y pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas causadas por microorganismos productores de BLEE. Sin embargo, no suelen recomendarse como monoterapia.(13)



La tigeciclina es activa frente a la mayoría de las cepas productoras de BLEE y es estable frente a las betalactamasas hidrolizantes de carbapenémicos, no obstante, su uso en pacientes con bacteriemia y en las infecciones del tracto urinario, es discutido dadas las bajas concentraciones que alcanza el fármaco a esos niveles. (15)

La colistina y la polimixina B poseen también actividad frente a la mayoría de las cepas productoras de BLEE. Se han descrito casos clínicos con resultados en el tratamiento de infecciones graves por microorganismos gramnegativos multirresistentes. (13)

Estos fármacos se han considerado como una de las opciones terapéuticas más prometedora en el tratamiento de infecciones por gramnegativos BLEES positivos multiresistentes. (16)

Bacterias multiresistentes, extensamente resistentes y pandrogo resistentes.

En la literatura se han utilizado diversas definiciones para hablar de los patrones de resistencia bacteriana sin poder unificar criterios, por lo que expertos del Centro de

Control y prevención de Enfermedades europeo (ECDC) y los Centros de Control y Prevención de enfermedades (CDC), se reunieron para crear una definición estandarizada para describir los perfiles de resistencia bacteriana en bacterias asociadas a infecciones relacionadas a los cuidados de la salud, susceptibles a adquirir multidrogo resistencia. (16,17)

Se crearon categorías de antimicrobianos epidemiológicamente significativos para cada bacteria.

Las bacterias multidrogoresistentes (MDX) se definieron como aquellas que no presentan susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos. (16)

Las bacterias extensamente resistentes (XDR) se definieron como las que no son susceptibles a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos, es decir, los aislamientos bacterianos siguen siendo susceptibles a sólo una o dos categorías. (16)



Las bacterias pandrogó resistentes fueron definidas como aquellas que no muestran susceptibilidad a ninguno de los agentes antimicrobianos en todas las categorías

Para asegurar la correcta aplicación de estas definiciones, los aislamientos bacterianos deben ser probados contra todos o casi todos los antibióticos dentro de las categorías antimicrobianas. (16)

EFICACIA Y EFECTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Se define como eficacia a los efectos o los beneficios que proporciona un tratamiento farmacológico dado en circunstancias ideales de uso, tales como las de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fase II y III. (18)

Estos ensayos son imprescindibles para autorizar la comercialización de un medicamento. Sin embargo los ensayos clínicos de eficacia están diseñados para evaluar no sólo la eficacia de un determinado fármaco, sino también su toxicidad o 'seguridad' por lo que estos estudios se realizan en condiciones muy controladas, lo que puede afectar a la generalización de sus resultados.

Los efectos de un tratamiento en la práctica clínica, es decir, en condiciones reales de uso, es lo que se denomina efectividad. La efectividad de un fármaco depende de múltiples factores, tales como la complejidad del régimen terapéutico o el grado de aceptación que tiene entre los pacientes. Los datos sobre la efectividad de un medicamento pueden obtenerse mediante la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados más próximos a la realidad (con criterios de inclusión laxos, realizados en establecimientos sanitarios de segundo y tercer nivel.

Efectividad microbiológica: Está dada por la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a través de diferentes métodos de difusión y dilución que permite clasificar a los microorganismos en sensibles y resistentes, para estandarizar tratamientos. (18)

Efectividad clínica. En la década de los años 1980 se consideró y estudió la respuesta clínica al analizar las respuestas terapéuticas y se comenzó a considerar la concentración y distribución de los antimicrobianos en los diferentes tejidos y situaciones clínicas, estableciéndose el concepto de farmacocinética. Actualmente, para predecir el éxito terapéutico se requieren índices que permitan establecer las relaciones entre los diferentes gérmenes, límites de corte de



sensibilidad y los aspectos farmacocinéticos de cada agente antimicrobiano. Así es como surge el concepto de farmacodinamia que une los aspectos microbiológicos y farmacocinéticos. (18)

La efectividad antimicrobiana se valora por los siguientes parámetros: pico sérico, CIM y área bajo la curva de la concentración sérica de 24 horas. Se establecen tres relaciones: pico sérico/CIM, tiempo/CIM y ABC 24h/CIM. De acuerdo con sus diversos mecanismos bactericidas, los antibióticos (ATB) se pueden dividir en tres grandes grupos a partir de sus propiedades farmacodinámicas: Actividad dependiente de la concentración del ATB. Cuando mayor es la concentración pico del fármaco respecto a la CIM, más efectiva resulta la erradicación del patógeno, por lo que se requieren máximas concentraciones plasmáticas independientemente de su duración. Los ATB de este grupo tienen un importante efecto post-antibiótico que inhibe el desarrollo bacteriano sin ATB detectables. Esto se debe a varios mecanismos que no están bien aclarados como el daño letal que causa el ATB y la persistencia del fármaco en el sitio donde actúa. Su duración depende del fármaco y de la especie bacteriana. Este mecanismo es característico de los aminoglucósidos. Es importante que esta condición se mantiene en los pacientes críticos ajustándola en dependencia del grado de disfunción renal y las cifras de creatinina.

El segundo mecanismo es el parámetro conocido como la concentración sérica de ATB de 24 horas sobre la CIM: ABC 24h/CIM. Este mecanismo se utiliza en las fluoroquinolonas y el aumento de esta relación se relaciona con la cura clínica y la erradicación microbiológica. (18)

Otro mecanismo relaciona los fármacos dependientes del tiempo: En este grupo se encuentran los antibióticos con escaso efecto post-antibiótico como penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y macrólidos: en microorganismos extracelulares y vancomicina. El parámetro asociado con la efectividad es el porcentaje de tiempo en que el nivel del antibiótico se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima. Esto varía según el patógeno por lo que es posible aplicar dosis menores de antibióticos en infusión continua o acortar el intervalo de administración por lo que optimiza la administración del mismo mediante la evaluación de la sensibilidad esperada. (18)



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana se ha consolidado como uno de los mayores problemas de salud pública en los últimos años.

Las muertes a nivel mundial secundarias a infecciones respiratorias, diarreicas, infecciones de transmisión sexual, malaria y tuberculosis sobrepasan el 85% de la mortalidad por causas infecciosas.

La resistencia a medicamentos de primera línea en los patógenos causantes de estas infecciones, en ocasiones alcanza el 100% incluso, en algunas circunstancias presentan resistencia a fármacos de segunda y tercera línea, comprometiendo el desenlace clínico de estos pacientes.

El uso de tratamientos inefectivos debido a la presencia de microorganismos multiresistentes aumenta los costos, se asocia a larga estancia intrahospitalaria, lo cual está directamente relacionado a la adquisición de infecciones nosocomiales, cuyos tratamientos son aún más costosos y difíciles de erradicar.

La organización mundial de la salud, establece dentro de su estrategia para la contención de resistencia a antimicrobianos, las siguientes recomendaciones: (1)

- Establecer programas para el control de infecciones
- Establecer comités de vigilancia del uso adecuado de antibióticos.
- Desarrollar guías para el uso de antibióticos
- Monitorizar el uso de antibióticos

En el hospital infantil de México, se han desarrollado diversos programas y estrategias para el control de infecciones nosocomiales siguiendo las recomendaciones de la OMS, sin embargo la incidencia de infecciones nosocomiales producidas por microorganismos multiresistentes, entre ellos los Gram negativos productores de betalactamasas, continúan siendo un problema de gran relevancia.



V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el esquema antimicrobiano más efectivo en el tratamiento de infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez?



VI. JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha mencionado ampliamente, las infecciones nosocomiales producidas por gram negativos productores de BLEES representan uno de los más importantes problemas de salud pública en el mundo.

En la literatura se reportan diversos artículos describiendo la incidencia, factores de riesgo y opciones terapéuticas para el manejo de estas infecciones, sin embargo, los estudios realizados en la población pediátrica son escasos.

En México, desafortunadamente no se cuentan con estadísticas que reporten la incidencia y la prevalencia de estos microorganismos.

En la literatura mexicana, existen estudios realizados en centros hospitalarios de gran relevancia en ciudades como Guadalajara, Monterrey y la Ciudad de México, que reportan la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram-negativas BLEES positivas en la población adulta, siendo los microorganismos aislados más frecuentes: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, y *Escherichia coli*.

En el Hospital Infantil de México se han realizado diversos trabajos reportando la incidencia de estos microorganismos, las sensibilidades así como el uso de antibióticos para el tratamiento de estas infecciones, no obstante no se han correlacionado con los desenlaces clínicos al seleccionar un esquema terapéutico.

Es por esto que surge el presente trabajo, en el que no solo se reporta la incidencia de bacterias productoras de betalactamasas y su sensibilidad sino que se describe el impacto clínico de la selección de un antibiótico determinado lo que contribuirá a mejorar los resultados de los tratamientos.



VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad de los esquemas de tratamiento antimicrobiano en bacteremias por bacilos Gram negativos (BGN) productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir que esquema antibiótico tiene mayor efectividad en el manejo de bacteremias por BGN productoras de BLEE.
2. Determinar el origen más frecuente de bacteremias por BGN productores de BLEEs.
3. Describir la enterobacteria productora de BLEES más frecuentemente aislada en el Hospital Infantil de México.



VIII. METODOLOGÍA

I. Tipo de estudio:

Cohorte retrospectiva.

II. Población de estudio:

Niños y niñas de 0 a 17 años de edad ingresados en el hospital infantil de México Federico Gómez del 2014 al 2016.

III. Criterios de inclusión:

Pacientes hospitalizados de 0-17 años de edad más sepsis con bacteriemia ocasionada por enterobacterias productoras de Beta lactamasas de espectro extendido durante 2014-2016

IV. Criterios de exclusión:

- Pacientes con bacteriemia polimicrobiana
- Cultivos contaminados
- Hemocultivo con aislamiento de una enterobacteria productora de BLEE el cual no fue considerado como causal por el departamento de infectología.



IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se trata de un estudio retrospectivo que consiste en revisión de expedientes así como bases de datos, en el que no participan pacientes. En la información recabada no se incluyeron nombres de los pacientes.

Es considerado, según el artículo 17, Capítulo I, Título segundo, de la ley general de salud en materia de investigación, como un estudio sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que no requiere de consentimiento informado. (19)

Tomando en cuenta las recomendaciones para realizar investigación, plasmadas en la declaración de Helsinki así como en la Ley general de Salud, se establece que toda la información recabada en las diversas bases de datos y en los expedientes clínicos será de uso exclusivo de los investigadores y de las instancias competentes como el comité de investigación y ética del Hospital infantil Federico Gómez y la Secretaria de Salud, manteniendo la identidad de los sujetos de estudio en total confidencialidad por lo que este estudio no tiene conflictos éticos. (20)



X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de frecuencias simples, frecuencias acumuladas, para evaluar la variable de efectividad: Xi cuadrada con cálculo de relación de momios con intervalos de confianza de 95% con análisis estratificados de acuerdo al sitio de la infección.

De acuerdo a los resultados obtenidos se evaluara realizar un estudio multivariado, por el método de regresión logística.

Se utilizó el programa STATA para la integración de la base de datos y análisis.

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Variable independiente: Antibióticos
- Variable dependiente: Desenlace clínico
- Variables de confusión: Comorbilidad, Gravedad al inicio de la infección (Falla orgánica múltiple, choque séptico, sepsis), inmunocompromiso, sitio de partida de la bacteriemia (para el caso de los niños con bacteriemia).



Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Género	0. Masculino 1. Femenino	Cualitativa	Dicotómica nominal
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la recolección de datos	0-17 años 11 meses	Cuantitativa continua	Meses y años
Tipo de cultivo	Origen de la muestra cultivada para aislamiento bacteriano	Hemocultivo	Cualitativa	Nominal
Proceso infeccioso	Tipo de infección que condiciona tomar cultivo	1.choque séptico 2.infeccion de piel y tejidos blandos 3.CVC 4.IVU 5: Neumonía 6. Fiebre y neutropenia 7. Sepsis 8. Colangitis 9. SNC	Cualitativa	Nominal
Microorganismo aislado	Tipo de germen reportado	1. E.coli. 2. K. pneumoniae	Cualitativa	nominal
Sensibilidad	Afectación del germen por concentraciones terapéuticas del antibiótico	1. Resiste 2. Sensible 3. Indeterminado	Cuantitativa continua	Concentración mínima inhibitoria
Antibiótico	Tipo de esquema antibiótico utilizado	0. ninguno 1. Cefepima 2.Piperacilina-tazobactam 3. Meropenem 4. Otros antibióticos	Cualitativa	tercera
Curación	Ausencia de signos y síntomas.	Presencia o ausencia	Cualitativa	Dicotómica
Falla terapéutica	Deterioro clínico pese a esquema antibiótico, persistencia de fiebre, cultivos positivos	Presencia o ausencia	Cualitativa	Dicotómica
Muerte	Fin de la vida	Presencia o ausencia	Cualitativa	Dicotómica

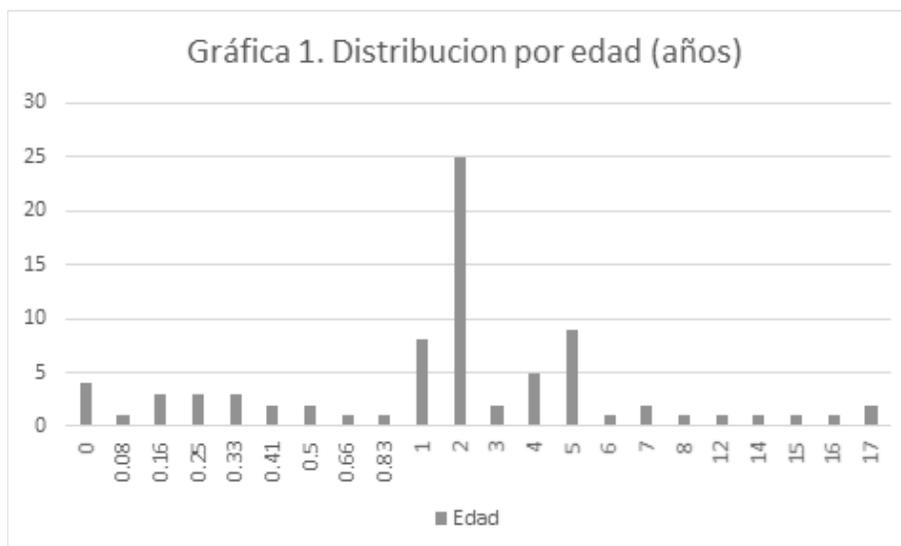
XII. RESULTADOS

Se recolectaron los datos de pacientes con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEES en hemocultivos así como la sensibilidad a antimicrobianos en las bitácoras del laboratorio de microbiología del Hospital infantil de México en un periodo de enero 2014 a diciembre 2016, posteriormente se realizó la revisión de dichos expedientes para recabar información del proceso infeccioso, tratamiento y desenlace.

Se excluyeron los pacientes que clínicamente fueron interpretados como contaminación, cuyo proceso infeccioso no fue documentado en el expediente clínico así como información incompleta en los mismos.

Características de la población.

Se incluyeron un total de 85 pacientes, la edad promedio fue de 3.2 años (DE 3.94). La distribución de la población por sexo estuvo representada por el sexo femenino con 49 casos (57.65%), hombres 36 casos (42.34%).





El 95% de los 85 pacientes incluidos en el estudio presentaron comorbilidades, las cuales se describen en la siguiente tabla; destacan el inmunocompromiso (18.7%), patología cardiovascular (17.5%) y hepatopatía (12.5%), como las más frecuentes.

Tabla 1. Comorbilidades

		%
Inmunocompromiso	15	18.7
Cardiovascular	14	17.5
Hepatopatía	10	12.5
Malformación congénita	7	8.7
Patología renal	7	8.7
Patología pulmonar	3	3.7
Sistema nervioso central	4	5
Gastrointestinal	6	7.5
Reumatológica	1	1.2
Perinatal	11	13.7
Metabolopatías	2	2.5

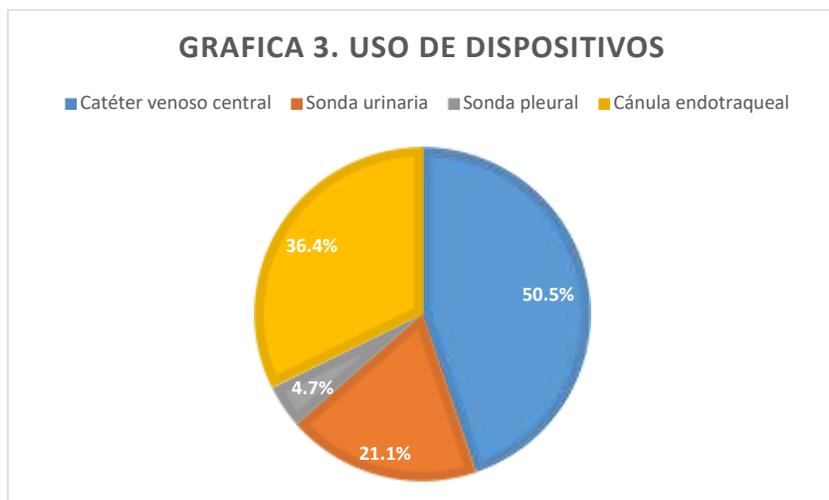
Proceso infeccioso.

El diagnóstico de ingreso más frecuente fue sepsis, con 17 casos representando el 20%, seguido por choque séptico con 13 casos (15.29%) y en tercer lugar, neumonía en el 11.76% de los casos.



Tabla 2. Diagnóstico de ingreso

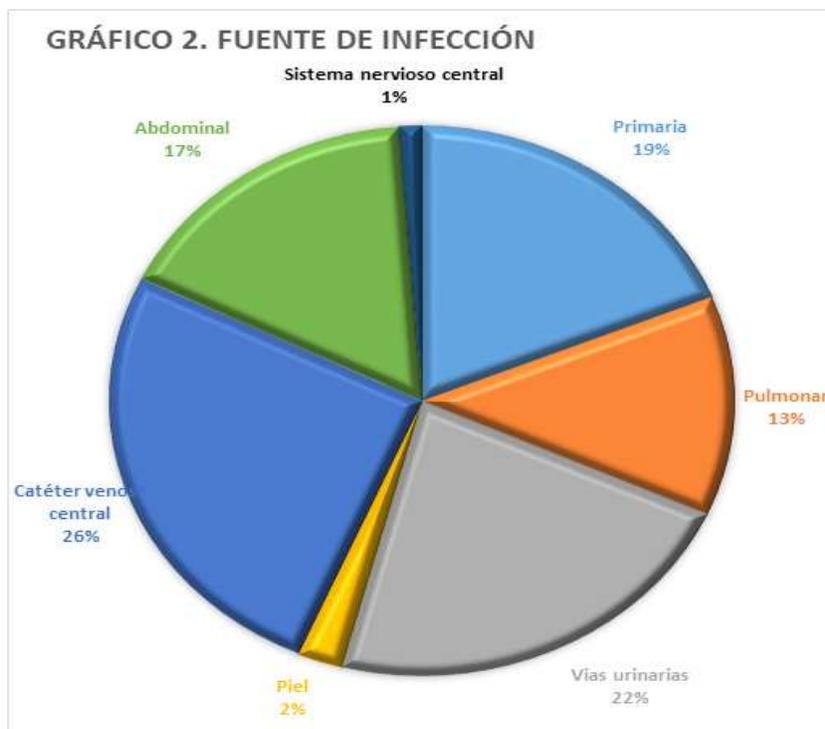
Diagnóstico		%
Choque séptico	13	15.29
Infección piel y tejidos blandos	1	1.18
Infección asociada a catéter venoso central	1	1.18
Infección de vías urinarias	8	9.41
Neumonía	10	11.76
Fiebre y neutropenia	8	9.41
Sepsis	17	20
Colangitis	4	4.71
Meningitis	1	1.18
Cardiopatías	2	2.35
Tumor solido	3	3.53
Síndrome colestásico	4	4.71
Hepatopatía	3	3.53
Abdomen agudo	4	4.71
Isoinmunización	1	1.18
Urgencia metabólica	3	3.53
Sangrado de tubo digestivo	2	2.35





La fuente del proceso infeccioso más frecuente fue el catéter venoso central en 22 casos, que representan el 29.5% del total.

El 72% de los procesos infecciosos fueron de origen nosocomial (62 casos), siendo el 27% (23 casos), adquiridos en la comunidad.



La gravedad del proceso infeccioso fue determinada por la presencia o ausencia de sepsis, choque séptico o falla orgánica múltiple. El 45.1% presentó sepsis, el 31.7% choque y el 23% falla orgánica múltiple.

La mortalidad asociada a un proceso infeccioso producido por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas es del 27% (23 casos).



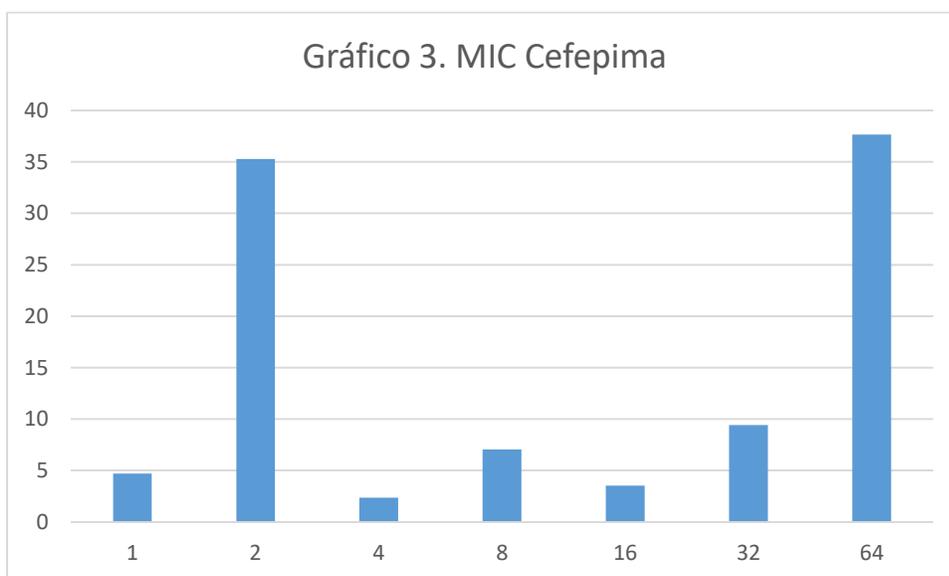
Aislamientos

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con 53 casos (62.35%), se aislaron 32 casos de *Escherichia coli*, representando el 37.65%.

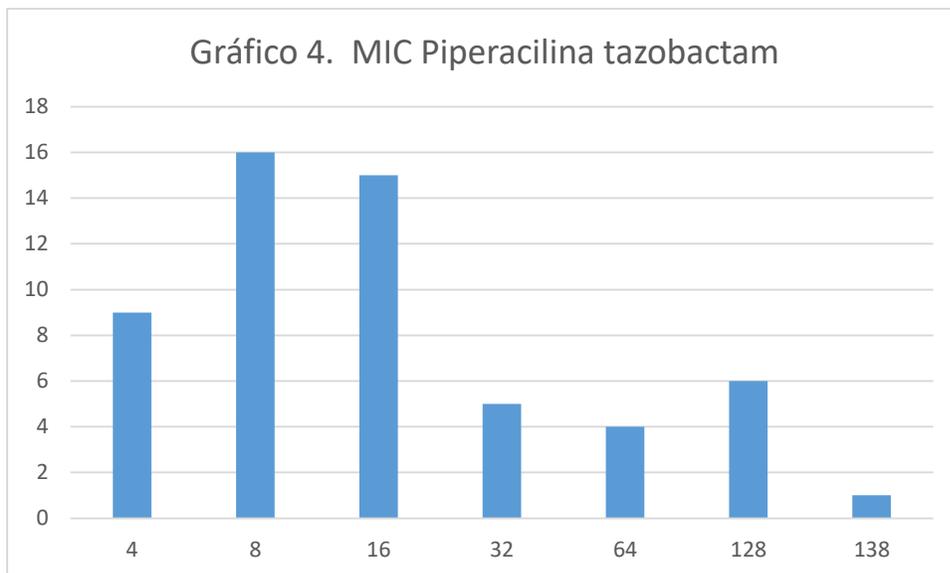
El 50% de las *E. coli* y el 86% de las *K. pneumoniae* aisladas fueron de origen nosocomial.

Tabla 3. Patrón de sensibilidad.

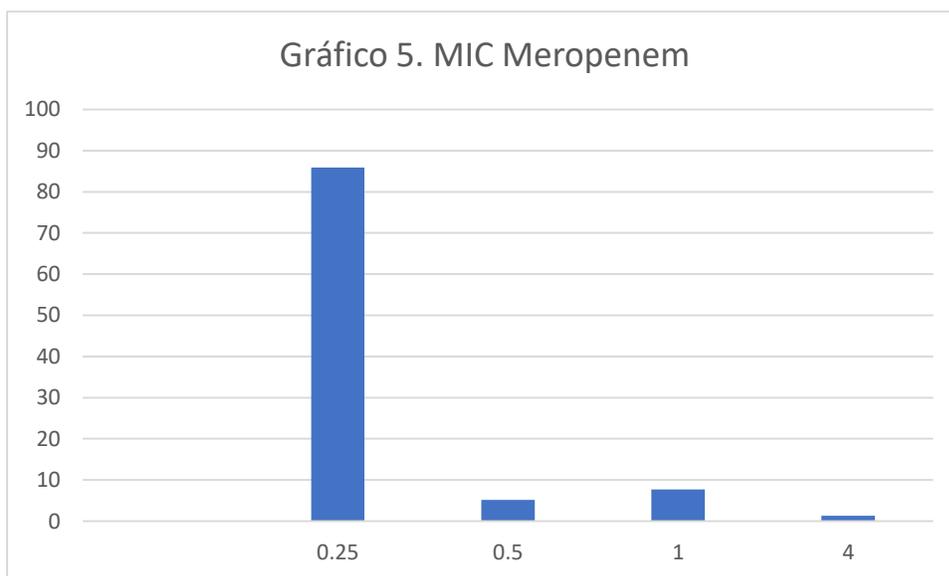
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
		%		%
Piperacilina-Tazobactam				
Sensible	12	63.16	30	78.95
Resistente	4	21.5	4	10.5
Indeterminado	3	15.7	4	10.5
Cefepima				
Sensible	11	34.3	25	47.1
Resistente	17	53.1	25	47.1
Indeterminado	4	12.5	3	5.6
Meropenem				
Sensible	28	96.5	49	100
Resistente	1	3.4	0	0
Indeterminado	0	0	0	0



Sensible: MIC <2, Resistente: MIC >16, SDD: 4-8
Clinical and Laboratory Standards Institute. Enero 2015.



Sensible: MIC <16, Resistente: MIC >128, Indeterminado: 32-64
 Clinical and Laboratory Standards Institute. Enero 2015.



Sensible: MIC <1, Resistente: MIC >4, Indeterminado: 2
 Clinical and Laboratory Standards Institute. Enero 2015.



Tratamiento

El tratamiento empírico utilizado con mayor frecuencia fue cefepima en un 54.1%. Meropenem fue el antibiótico utilizado en el tratamiento definitivo en el 69.9% de los casos.

El 53% de los pacientes mostro falla al tratamiento empírico al tercer día por lo que requirió progresión del esquema antimicrobiano.

Tabla 4. Tratamiento empírico.

		%
Meropenem	18	21.18
Cefepima	46	54.12
Piperacilina-tazobactam	8	9.41
Otros	13	15.29

Tabla 6. Tratamiento definitivo.

		%
Meropenem	59	69.4
Cefepima	19	22.4
Piperacilina-tazobactam	3	3.5
Otros	4	4.7



Tabla 7. Respuesta al tratamiento empírico

	Éxito al tratamiento	Falla al tratamiento
Meropenem	12 (66%)	6 (30%)
Cefepima	14(30%)	32 (69%)
Piperacilina-tazobact	3(37%)	5 (62%)
Otros	3 (23%)	10 (76%)

P. 0.036

Tabla 8. Características de los pacientes con bacteremias causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la cohorte de terapia empírica.

	Meropenem (n=18)	Cefepima (n=46)	Piperacilina tazobactam (n=8)	Otros (n=13)	P
Edad, media (DE 3.94)	2.8	3.3	3.6	2.8	
Sexo					
Femenino n=49 (57.6%)	9	25	5	10	0.44
Aislamiento					
<i>E.coli</i> n=32 (37.6%)	5	13	4	10	0.009
<i>K. pneumoniae</i> n= 53 (62.3%)	13	33	4	3	0.01
Origen nosocomial n=62 (72%)	15	37	6	4	0.004
Uso de antibióticos previos n= 64 (75.2%)	18	35	6	5	0.001
Gravedad					
Sepsis n= 37 (45.1%)	6	17	4	9	0.06
Choque n= 26 (31.7%)	4	20	1	1	0.055
Inmunocompromiso n= 15 (18.7%)	7	18	2	2	0.4
Mortalidad n= 23 (27%)	8	11	2	2	0.37



**Tabla 9. Análisis bivariado.
Falla al tratamiento empírico. Meropenem VS otros antimicrobianos**

	Odds Ratio	[95% Conf.	Interval]	P>z
Tratamiento empírico				
Cefepima	7.0	1.3	36.5	0.02
Piperacilina/tazobactam	8.0	0.8	79.1	0.08
Otros	19.2	2.1	175.8	0.01
Sexo	1.5	0.5	5.0	0.49
Edad	1.0	0.8	1.2	0.98
Inmunocompromiso	1.0	0.2	3.9	0.95
Choque	11.2	3.0	42.3	0.00

**Tabla 10. Análisis bivariado
Mortalidad en relación al tratamiento empírico. Meropenem vs otros antimicrobianos.**

	Odds Ratio	[95% Conf.	Interval]	P>z
Tratamiento empírico				
Cefepima	0.8	0.1	6.9	0.82
Piperaciloina-tazobactam	0.7	0.0	11.8	0.80
Otros	0.2	0.0	3.5	0.27
Sexo	0.5	0.1	2.1	0.34
edad	0.9	0.8	1.1	0.43
Falla al tratamiento	2.8	0.4	18.5	0.28
Falla orgánica múltiple	23.5	4.8	115.9	0.00



XIII. DISCUSIÓN

En una revisión sistemática, Johan D et cols, se describe un aumento en la aparición de infecciones del torrente sanguíneo producidas por gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido, catalogándolo como un problema de salud pública emergente. (22).

Este estudio representa la primera cohorte retrospectiva de efectividad comparativa del tratamiento de bacteremias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la población pediátrica del país.

Dentro de la literatura internacional se han identificado como factores de riesgo para estas infecciones el uso de antibióticos previos, antecedente de hospitalizaciones, uso de dispositivos invasivos, accesos vasculares e intubación orotraqueal entre otros (6). Si bien, en este estudio no es posible establecer factores de riesgo asociados debido al diseño del mismo, es importante destacar que el 50.5% de los pacientes portaba catéter venoso central y el 36.4% se encontraba con intubación orotraqueal al momento del estudio.

El 95% de los pacientes presento comorbilidades al momento del proceso infeccioso, de las cuales el inmunocompromiso (18.7%) fue el más frecuente, sin embargo esta asociación no tuvo impacto en la falla al tratamiento ni en la mortalidad en nuestra población.

En el presente estudio, la fuente de infección más frecuente fue el catéter venoso central, en el 29.5% de los casos. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, en 2013 (23) el catéter venoso central también fue la fuente de infección más prevalente, lo cual traduce que, pese a los programas desarrollados para la prevención de bacteremias asociadas a CVC, este dispositivo continua siendo una fuente de infección de gran impacto.

En una cohorte prospectiva realizada por Kanafani y cols (24) En dicha cohorte, el 40% de las enterobacterias productoras de betalactamasas fueron adquiridas en la comunidad. En nuestro estudio, el 27.7% de los casos fueron ocasionadas por microorganismos productores de BLEES adquiridos en la comunidad. Si bien, estos pacientes tienen como factores asociados múltiples ingresos hospitalarios, uso de antibióticos previos, así como larga estancia intrahospitalaria por patología de base, lo cual aumenta el riesgo de colonización por microorganismos resistentes, ya bien descrito en la literatura (24), este hallazgo podría representar un factor condicionante para



la elección del tratamiento empírico así como el detonante de nuevos protocolos de investigación respecto a la microbiología de la comunidad.

En un estudio realizado durante 6 años en un hospital pediátrico de tercer nivel para determinar las tendencias emergentes en las infecciones del torrente sanguíneo se encontró que 50.77% de sepsis fue causada por bacilos gram negativos, de los cuales las especies de *Klebsiella* ocuparon el 31.82% (21), González E. detecto en su estudio realizado en el Hospital Infantil Federico Gómez en 2013 (23), que *K. pneumoniae* fue el bacilo gram negativo más predominante, lo que correlaciona con este estudio, ya que el microorganismo más frecuentemente aislado en los hemocultivos fue *Klebsiella pneumoniae* (62.35%).

El patrón de sensibilidad de los microorganismos aislados denota una sensibilidad in vitro a cefepima del 34.7 % para *E.coli* y del 47.1 % para *K. pneumoniae*, con sensibilidad a meropenem del 96% para *E. coli* y del 100% para *k. pneumoniae*, respectivamente. En un estudio publicado en el Journal of infectious diseases en 2017, sobre la epidemiología de betalactamasas y carbapenemasas, se señala que México es un país en donde los microorganismos resistentes a carbapenémicos se presentan de forma esporádica, lo que correlaciona con los hallazgos de este estudio, en donde solo se reportó una cepa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (25).

Las guías de manejo de infecciones del Hospital Infantil de México, siguiendo las recomendaciones internacionales, establecen que el tratamiento antimicrobiano empírico debe ser seleccionado con base en la epidemiología intrahospitalaria así como de la comunidad, según sea el caso.

Freakking (26) reporta que el uso de inhibidores de betalactamasas o el uso de ceftazidima como terapia empírica para el manejo de infecciones por BGN productores de betalactamasas no incrementa la mortalidad a 30 días. Scheurman (28) reporta como el factor de riesgo más importante para mortalidad, en población adulta el aislamiento de *K. pneumoniae* en hemocultivos.

En contraste, Gonzalez E. (23), reporta como factor asociado a mortalidad en pacientes pediátricos la falla terapéutica al tratamiento empírico.

En nuestro estudio, el 54.1% de los pacientes recibieron cefepima como terapia empírica, de los cuales el 64% mostraron fracaso al tratamiento a las 72h (p 0.36) por lo que ameritaron progresión antimicrobiana. En el análisis bivariado comparando meropenem vs cefepima, piperacilina tazobactam y otros antimicrobianos como terapia empírica, se detectó que el uso de estos antimicrobianos como terapia empírica aumenta el riesgo de falla terapéutica, pero no tiene relación estadísticamente significativa con la mortalidad.



Para la evaluar la mortalidad, se comparó el uso de meropenem como terapia empírica vs otros antimicrobianos. En este análisis, se encontró que la falla al tratamiento empírico aumenta el riesgo de mortalidad (OR 2.8), sin embargo el uso de otros antibióticos, no aumentan dicho riesgo. El factor más importante relacionado a mortalidad es la gravedad del proceso infeccioso, ya que se detectó que la presencia de falla orgánica múltiple aumenta el riesgo de manera importante (OR 23.5).

Estas diferencias entre población adulta y población infantil, estadísticamente significativas denotan la importancia de desarrollar nuevos protocolos de investigación en los pacientes pediátricos que generen información que permita mejorar el desenlace clínico de estos pacientes.



IV. CONCLUSIONES

Las infecciones del torrente sanguíneo por bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido aumentan la tasa de mortalidad. La población del Hospital Infantil de México Federico Gómez tiene múltiples factores de riesgo para la colonización por estos microorganismos, tales como comorbilidades, múltiples ingresos, larga estancia intrahospitalaria, lo que condiciona el uso de antibióticos de amplio espectro.

El uso de cefepima continúa siendo una adecuada opción para el tratamiento empírico ya que no se encontró asociación significativa con el incremento del riesgo de muerte contribuye a limitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

La gravedad del proceso infeccioso es el factor que influye de manera más importante en la mortalidad, siendo la presencia de falla orgánica múltiple el más determinante, por lo que creemos que es conveniente considerar el uso de meropenem como tratamiento empírico si se trata de un choque séptico, falla orgánica múltiple o infección nosocomial. Este estudio puede sentar las bases para continuar esta línea de investigación que permita generar nuevas estrategias de tratamiento y así mejorar el desenlace clínico de estos pacientes.



XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio está limitado por la disponibilidad de los expedientes, los sesgos de información en las notas así como los métodos de recolección de cultivos.



XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018
Presentación de anteproyecto																
Revisión de la bibliografía																
Integración del protocolo																
Presentación de avances																
Integración Base de Datos																
Revisión de expedientes																
Análisis estadístico- resultados																
Redacción del Trabajo final																



XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO global strategy for containment of Antimicrobial resistance. Switzerland, 2001. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517477
2. Paterson D. Bonomo R. (2005) Extended-spectrum B-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. (18), pag. 657-686.
3. Wellington E. (2013). The role of natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet infect Dis* (13), pag. 155-65
4. Malloy A. (2011) Extended-spectrum beta-lactamases. A brief clinical update. *Pediatr Infect Dis J* (30), pag. 1092-1093.
5. Marsik F. (2011). Review of carbapenemases and AmpC-beta lactamases. *Pediatr Infect Dis J* (30), pag. 1094-1095.
6. Guzmán M. (2014). Extended spectrum b.lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America *br a z j i n f e c t d i s . 2 0 1 4 ; 1 8 (4) : 4 2 1 - 4 3 3*
7. Gutierrez B. (2016). Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1672 –1680.
8. Silva J. (2011) Extended-spectrum B-lactamase-producing enterobacteriaceae causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. *Archives of Medical Research* 42 156e162
9. Vaquera D. (2016). Resistencia bacteriana su correlación con el consumo de antibióticos en el hospital infantil Federico Gómez. Disponible en <http://bibliotecacentral.unam.mx/tesis.html>.
10. Harris P. (2015). β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?. *Lancet Infect Dis* 2015. Pag. 1-11
11. Rojas.J. et cols. Enterobacteriaceae susceptibility to piperacillin/tazobactam in a Chilean pediatric hospital. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (6): 563-569.



12. Paterson. D. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE. *Inferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl. 2:60-3
13. Giamarellou. H. Multidrug-resistant gram-negative infections. What are the treatment options?. *Drugs* 2009; 69 (14): 1879-1901
14. Mena v. (2008) Desescalado antimicrobiano: nueva opción para el manejo de la sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev cub med int emerg* 2008;7(4).
15. Fouad.M. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLOS ONE* /journal.pone.0190910 January 25, 2018
- 16.** Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2011.
17. Russel. K. Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms — United States, 2006–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* / April 6, 2018 / 67(13);396-401.
18. Stephen J et cols. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*. American Society for Microbiology. 2005
19. Reglamento de la ley general de Salud en materia de investigación para la salud. Disponible: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
20. “Declaración de Helsinki. de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas” Disponible en http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf
21. TarigTM. Emerging Trends of Bloodstream Infections: A Six-Year Study at a Paediatric Tertiary Care Hospital in Kabul. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016 Nov;26(11):887-891.
22. Johann D. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet*. March 2008
23. Gonzales. E. Factores pronósticos en bacteremias por bacilos gram negativos” Disponible en <http://bibliotecacentral.unam.mx/tesis.html>.
24. Kanafani et al. Sites of colonization in hospitalized patients with infections caused by extended-spectrum beta-lactamase organisms: a prospective cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2017) 6:46.



25. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace.. 2017. [J Infect Dis.](#) 2017 Feb 15;215(suppl_1):S28-S36
26. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum-B-lactamase-producing bacteria. *Antimicrob agents chemother.* Jul 2013; 57(7):3092-9.
27. Son Sk. Clinical Effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing enterobacteriaceae bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob chemother* 2018 May 24.
28. Scheuerman O. Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing Escherichia coli and ESBL-Producing Klebsiella pneumoniae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;1–8



XVIII. ANEXOS

Ejemplo de base de Datos.

Data Editor (Browse) - [D:\Programs]

File Edit View Data Tools

edad1

id	expediente	inicial	fecha_naci-o	sexo	peso	edad	prematuro	peso_naci-o	fecha_hosp-i	fecha_egreso
1	1	813505	CVY	01.07.98	Femenino	29.7	no	3.5	26.06.14	22.05.14
2	2	829480	GTAL	10.08.10	Femenino	18	no	3.28	18.7.14	27.07.14
3	3	799117	HGR	10.11.05	Masculino	28	no	2.70	22.07.14	28.08.14
4	4	799076	MC98	17.11.09	Femenino	28.5	si	3.4	18.09.14	18.10.14
5	5	799049	QJST	18.12.13	Femenino	4	no	3.2	14.04.14	29.04.14
6	6	799065	CAT	19.01.14	Femenino	4.32	no	2.74	23.05.14	02.07.14
7	7	809328	MC81	24.12.07	Masculino	21	no	3.2	23.09.14	27.08.14
8	8	791796	QCS	20.02.00	Masculino	22.8	no	3.4	08.09.14	19.02.14
9	9	821857	84PC	23.11.13	Femenino	8	si	2.8	03.07.14	19.07.14
10	10	799276	ROY	16.01.14	Femenino	6.4	si	2.28	06.07.14	26.07.14
11	11	799095	CAT9	19.01.14	Femenino	4.3	si	2.74	23.05.14	02.07.14
12	12	799570	8CK	18.03.13	Femenino	7.58	si	2.9	10.10.13	28.07.14
13	13	823251	GTAC	8.09.00	Femenino	22	si	2.2	21.05.14	05.05.14
14	14	799668	888	11.6.14	Masculino	9.8	no	2.74	7.01.13	18.2.13
15	15	799762	886	21.8.14	Femenino	46	no	2.9	9.9.14	18.2.13
16	16	849277	UC8	7.11.07	Femenino	25.2	no	3.5	11.12.14	7.2.15
17	17	849201	Y8D	2.12.13	Femenino	8	si	2.18	19.12.14	8.2.15
18	18	849276	J8E	19.9.01	Femenino	40	no	2.9	23.1.15	4.2.15
19	19	849389	H8E	9.6.09	Femenino	18.6	no	3	2.2.15	18.02.15
20	20	849349	CC8	10.12.14	Masculino	1.9	si	1.18	18.01.15	8.6.15
21	21	849310	MD8	24.1.88	Masculino	48	no	3.4	1.9.15	15.5.15
22	22	838646	8234	22.2.14	Femenino	7	no	2.8	29.8.14	12.4.15
23	23	824218	8920	01.7.8	Masculino	12	si	1.92	27.3.15	22.4.15
24	24	831228	880	22.6.14	Masculino	8.2	si	1.2	01.6.15	21.4.15
25	25	799276	ROY	16.01.14	Femenino	7	no	2.7	11.4.15	24.4.15
26	26	849882	MSD	13.02.15	Masculino	4.5	no	4.85	14.4.15	8.5.15
27	27	849713	D8F	29.4.13	Femenino	1.7	si	1.7	20.4.15	18.6.15
28	28	799735	88F8	2.6.13	Femenino	5.9	no	2.6	6.11.15	24.12.15

Variables

Filter variables here

Variable	Label
id	
expediente	
inicial	
fecha_naci...	
sexo	
peso	
edad	
prematuro	
peso_naci...	
fecha_hosp...	
fecha_egreso	
de_hora	

Propiedades

Variables

Nombre	edad
Label	
Type	Real
Format	0.00
Value Label	
Missing	

Data

Database: D:\Programs

Label:

Nombre: edad

Format: 0.00

Value Label:

Missing:

