



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Epidemiología molecular de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias causantes de bacteriemias en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2014 al 2018.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGIA P E D I A T R I C A

PRESENTA

Dra. Silvieluz George Atriano

ASESOR DE TESIS:

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Karla Ojeda Diezbarros



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



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.

HOJA DE FIRMAS

**M EN C. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

TUTORES:

**M EN C. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA**

**DRA. KARLA OJEDA DIEZBARROSO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Al personal del laboratorio y archivo clínico por su apoyo en la realización de este proyecto.

Al Hospital Infantil Federico Gómez, por el privilegio de asistir a la niñez mexicana.

A los amigos que son calor para el alma.

A mis maestros por transmitir sus conocimientos y experiencias para hacerme mejor pediatra sin perder la calidez humana.

A los niños que son la prueba más tangible de fortaleza y que me han permitido aprender que la magia existe.

A ti, por caminar conmigo de la mano.

A mi familia, por su amor y apoyo incondicional en cada sueño.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	8
III.	Antecedentes y marco teórico.....	9
IV.	Planteamiento del problema.....	17
V.	Pregunta de investigación.....	18
VI.	Justificación.....	19
VII.	Hipótesis.....	20
VIII.	Objetivos.....	21
IX.	Metodología	22
X.	Plan de análisis estadístico.....	24
XI.	Descripción de variables.....	25
XII.	Consideraciones éticas.....	26
XIII.	Resultados	27
XIV.	Discusión.....	31
XV.	Conclusión.....	34
XVI.	Cronograma de actividades.....	35
XVII.	Referencias bibliográficas.....	36
XVIII.	Limitaciones del estudio.....	39
XIX.	Anexos.....	40

I. RESUMEN

Antecedentes.

Las infecciones nosocomiales son un reto terapéutico debido a la gran incidencia y a la limitación de opciones terapéuticas.

La gran mayoría de infecciones nosocomiales son producidas por bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Objetivos.

General.

Describir la proporción de los tipos de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias Gram negativas asociadas a bacteriemias en la población pediátrica del hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2014 al 2018.

Específicos.

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con bacteriemias por Gram negativos productores de BLEE.
2. Comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes clasificándolas de acuerdo al tipo de bacteria.
3. Describir la proporción de BLEE clasificándolas de acuerdo al tipo de bacteria.
4. Describir los patrones de resistencia a los antibióticos y de acuerdo al tipo de bacteria.

Material y Métodos

Tipo de estudio: transversal, observacional y descriptivo.

Se recolectaron datos de 156 pacientes con aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos. Se determinaron genes de betalactamasas de espectro extendido mediante PCR, la identificación y la susceptibilidad a los antimicrobianos se determinaron utilizando el sistema Vitek 2®XL.

Resultados.

Se incluyeron un total de 119 pacientes, la edad media fue de 4.03 años (DE 5.62). La distribución de la población por sexo estuvo representada por el sexo femenino con 67 casos (56.3%). El grupo etario con mayor proporción de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron los menores de 5 años con 67.3% y 76.7% respectivamente. El origen de la infección estuvo representada por el tracto urogenital en el 36.9% para *E. coli* y por bacteriemia primaria en el 61.6% para *K. pneumoniae*. La estancia intrahospitalaria media fue de 27 días (RIC 15-59) para *E. coli* y 38 (RIC 22-64) para *K. pneumoniae*. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con 73 casos (61.34%), se aislaron 46 casos de *Escherichia coli*, representando el 38.6%. Las betalactamasas de espectro extendido predominantes en *E. coli* fue OXA-1 y CTXM-1, en *K. pneumoniae* fueron OXA-1, CTXM-1, TEM y SHV. La diversidad genotípica fue mayor en *K. pneumoniae*, con más del 50% de cepas con combinaciones de dos betalactamasas, en comparación con *E. coli* cuyo porcentaje oscila entre el 30%. Los antimicrobianos con mayor sensibilidad in vitro fueron Meropenem y Piperacilina/ tazobactam. Contrasta, la resistencia a gentamicina en el 58.6%.

Conclusión.

Las cepas estudiadas de *E. coli* y *K. pneumoniae* mostraron importante resistencia in vitro a Cefepima y a aminoglucósidos, más del 50% de las cepas fueron sensibles a Piperazilina/ tazobactam, lo cual plantea la posibilidad de considerarlo como

tratamiento empírico inicial, sin embargo hacen falta más estudios valorando el desenlace clínico y costos.

La caracterización molecular de betalactamasas de espectro extendido realizada en este estudio denota la combinación de diversos genes de betalactamasas producidas por una sola cepa, lo cual planea la posibilidad de clonalidad entre dichas bacterias. Este estudio es la pauta para el desarrollo de estudios con el objetivo de evaluar nuevos esquemas antimicrobianos basados en los genes de resistencia.

Palabras clave.

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

II. INTRODUCCION

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud se consideran los eventos adversos más frecuentes que amenazan la seguridad de los pacientes y han emergido como un problema de Salud Global.

La gran mayoría de infecciones nosocomiales son producidas por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (1).

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, e incluso se plantea la posibilidad de la detección de dichos mecanismos para determinar la susceptibilidad antimicrobiana in vitro y determinar una opción terapéutica dirigida.

Es por esto que en el presente trabajo se busca identificar las betalactamasas de espectro extendido producidas por las bacterias Gram negativas que ocasionan bacteriemias y así poder determinar el tratamiento más efectivo para el manejo de estas infecciones (2).

III. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Los procesos infecciosos son una de las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo, por lo que el desarrollo de penicilinas semi-sintéticas en los años 1960, y posteriormente su combinación con inhibidores de betalactamasas marcaron el éxito en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, entre ellos los microorganismos Gram negativos.

Sin embargo, en la actualidad, el tratamiento de las infecciones asociadas a cuidados de la salud o adquiridas en la comunidad por enterobacterias ha representado uno de los más grandes retos de la medicina moderna debido a la capacidad de estos microorganismos para desarrollar mecanismos de resistencia a los antibióticos (3).

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia antimicrobiana puede ser intrínseca, adaptativa o adquirida. La resistencia intrínseca se refiere a las propiedades inherentes de un microorganismo que limitan la acción de los antimicrobianos, por ejemplo, la barrera de permeabilidad de la pared bacteriana y las bombas de eflujo de fármacos expresadas constitutivamente. La resistencia adaptativa es la capacidad de un organismo para adaptarse y sobrevivir a muchas condiciones de estrés al alterar rápidamente sus transcritos en respuesta a las señales ambientales. Estas adaptaciones podrían ayudar a los organismos a superar la limitación de nutrientes, sobrevivir al estrés antibiótico, etc. La resistencia adquirida se produce cuando un organismo sensible a los antibióticos se vuelve resistente a través de la adquisición de genes o como resultado de mutaciones. Un ejemplo de resistencia adquirida es la propagación de plásmidos que codifican genes de beta-lactamasa, que permiten que el organismo adquiera resistencia a los antibióticos betalactámicos. Sin embargo estos mecanismos de resistencia pueden ser intercambiables, las bombas de eflujo de fármacos contribuyen, por ejemplo, a la resistencia intrínseca y

adquirida, y las porinas pueden estar involucradas tanto en la resistencia adaptativa como adquirida.

Resistencia intrínseca.

Todas las bacterias Gram-negativas son intrínsecamente más resistentes que las Gram-positivas debido a la pared bacteriana, que actúa como una barrera de permeabilidad y evita que los antibióticos alcancen sus objetivos. La pared bacteriana es una bicapa asimétrica compuesta de lipopolisacáridos (LPS) y fosfolípidos. Los lipopolisacáridos consisten en el lípido A, un oligosacárido de núcleo corto y un antígeno O que puede ser un polisacárido largo. Algunos patógenos Gram negativos, como los miembros de los géneros *Neisseria* y *Haemophilus*, así como *Campylobacter jejuni* contienen lipooligosaccharidos (LOS) en lugar de LPS. LOS comparte estructuras similares de lípidos A con LPS, pero carece de las unidades de antígeno O; en cambio, las estructuras de oligosacáridos están limitadas a diez unidades de sacárido. Otro mecanismo de resistencia intrínseca a los antibióticos es la falta del sitio de acción del antibiótico (3).

Resistencia adaptativa.

Los mecanismos de resistencia adaptativa se ven facilitados por la capacidad de las bacterias para cambiar su comportamiento en respuesta a las condiciones ambientales extracelulares. Esto se ve predominantemente en el desarrollo de células persistentes y biopelículas. Las células persistentes son una subpoblación de células que entran en un estado de reposo y dejan de crecer activamente, lo que reduce la capacidad de los antibióticos para inhibir las proteínas celulares necesarias para el crecimiento bacteriano. Por otro lado, las biopelículas son colonias de bacterias unidas a una superficie y cubiertas por una matriz que puede aumentar hasta 1000 veces más la resistencia a los antibióticos (4).

Las biopelículas también son mucho más resistentes a los mecanismos inmunológicos del huésped. La formación de biopelículas se debe en gran medida a la excreción de pequeñas moléculas de señalización que permiten que los microorganismos se comuniquen. Este proceso se llama detección de quórum

(quorum sensing) en el que se altera la expresión génica y las bacterias experimentan un cambio notable de la forma típica de una infección aguda, al modo de biopelícula que se encuentra en las infecciones crónicas y relacionadas con dispositivos (5).

Resistencia adquirida.

Además de la resistencia intrínseca, los patógenos Gram negativos también muestran mecanismos moleculares específicos adquiridos de resistencia a los antimicrobianos (6). Estos pueden clasificarse como: (a) modificación antibiótica / inacción, (b) alteración del objetivo antibiótico, (c) aumento del flujo de salida de antibióticos y (d) reducción de la absorción de antibióticos. En la mayoría de los casos, varios de estos mecanismos se combinan para dar un alto nivel de resistencia contra un antibiótico en particular. Para ilustrar este fenómeno, primero se describirán los mecanismos de resistencia utilizados contra los antibióticos β lactámicos (inactivación del fármaco, aumento del flujo de salida y entrada reducida) (7).

Los betalactámicos son una clase de antimicrobianos de gran importancia clínica, que son utilizados en todo el mundo para el tratamiento de infecciones graves ya sean adquiridas en hospitales o en la comunidad.

Estos antibióticos inhiben las enzimas transpeptidasas (proteínas de unión a penicilina; PBP) involucradas en el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de la pared celular. En estas condiciones, las enzimas autolíticas endógenas se activan a través de un sistema que desestabiliza la pared celular y predispone a la célula bacteriana a la ruptura osmótica. Las penicilinas, carbapenémicos, monobactámicos y cefalosporinas son las principales categorías de antibióticos betalactámicos. Los organismos Gram negativos pueden ser resistentes a los antibióticos betalactámicos a través de tres mecanismos diferentes:

- (1) Producción de bombas de eflujo antibiótico que eliminan los antibióticos del periplasma, reduciendo así su concentración a niveles subtóxicos.
- (2) Alteración de los poros en la pared bacteriana para prevenir la entrada del antibiótico (entrada reducida).
- (3) Producción de enzimas betalactamasas que hidrolizan el anillo betalactámico inactivando así el antibiótico (un ejemplo de inactivación antibiótica) (7).

1. Bombas de eflujo.

Las bombas de flujo de medicamentos reducen el nivel de antibióticos dentro de la célula. Las bombas de flujo de medicamentos son proteínas que sacan el antibiótico de la célula bacteriana, lo que reduce su concentración a niveles subletales. Las bombas de eflujo pueden sacar una amplia variedad de compuestos estructuralmente diferentes, lo cual condiciona el desarrollo posterior de resistencia a múltiples fármacos. Las bombas de flujo de drogas son la primera línea de defensa de la célula. Cuando el microorganismo es expuesto a un antibiótico, se expresan las bombas de eflujo, lo que resulta en una concentración subtóxica de antibiótico en la célula. Esto permite que la célula sobreviva hasta que se adquiera un mecanismo de resistencia específico.

2. Alteración de los poros en la pared bacteriana para prevenir la entrada del antibiótico (entrada reducida).

Como se mencionó anteriormente, la pared bacteriana de los organismos Gram-negativos actúa como una barrera de permeabilidad y primera línea de defensa. La difusión de pequeños antibióticos hidrófilos, como los betalactámicos, sobre la pared bacteriana de los Gram negativos se ve facilitada por unas proteínas denominadas porinas. Las porinas forman un poro con una región hidrofílica central. Las porinas bacterianas pueden ser inespecíficas (porinas de difusión) o ejercer especificidad de sustrato. Las propiedades de las porinas expresadas constitutivamente son enormemente significativas para el nivel intrínseco de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas.

La resistencia a los antibióticos adquirida a través de las porinas se puede desarrollar a través de (1) mutaciones que regulan negativamente la expresión de

las porinas (por ejemplo, la pérdida de OmpF confiere resistencia a betalactámicos en *E. coli*), (2) el reemplazo de una porina de gran diámetro con una porina de un tamaño más pequeño (por ejemplo, en *K. pneumoniae* resistente a betalactámicos, OmpK35 se reemplaza con OmpK36 de tamaño de canal mucho más pequeño) y (3) mutaciones que causan una modificación que afecta la función de la porina.

3. Producción de enzimas β -lactamasas

La producción de betalactamasas representa el mayor contribuyente a la resistencia a los betalactámicos, incluida la resistencia a los oximinocefaloporinas y carbapenémicos (8). Una parte integral de los antibióticos betalactámicos es el anillo betalactámico. Este anillo es propenso a la hidrólisis (y posterior desactivación) por las enzimas betalactamasas. A medida que se expande el uso de antimicrobianos, desde las cefalosporinas y carbapenémicos, las bacterias han desarrollado una variedad de betalactamasas para inactivar estos antibióticos. Las betalactamasas fueron descritas por primera vez en Alemania en 1983, actualmente se conocen alrededor de 200 diferentes enzimas, la última betalactamasa que se descubrió, NDM 1, es capaz de inactivar los carbapenémicos y es resistente a casi todos los betalactámicos (9). La clasificación de las betalactamasas se ha basado tradicionalmente en las características funcionales de las enzimas o en su estructura primaria. La clasificación más simple es por secuencia de proteínas, por lo que las betalactamasas se clasifican en cuatro clases moleculares, A, B, C y D, según motivos de aminoácidos conservados y distintivos. Las clases A, C y D incluyen enzimas que hidrolizan sus sustratos formando una enzima acilo a través de una serina de sitio activo, mientras que las betalactamasas de clase B son metaloenzimas que utilizan al menos un ion de zinc en el sitio activo para facilitar la hidrólisis. Aunque un enfoque estructural es la forma más fácil y menos controvertida de clasificar un conjunto tan diverso de enzimas, una clasificación funcional brinda la oportunidad de relacionar estas enzimas variadas con su papel clínico, es decir, al proporcionar resistencia selectiva a diferentes clases de antibióticos betalactámicos. En 1989, Bush propone el esquema de clasificación funcional el cual es expandido en 1995 (10).

TABLA. 1. ESQUEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA BETA-LACTAMASAS BACTERIANAS, EXPANDIDO DE BUSH ET AL.

GRUPO BUSH-JACOBY (2009)	Grupo Bush-Jacoby-Medeiros (1995)	Clase molecular (Subclase)	Sustrato distintivo	Inhibido por		Características definitorias	Enzimas representativas.
				AC o TZB	EDTA		
1	1	C	Cefalosporinas	No	No	Mayor hidrólisis de cefalosporinas que benzilpenicilinas, hidroliza cefamicinas.	E. coli, AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1,
1C	NIb	C	Cefalosporinas	No	No	Aumento de hidrólisis de ceftazidima y frecuentemente otras oximinobetalactámicos.	GCI, CMY-37
2 A	2 ^a	A	Penicilinas	Si	No	Mayor hidrólisis de benzilpenicilinas que cefalosporinas.	PCI
2B	2b	A	Penicilinas, cefalosporinas de primera generación	Si	No	Hidrólisis similar de benzilpenicilina y cefalosporinas.	TEM-1, TEM-2, SHV-1,
2BC	2bc	A	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactámicos.	Si	No	Hidrólisis aumentada de oximinobetalactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, Cefepima aztreonam).	TEM-3, SHV-2, CTXM-15
2BR	2br	A	Penicilinas	No	No	Resistencia al ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.	TEM-30, SHV-10
2BER	NI	A	Cefalosporinas de espectro extendido monobactámicos	No	No	Hidrólisis aumentada de oximinobetalactámicos conminados con resistencia al ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.	TEM-50
2C	2c	A	Carbenicilina	Si	No	Hidrólisis aumentada de carbenicilina.	PSE-1, CARB-3, carbenicilina.
2CC	NI	D	Carbenicilina, Cefepima	Si	No	Hidrólisis aumentada de carbenicilina, Cefepima y cefpiroma.	RTG-4.
2D	2d	D	Cloxacilina	Variable	No	Hidrólisis aumentada de cloxacilina u oxacilina	OXA-1, OXA-10
2DC	NI	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	No	Hidrólisis cloxacilina u oxacilina y oximinobetalactámicos.	OXA-11, OXA-15
2DF	NI	D	Carbapenémicos.	Variable	No	Hidrólisis cloxacilina u oxacilina y carbapenémicos.	OX 23, OXA-48
2C	2c	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Si	No	Hidrólisis de cefalosporinas, inhibidas por el ácido clavulánico pero no por aztreonam.	CcpA
2F	2f	A	Carbapenémicos.	Variable	No	Hidrólisis aumentada de carbapenémicos oximinobetalactámicos cefamicinas.	KPC-2, IMI-1, SME-1
3^a	3	B (B1)	Carbapenémicos.	No	Si	Hidrólisis de amplio espectro incluyendo carbapenémicos pero no monobactámicos	IMP-1, VIM-1. CcrA, IND-1
3B	3	B (B3) B (B2)	Carbapenémicos.	No	Si	Hidrólisis preferencial por carbapenémicos.	L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1, CphA, Sfh-1.
NI	4	Desconocido					

AC: ÁCIDO CLAVULÁNICO, TZB: TAZOBACTAM, NI: NO INCLUIDO.

Dentro de las enterobacterias, la resistencia a la oximinocetolinas se debe en gran medida a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o betalactamasas de tipo AmpC (AmpC) y, en la última década, las enterobacterias que producen BLEE de tipo CTX-M han ido en aumento y se han convertido en un factor determinante de infecciones del tracto urinario y del torrente sanguíneo resistentes a múltiples fármacos.

La aparición de tales organismos se debe en gran parte a la propagación de un solo clon pandémico, *Escherichia coli* O25b: tipo de secuencia H4 (ST) 131. La producción y transferencia de enzimas BLEE en las enterobacterias está determinada por elementos móviles, específicamente plásmidos, lo que permite una mayor diseminación (11).

En *E. coli*, la resistencia mediada por betalactamasas tipo AmpC puede ser el resultado de plásmidos o la sobreexpresión constitutiva del gen de ampC. Las betalactamasas de AmpC adquiridas son generalmente menos prevalentes. Sin embargo siguen siendo clínicamente importantes debido a su capacidad para causar el fracaso del tratamiento y su dificultad en la detección en el laboratorio. Por otro lado, la presencia de betalactamasas tipo AmpC inducibles en las enterobacterias representa la posibilidad de desarrollar resistencia durante el tratamiento.

Los carbapenémicos se han reservado como agentes de última línea en el tratamiento de infecciones graves por microorganismos altamente resistentes. Si bien las BLEE y AmpC generalmente carecen de la capacidad de hidrolizar los carbapenémicos, puede surgir una susceptibilidad o resistencia reducida cuando tales enzimas están acompañadas por una disminución de la permeabilidad de la membrana externa. Más importante aún, betalactamasas con actividad de carbapenemasas se han extendido por todo el mundo y están comenzando a comprometer el uso de estos agentes (11).

Las infecciones causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas tienen serias implicaciones para la salud pública.

Estas infecciones a menudo se asocian con retrasos en la administración de una terapia antimicrobiana efectiva, ya que la resistencia a los betalactámicos condiciona falla al tratamiento empírico (12).

En pacientes con infecciones que comprometen la vida, el retraso en la terapia dirigida puede aumentar en gran medida el riesgo de mortalidad. Por otro lado, estos mecanismos de resistencia poseen una capacidad de diseminarse y persistir dentro del hospital y los entornos comunitarios pudiendo limitar severamente las opciones terapéuticas disponibles para los médicos

Para combatir el problema cada vez mayor de las betalactamasas bacterianas, los inhibidores de la betalactamasas (clavulanato, sulbactam y tazobactam) ahora se usan a menudo en combinación con antibióticos betalactámicos para protegerlos de la hidrólisis. Aunque carecen de una actividad antibacteriana intrínseca significativa, estas moléculas pueden inhibir una serie de betalactamasas mediadas por plásmidos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La exitosa propagación mundial de la producción de bacterias productoras de BLEEs, particularmente *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), sigue siendo una preocupación crítica para la elección de tratamientos adecuados contra estas bacterias multiresistentes.

En la década de 1980 se reportó la aparición de infecciones nosocomiales por bacterias productoras de BLEE, principalmente debido a TEM y SHV en cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE hasta la década de 1990; infecciones adquiridas en la comunidad causadas por *E. coli* productora de BLEE tipos CTX-M desde la década de 2000; y el papel de los elementos genéticos móviles (MGE), como transposones e integrones, en la fácil difusión de los genes CTX-M (13)

Desde 2010, la propagación de bacterias productoras de BLEE en todo el mundo no ha mostrado signos de disminución y muchos estudios sobre la propagación de CTX-M ESBL en la comunidad han sido reportados anualmente.

En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México (2014- 2016) se encontró que dentro de los organismos productores de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* fue el más frecuente con 53 casos (62.35%), se aislaron 32 casos de *Escherichia coli*, representando el 37.65% (14).

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

Sin embargo no se han determinado los tipos de BLEE implicados ni su correlación clínica.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los tipos de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias causantes de bacteriemias en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2014 al 2018?

VI. JUSTIFICACION

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

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.

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.

VII. HIPOTESIS

Los tipos de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias causantes de bacteriemias en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2014 al 2018 serán en mayor proporción las CTXM.

VIII. OBJETIVOS

General.

1. Describir la proporción de los tipos de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias Gram negativas que ocasionan bacteriemias en la población pediátrica del hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2014 al 2018.

Específicos.

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con bacteriemias por Gram negativos productores de BLEE.
2. Comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes clasificándolas de acuerdo al tipo de bacteria.
3. Describir la proporción de BLEE clasificándolas de acuerdo al tipo de bacteria.
4. Describir los patrones de resistencia a los antibióticos y de acuerdo al tipo de bacteria.

2. METODOLOGIA

Recolección de datos.

Se recolectaron los datos de pacientes con asilamientos 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 2018, posteriormente se realizó la revisión de dichos expedientes para recabar información sociodemográfica y clínica durante el evento de la bacteriemia.

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

La identificación y la susceptibilidad a los antimicrobianos se determinaron utilizando el sistema Vitek 2®XL (Healthcare; BIOMÉRIUX) y se interpretaron bajo las pautas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI M100, 2019). Los antibióticos probados fueron: ampicilina (AM), ampicilina-sulbactam (AMS), cefepima (FEP), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO); gentamicina (GM); ciprofloxacina (CIP), ertapenem (ETP), imipenem (IMP), meropenem (MER), moxifloxacina (MXI), nitrofurantoína (FT), piperacilina-tazobactam (TZP), tigeciclina (TGC), tobramicina (TM) y trimetoprim-sulfametoxazol (STX).

Detección de BLEE.

El ADN genómico de las cepas se purificó mediante el kit Wizard®, siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADN se utilizó para reacciones en cadena de la polimerasa multiplex para detectar los mecanismos genéticos de resistencia comunes descritos a nivel mundial. Las PCR se realizaron con iniciadores específicos descritos: blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaGES, blaVEB, blaPER, blaKPC, blaVIM y blaIMP mediante las PCR diseñadas por Dallene (2010), para beta-lactamasas de tipo Amp (blaACC, blaACT, blaDHA, blaCMY, blaFOX, blaLAT, blaMIR y blaMOX), metalcarbapenemasas (blaGIM, blaNDM, blaSIM y blaSPM), serina-carbapenemasas (blaIMI, blaSME y blaNMC-A) y OXA beta-lactamasas (Grupos OXA 23 24, 48, 1, 2, 51, 4 y 58) se siguió la metodología sugerida por Voets (2011).

I. Tipo de estudio:

Estudio transversal, observacional y descriptivo.

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 2018.

III. Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados en el periodo del 2014-2018
- Edad 0 a <18 años
- Diagnóstico de sepsis caracterizado por: fiebre (temperatura corporal mayor de 38°C) o hipotermia (temperatura corporal menor a 35°C), taquicardia (frecuencia cardiaca mayor a la percentil 90 para la edad) bradicardia (frecuencia cardiaca menor a la percentil 5 para la edad), leucocitosis (cuenta total de leucocitos en biometría hemática mayor al límite superior para la edad) o leucopenia (cuenta total de leucocitos en biometría hemática menor al límite inferior para la edad).
- Registro de hemocultivos con aislamiento de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en las bitácoras del laboratorio central del hospital infantil de México.

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 de bacteriemia por el departamento de infectología.
- Aislamientos que no cuenten con registro de sensibilidad antimicrobiana en las bitácoras del laboratorio central.

- No contar con la cepa para el estudio molecular
- Expedientes incompletos

3. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se calculará la frecuencia y proporción de las variables nominales y la media y desviación estándar o mediana y rango intercuantil de las variables numéricas de acuerdo a su distribución.

El análisis bivariado se realizará comparando las variables numéricas con T de Student de dos colas y las variables nominales con χ^2 cuadrada. Con una p significativa menor a 0.05.

Se utilizará el programa STATA (versión 13.0) para la integración de la base de datos y análisis.

4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	El mismo	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa	Dicotómica nominal
Edad	La misma	Cuantitativa: 0-17 años 11 meses Cualitativa: 0-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-18.	Cuantitativa y cualitativa.	Discreta
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido entre el ingreso y egreso hospitalario.	Días	Cuantitativa	Discreta
Origen de la bacteriemia	Lugar anatómico fuente de la infección	1. Relacionada a CVC 2. Respiratoria 3. Gastrointestinal 4. Urogenital 5. Musculoesquelética 6. Piel y tejidos blandos 7. SNC/ meningitis 8. bacteriemia primaria	Cualitativa	Nominal
Comorbilidades	Enfermedad presente durante la bacteriemia	1. Cardiopatía 2. Respiratorio 3. SNC 4. Renal 5. Malformación congénita 6. Gastrointestinal 7. Metabólica 8. Cáncer/ Inmunocompromiso 9. Reumatológica 10. Perinatal 11. Desnutrición	Cualitativa	Nominal
Proceso infeccioso	Tipo de infección que condiciona tomar cultivo	1. Infección de piel y tejidos blandos 3. CVC 4. IVU 5. Neumonía 6. Fiebre y neutropenia 7. Bacteriemia primaria 8. Colangitis 9. SNC	Cualitativa	Nominal
Microorganismo aislado	Tipo de germen reportado	1. <i>E.coli.</i> 2. <i>K. pneumoniae</i>	Cualitativa	Nominal
Sensibilidad	Afectación del germen por concentraciones terapéuticas del antibiótico	1. Resiste 2. Sensible 3. Indeterminado	Cualitativa	Nominal
Tipo de BLEE	Genotipo de betalactamasa de espectro extendido producida por cada enterobacteria.	1. TEM 3. SHV 4. OXA 5. CTXM1 6. CTXM9 7. OXA1	Cualitativa	Nominal
Muerte	Fin de la vida	Presencia o ausencia	Cualitativa	Dicotómica

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

Es un estudio transversal descriptivo 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. (15)

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.

XLLL. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se recolectaron datos de 156 pacientes con aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos, de los cuales se excluyeron 37, ya que no se contaron con las cepas disponibles para los estudios moleculares.

Características de la población.

Se incluyeron un total de 119 pacientes, la edad media fue de 4.03 años (DE 5.62). La distribución de la población por sexo estuvo representada por el sexo femenino con 67 casos (56.3%), 52 (43.7%) fueron masculinos.

Tabla 1. Descripción general de la población.

	<i>E. coli</i> n=46 (%)	<i>K. pneumoniae</i> n=73 (%)	P
Sexo			0.053
Masculino	15 (32.6)	37 (50.6)	
Edad			0.44
0-5 años	31(67.3)	56 (76.7)	
6-10 años	6 (13)	5 (6.8)	
11- 15 años	6 (13)	6 (8.2)	
16-18 años	3 (6.5)	6 (8.2)	
DEH Mediana (RIC)	27 (15- 59)	38 (22- 64)	
Origen de la bacteriemia			0.005
Bacteriemia por CVC	7 (15.2)	33 (45.2)	
Respiratorio	4 (8.6)	4 (5.4)	
Gastrointestinal	12 (26)	12 (15.7)	
Urogenital	17 (36.9)	9 (12.3)	
Piel y tejidos blandos	1 (2.17)	1 (1.3)	
SNC/meningitis	0	1 (1.3)	
Bacteriemia primaria	5 (10.8)	13 (17.8)	
Gravedad de la infección			
Sepsis	27(58.6)	45 (61.6)	0.79
Choque	12 (26)	19 (26)	0.99
FOM	7 (15.2)	8 (10.9)	0.49
Muerte	10 (21.7)	15 (20.5)	0.87

El 95.8% de los 119 pacientes incluidos en el estudio, presentaron comorbilidades, las cuales se describen en la siguiente tabla. El 48.2% de los pacientes presentaron más de dos comorbilidades al momento del estudio.

Tabla 2. Comorbilidades.

n (%)	<i>E. coli</i> n=45 (%)	<i>K. pneumoniae</i> n=69 (%)	
Cardiopatía	4 (8.8)	10 (14.4)	
Respiratorio	1 (2.2)	4 (5.7)	
SNC	3 (6.6)	6 (8.6)	
Renal	6 (13.3)	8 (11.5)	
Malformación congénita	3 (6.6)	6 (8.6)	
Gastrointestinal	12 (26.6)	13 (18.8)	
Metabólica	2 (4.4)	2 (2.89)	
Cáncer/ Inmunocompromiso	9 (20)	12 (17.3)	
Reumatológica	0 (0)	1 (1.44)	
Perinatal	5 (11.1)	6 (6.8)	
Desnutrición	0 (0)	1 (1.44)	P. 0.91

Proceso infeccioso.

Tabla 3. Diagnóstico infeccioso

	<i>E. coli</i> n= 46 (%)	<i>K. pneumoniae</i> n= 73 (%)	
Infección del torrente sanguíneo asociada a CVC	2 (4.3)	19 (26)	
Bacteriemia primaria	21 (41.6)	35 (47.9)	
Colangitis	5 (10.8)	7 (9.5)	
Fiebre y neutropenia	4 (8.6)	3 (4.1)	
IVU	10 (21.7)	4 (5.4)	
Colitis neutropénica	1 (2.1)	0	
Infección de herida quirúrgica	1 (2.1)	0	
Neumonía asociada a cuidados de la salud	2 (4.3)	5 (6.8)	P. 0.17

Aislamientos microbiológicos y susceptibilidad antimicrobiana.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con 73 casos (61.34%), se aislaron 46 casos de *Escherichia coli*, representando el 38.6%.

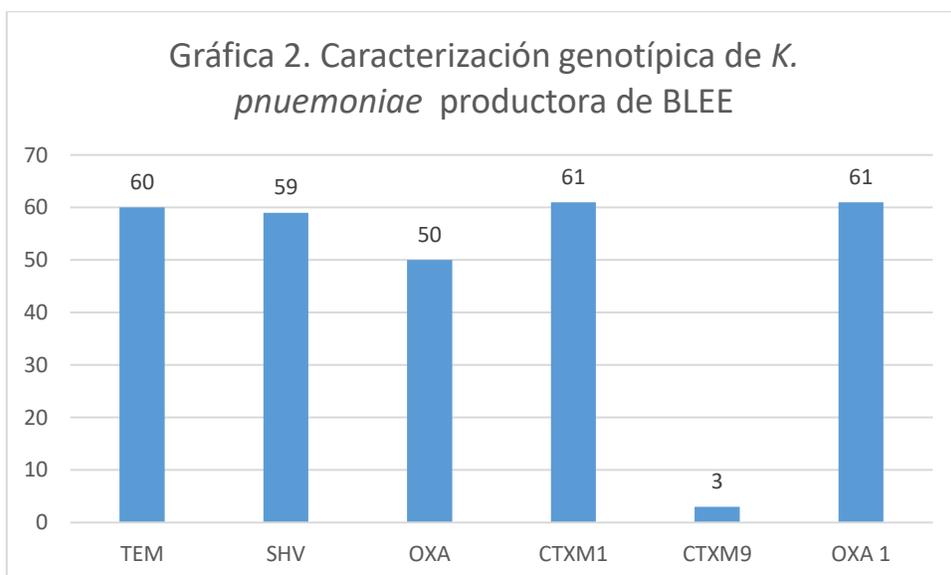
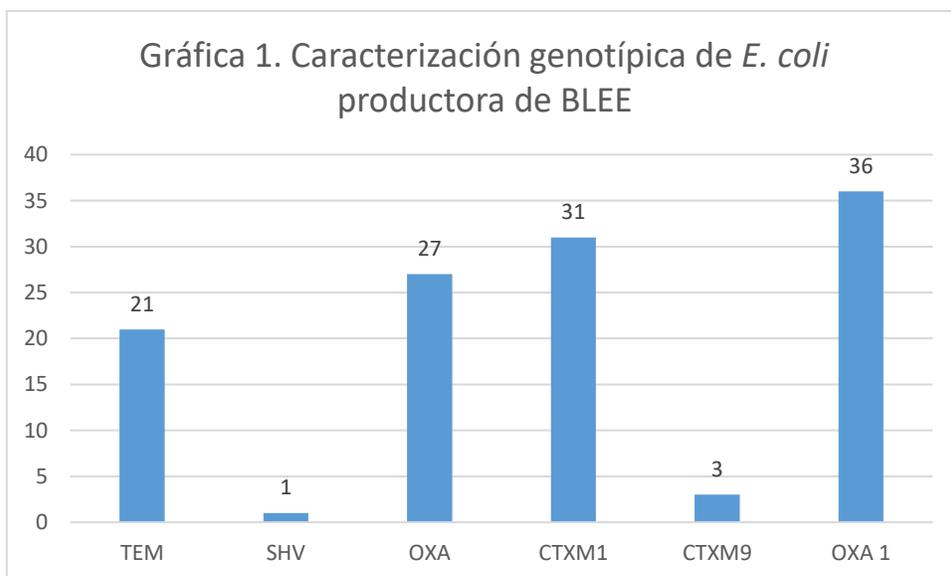


Tabla 4. Combinaciones binarias de las BLEE producidas por *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Combinación	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
TEM-SHV	1 (1.9)	51 (98)
TEM-CTXM1	14 (20)	56 (80)
TEM-CTXM1	13 (20)	51 (79.6)
TEM-CTXM9	1(33.3)	2 (66.6)
TEM-OXA1	13 (19.6)	56 (84.8)
SHV-OXA	1 (2.2)	44 (97.7)
SHV-CTXM1	1 (1.96)	50 (98)
SHV-CTXM9	0	3(100)
SHV-OXA1	1 (1.96)	50 (98)
OXA-CTXM1	22 (32.8)	45 (67.1)
OXA-OXA1	25 (36.2)	44 (63.7)
CTXM1-CTXM9	1 (100)	0

Las actividades de los antimicrobianos probados contra *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad antimicrobiana contra BLEE producidas por *E. coli*/ *K. pneumoniae*

	Cefepima MIC µg/ml			Meropenem MIC µg/ml			Piperacilina/ tazobactam MIC µg/ml				Gentamicina MIC µg/ml		
	<2	4-8	>16	<1	2	4	<16	32	64	>128	<4	8	>16
<i>E. coli</i> n=46(%)													
TEM	5 (23.8)	2 (9.5)	14 (66.6)	20 (100)	0	0	6 (40)	0	3 (20)	6 (40)	4 (19)	1 (4)	16 (76.1)
SHV	0	0	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)	0	1(100)	0	0
OXA	6(22.2)	2 (7.4)	19 (70.3)	24 (100)	0	0	13 (61.9)	2 (9.5)	2 (9.5)	4(19)	12 (44.4)	0	15 (55.5)
CTXM1	7 (22.5)	4 (12.9)	20 (64.5)	29 (100)	0	0	15 (60)	1(4)	3 (12)	6 (24)	14 (45.1)	1 (3.2)	16 (51.6)
CTXM9	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3(100)	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
OXA1	7 (19.4)	2 (5.5)	27 (75)	34 (100)	0	0	17 (62.9)	2 (7.4)	3 (11.1)	5 (18.5)	15 (41.6)	1(2.7)	20 (0.55)
<i>K. pneumoniae</i> n=73 (%)													
TEM	25 (41.6)	3(5)	32(53.3)	56 (100)	0	0	34 (69.3)	5 (10.2)	1 (2)	9(18.3)	34(56.6)	0	26(43.3)
SHV	24 (40.6)	3 (5)	32 (54.2)	56 (100)	0	0	34 (72.3)	3 (6.3)	1 (2.1)	9(19.1)	34 (57.6)	0	25(42.3)
OXA	24 (48)	3 (6)	23 (46)	47 (100)	0	0	28 (65.1)	5 (11.6)	1 (2.3)	9 (20.9)	22 (44)	0	28 (56)
CTXM1	27 (44.2)	3 (1.03)	31 (50.8)	57 (100)	0	0	33 (67.3)	5(10.2)	1(2)	10(20.4)	32 (52.4)	0	29 (47.5)
CTXM9	1 (33.3)	0	2 (66.6)	3 (100)	0	0	2 (100)	0	0	0	2 (66.6)	0	1 (33.3)
OXA1	29 (47.5)	3 (4.9)	29 (47.5)	57(100)	0	0	36 (72)	5 (10)	1 (2)	8 (16)	35 (57)	0	26 (42)

CLSI 2017.

Cefepima: Sensible MIC<2, SDD MIC 4-8, resistente MIC >16.

Meropenem: Sensible MIC <1, intermedio MIC 2, resistente >4.

Piperacilina/tazobactam: Sensible MIC <16, intermedio MIC 32-34, resistente MIC >128.

Gentamicina: sensible MIC <4, intermedio <8, resistente >16.

XIV. DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que la población que presenta la mayor proporción de infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEES es el grupo de menores de 5 años, lo cual se encuentra en relación con lo reportado por el estudio realizado por Myrto (16), en donde se documenta que hasta un 11% de las infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* se encuentran en pacientes con una edad media de 4.58 años, que es significativamente menor a la edad de pacientes infectados con enterobacterias no productoras de betalactamasas de espectro extendido.

La estancia intrahospitalaria reportada fue de 27 (RIC 15 a 59 días) en el caso de *E. coli* y 38 (RIC 22-64) para *K. pneumoniae* respetivamente, lo cual es mayor a lo reportando en la literatura; en estudio realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel en Estados Unidos, por Theoklis (17), en donde se reporta una estancia intrahospitalaria de 19 (RIC 11-41), lo cual puede estar en relación con las comorbilidades de nuestros pacientes (18).

En este estudio, la fuente de infección más frecuente fue bacteriemia primaria para *E. coli* y *K. pneumoniae*, sin embargo llama la atención que 36.9% de los aislamientos de *E. coli* fue en la infección del tracto urogenital, lo cual está en relación con el tipo de pacientes de nuestra institución, y que la mayoría de ellos cursan con malformación del tracto urogenital, alteraciones del sistema nervioso central, procedimientos quirúrgicos que condicionan el uso de sondas urinarias de manera prolongada, como lo señalado por Będzichowska (19), quien encontró que el 71.7% de los pacientes pediátricos con aislamientos de *E. coli* BLEE positiva, tenían alteraciones anatómicas y/o procedimientos quirúrgicos del tracto urinario.

Por otro lado el 45% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron asociados a CVC; en un estudio realizado en el Hospital infantil de México en 2013 (20), el CVC fue la fuente de infección más prevalente, lo cual traduce que, pese a los programas

desarrollados para la prevención de bacteriemias asociadas a CVC, este dispositivo continua siendo un fuente de infección de gran impacto.

En el estudio publicado por Kin-Youn (21), realizado en Seúl sobre el desenlace clínico de la infecciones del torrente sanguíneo por *E. coli* y *K. pneumoniae* en niños, se reporta que la producción de BLEE o y presencia de shock al momento de la infección se asoció con una tasa de mortalidad significativamente mayor, reportada de 26.7%; sin embargo la relación de la gravedad de la infección con la mortalidad no fue uno de los objetivos de este estudio.

La mortalidad reportada en nuestro estudio fue del 21.7% para *E. coli* y del 20.5 para *K. pneumoniae*, lo cual es similar con las tasas de mortalidad reportadas en la literatura. No hubo diferencias entre la mortalidad asociada a *K. pneumoniae* y *E. coli*.

Las BLEE más ampliamente distribuidas en el mundo son CTX-M-14 y CTX-M-15, que condicionan la resistencia a cefalosporinas en *E. coli* y *K. pneumoniae*, sin embargo esto varía según la región geográfica. Entre las familias de enzimas, las betalactamas TEM y OXA exhiben el mayor número de variantes (22).

El genotipo de betalactamasa de espectro extendido más frecuentemente identificado en *E. coli* fue OXA-1 y CTXM-1, mientras que en *K. pneumoniae* fue OXA-1, CTXM-1, TEM y SHV.

La diversidad genotípica fue mayor en *K. pneumoniae* productoras de BLEE ya que el 98% de cepas presentaron combinaciones de dos betalactamasas, comparación con *E. coli* cuyo porcentaje de combinaciones fue de 36%, similar a lo reportado en un estudio realizado en Canadá por Denisuk y cols (23), sobre caracterización genotípica de BLEEs en *E. coli* y *K. pneumoniae*, alrededor del 73,6% *E. coli* productoras de BLEE y 83,3% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE en este estudio produjeron múltiples betalactamasas, CTX-M representó la familia dominante de enzimas identificadas (94.4% y 66.7%, respectivamente).

Denisuik (23), también reporto una actividad antimicrobiana efectiva con amikacina, ertapenem, Meropenem y colistina. *E. coli* reporto una susceptibilidad mayor del 93% para Piperacilina tazobactam, sin embargo *K. pneumoniae* reporto una susceptibilidad del 66%. En nuestro estudio, los antimicrobianos con mayor efectividad contra los microorganismos aislados fueron Meropenem y Piperacilina/tazobactam. Piperacilina tazobactam incluso con un porcentaje mayor de actividad contra *K. pneumoniae* en comparación con *E. coli*, lo cual pudiera estar condicionado por la susceptibilidad de TEM, TSV, CTXM al tazobactam (25). Se ha reportado un complejo de TEM resistente al ácido clavulánico, denominado Complejo mutante de TEM, sin embargo este no fue identificado en las cepas estudiadas. Contrasta con estos hallazgos, la resistencia a gentamicina en el 58.6% de los aislamientos de *E. coli* y del 47.9% de *K. pneumoniae*. En un estudio realizado por Wangkheimayum (26), para la identificación de resistencia a aminoglucósidos mediada por 16S sRNA metiltransferasa, se encontró la coexistencia de TEM, PER, GES, SHV, VIM, NDM dentro de las cepas resistentes, sin embargo en nuestro estudio no se realizó búsqueda de genes de resistencia en aminoglucósidos.

XV. CONCLUSIÓN

La infección del torrente sanguíneo por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido impactan en la estancia intrahospitalaria de los pacientes, lo cual aumenta la morbimortalidad.

Las infecciones asociadas a CVC continúan siendo una causa importante de infecciones nosocomiales que requieren programas más estrictos para su control.

Las cepas estudiadas de *E. coli* y *K. pneumoniae* mostraron importante resistencia in vitro a Cefepima y a aminoglucósidos, los cuales son el esquema empírico inicial de tratamiento en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud por el contrario, más del 50% de las cepas fueron sensibles a piperazilina/ tazobactam, lo cual plantea la posibilidad de un cambio al esquema de tratamiento empírico inicial, sin embargo hacen falta más estudios valorando el desenlace clínico y costos.

Debido a la diversidad de genotipos detectados, no fue posible determinar una asociación entre en el gen específico de betalactamasa y sus combinaciones con resistencia antimicrobiana, sin embargo la caracterización molecular de betalactamasas de espectro extendido es la pauta para el desarrollo de estudios con el objetivo de evaluar nuevos esquemas antimicrobianos basados en los genes de resistencia.

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020
Redacción de protocolo	█														
Presentación de anteproyecto									█						
Revisión de la bibliografía	█	█	█	█	█										
Integración del protocolo						█	█	█							
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. Disponible en Www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517477.
2. Benedetta Allegranzi, Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377: 228–41.
3. Paterson D. Bonomo R. (2005) Extended-spectrum B-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. (18), pag. 657-686.
4. Lewis, K. (2010) Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: towards the development of novel anti-biofilm therapies Persister cells. *Annu. Rev. Microbiol.* 64, 357–372 Taylor.
5. Brackman, G. And Coenye, T. (2015) Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. *Curr. Pharm. Des.* 21, 5–11 Tolker-Nielsen, T. (2014).
6. Wright, G.D. (2011) Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chem. Commun.* 47, 4055–4061.
7. Blair, J.M.,(2015) Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Rev. Microbiol.* 13, 42–51.
8. Mohsen A. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria.. *Essays in Biochemistry* (2017) 61 49–59
9. Malloy A. (2011) Extended-spectrum beta-lactamases. A brief clinical update. *Pediatr Infect Dis J* (30), pag. 1092-1093.
10. Bush K. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Mar. 2010, p. 969–976
11. Edward R. (2019) Global epidemiology of CTX-M b-lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2145–2155.
12. Malande O A ten-year review of ESBL and non-ESBL *Escherichia coli* bloodstream infections among children at a tertiary referral hospital in South Africa. *Plos ONE* 14(9): e0222675.

13. Yong C. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -, Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.
14. 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>.
15. 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>
16. “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
17. Myrto E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and metaanalysis. (2017) PLoS ONE 12(1): e0171216. doi:10.1371/ journal.pone.0171216.
18. Theoklis . Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. PEDIATRICS Vol. 115 No. 4 April 2005.
19. (2012) Bloodstream Infections by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Children: Epidemiology and Clinical Outcome. Antimicrobial agents and chemotherapy, p. 1481–149.
20. Będzichowska. 2019. Frequency of infections caused by ESBL-producing bacteria in a pediatric ward – single-center five-year observation. Clinical research Pediatrics. P 687-693.
21. Gonzales. E. Factores pronósticos en bacteremias por bacilos gram negativos” Disponible en <http://bibliotecacentral.unam.mx/tesis.html>.

22. Yun-Kyung. (2002) Bloodstream Infections by Extended-Spectrum - Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Children: Epidemiology and Clinical Outcome. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, p. 1481–1491.
23. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1277 (2013) 84–90 c 2013 New York Academy of Sciences.
24. Denisuk A. (2013). Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, ampc β -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: *CANWARD 2007–11 J Antimicrob Chemother*; 68 Suppl 1: i57–i65.
25. Pranita D. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections.. *Clinical Infectious Diseases. ANTIMICROBIAL RESISTANCE • CID 2017:64* (1 April)
26. Wangkheimayum J (2017). Occurrence of Acquired 16S rna Methyltransferase-Mediated Aminoglycoside Resistance in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae within a Tertiary Referral Hospital of Northeast India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* June Volume 61 Issue 6 e01037 16.

XVIII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo.

Errores en la recolección de datos.

Expedientes no disponibles.

Información no registrada en el expediente.

No se contó con todas las cepas disponibles para la determinación molecular de las betalactamasas de espectro extendido.

I. Anexos

Ejemplo de base de datos.

The screenshot shows the SPSS Data Editor window for a dataset named 'base tesis 2 silva'. The main data grid contains 28 rows and 14 columns. The columns are: id, sexo, reg, f_nac, edad, RN, MZA, edad_h, pan, sdg, peso, talla, SEXO, and Fract. The data includes various personal and demographic information for individuals. On the right side, the 'Variables' pane is visible, showing the list of variables and their properties, such as name, label, type, format, and value labels.

id	sexo	reg	f_nac	edad	RN	MZA	edad_h	pan	sdg	peso	talla	SEXO	Fract	
1	85	scap	854878	27/Jan/2017	4	No	SI	1,17	2,26	26	1,16	17	Masculino	30/06/2
2	148	lar	844864	12/Feb/2018	4	No	SI	1,30	2,8	-	4,6	18	Femenino	29/06/2
3	70	DTRI	834389	06/Jun/2001	16	No	-	15	3,5	-	49	-	Femenino	-
4	51	ACJ	840973	05/May/2015	2	SI	-	44	1,8	-	4	-	Masculino	-
5	106	arrn	844165	04/Aug/2017	0	SI	SI	1,1e+02	1,27	33	1,55	41	Masculino	14/08/2
6	1	QDZT	798949	19/Dec/2011	125	No	-	38	3,1	-	4	-	Femenino	-
7	54	ORH	841020	13/May/2014	2	SI	-	1,6	3,6	-	9	-	Masculino	-
8	156	grfn	846191	06/Dec/2018	0	SI	SI	3,0e+02	3,16	50	3,13	51	Femenino	21/12/2
9	42	KCP	737236	14/Jun/2006	1	No	-	9,1	3,1	-	-	-	Femenino	-
10	66	ADN	842867	14/Aug/2016	0	SI	-	2,7e+03	1,23	-	1,59	-	Masculino	-
11	133	SHSO	845795	11/Dec/2004	165	No	No	14	-	38	40	153	Masculino	17/10/2
12	135	Fpo	845464	06/Sep/2006	147	No	No	12	2,8	40	35	142	Femenino	16/12/2
13	57	MGSE	840168	26/Nov/2014	2	No	-	6	2,83	-	5,4	-	Femenino	-
14	122	CR00	854917	16/Oct/2016	14	No	SI	1,84	3,5	40	5,10	62	Masculino	11/12/2
15	88	CR01e	842317	24/Feb/2016	18	No	SI	1,2	3	40	7,9	72	Masculino	20/04/2
16	128	ASTV	857267	09/Jul/2008	118	No	No	9,8	3,15	-	35	153	Femenino	13/04/2
17	105	rsay	843786	25/Apr/2017	2	No	SI	4,4e+02	2,25	37	3,21	31	Femenino	31/07/2
18	2	ETAL	829430	02/Sep/2010	3	No	-	3,9	3,25	-	16	-	Femenino	-
19	104	SDM	782250	04/Mar/2000	0	No	SI	17	3,7	39	35	148	Femenino	31/07/2
20	117	JRAN	842205	02/Feb/2018	24	No	No	1,6	3,8	40	11,5	97	Femenino	27/11/2
21	19	WDS	840350	03/Sep/2009	-	No	-	3,4	0	-	18,1	-	Femenino	-
22	9	RHC	831867	22/Nov/2013	48	SI	-	91	2,8	-	9	-	Femenino	-
23	82	RRFP	789667	09/Oct/2009	7	No	-	7,2	8	-	22	-	Femenino	-
24	13	UTAC	831191	08/Sep/2008	5	SI	-	6	2,1	-	22	-	Femenino	-
25	43	HTJ	837963	05/Mar/2015	2	SI	-	42	3,6	-	4,1	-	Masculino	-
26	27	DAP	840713	20/Apr/2015	3	SI	-	0	1,7	-	1,7	-	Femenino	-
27	131	RRN	844824	12/Sep/2017	0	SI	SI	8,2e+03	1,36	28	1,1	39	Femenino	18/09/2
28	82	OCJG	841602	07/Sep/2006	123	No	No	11	3,5	38	24	131	Masculino	8/06/2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Iniciales _____ Registro _____ ID _____ Hospital _____
 Fecha de nacimiento __/__/____ Neonato <2 años
 Peso al nacimiento ____gr Edad gestacional ____SDG Peso actual ____gr
 Fecha de reclutamiento __/__/____ Sexo: F M Talla: _____

Fecha de ingreso al hospital __/__/____ Fecha de egreso del hospital __/__/____
 Hora de ingreso al Hospital _____
 Diagnóstico de ingreso al hospital _____
 Servicio _____ Cama _____

a. Co-morbilidades Sí No Número de co-morbilidades _____

1. a. Cardiopatías Malformación de corazón y grandes vasos
 Cardiomiopatías Alteraciones de la conducción Arritmias
2. Respiratorias Malformaciones Congénitas pulmonares
 Enfermedad pulmonar crónica Fibrosis quística
3. SNC (Neuromuscular) Malformaciones del cerebro y de la medula espinal
 Retardo Mental Enfermedad degenerativa del SNC Parálisis Cerebral Infantil Distrofia
 muscular y miopatías
4. Renal Malformaciones Congénitas Insuficiencia renal crónica
5. Hemato-inmunológica Anemia de células falciformes Anemia hereditaria
 Inmunodeficiencia hereditaria Inmunodeficiencia adquirida
6. Malformación congénita Anomalías cromosómicas Anomalías de huesos y
 articulaciones Diafragma y pared abdominal Otras malformaciones
 congénitas
7. Gastrointestinal Malformaciones Congénitas
 Enfermedad hepática crónica y cirrosis Enfermedad Inflamatoria Intestinal
8. Metabólica Metabolismo de aminoácidos
 Metabolismo de carbohidratos Metabolismo de lípidos Alteraciones por
 acumulación Otras alteraciones metabólicas Malnutrición
9. Cáncer Tumor solido Tumor hematológico
10. Reumatológicas Alteraciones sistémicas del tejido conectivo Poliartropatias
 inflamatorias

	--/ /--	--/ /--
	--/ /--	--/ /--
	--/ /--	--/ /--
	--/ /--	--/ /--

INGRESOS A UTIP PREVIOS (últimos 3 meses)

MOTIVO DE INGRESO	Fecha de ingreso DD/ MM/AAAA	Fecha de egreso DD/MM/AAAA

c. Proceso infeccioso

DD MM A A A A

Fecha de inicio de síntomas de infección

Fecha del diagnóstico clínico

Diagnóstico infeccioso inicial _____

Diagnóstico Definitivo _____ Nosocomial: Si No

1. Bacteriemia relacionada a CVC 2. Tracto respiratorio
 3. Tracto gastrointestinal 4. Tracto urogenital 5. Musculo-esquelético
 6. Piel y tejidos blandos 7. SNC/Meningitis 8. Otro _____
 9. Bacteriemia primaria

En caso de que sea una bacteriemia relacionada a CVC:

Se retiró el catéter: SI NO fecha de retiro del CVC: _____

Reporte de cultivo:

Sitio de cultivo	Tiempo de positividad	Folio	Fecha de toma	Hora de toma	Bacteria aislada	Fecha de reporte de aislamiento
			-- --			

Concentración mínima inhibitoria

Anexar el resultado de Susceptibilidad in vitro

AM	SAM	BLEE	FEP	CAZ	CRO	CIP	ETP	GM	IMP

MEN	MXF	FT	TZP	TGC	TM	SXT	COLISTINA

Tratamiento utilizado

Fármaco	Dosis ponderal (mg/kg/día)	Dosis diaria (mg/día)	Fecha de inicio dd/mm/aaaa	Hora de inicio	Fecha de termino dd/mm/aaaa	Tratamiento adecuado*	Falla al tratamiento
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		
			---		---		

*Si el fármaco prescrito fue adecuado con respecto a la sensibilidad in vitro y la dosis fue correcta

Número de esquemas de tratamiento utilizados _____

d. Soporte ventilatorio

Oxígeno suplementario

Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación no invasiva Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación mecánica Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación de alta frecuencia Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

VARIABLES	pSOFA al Día 0	pSOFA al día 3	pSOFA al día 7	pSOFA al día 14	pSOFA al día 30
Función Respiratorio					
Coagulación/ Hematológica					
Función Hepática					
Función cardiovascular					
Función neurológica					
Función renal					
TOTAL					

e. Desenlaces clínicos

Fecha de mejoría: _____

Fecha de curación: _____

Cirugía para resolver el proceso infeccioso SI NO Número de cirugías _____

Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos SI NO

Fecha de ingreso a UCI __/__/____ Fecha de egreso de UCI __/__/____

Muerte en el hospital: SI NO Fecha de la muerte __/__/____

Desenlace clínico al día 7: Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Desenlace clínico al día 14 Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Desenlace clínico al día 30 Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Curación de la infección 1er esquema: SI NO

Gravedad:

Choque: SI NO Sepsis: SI NO FOM: SI NO

Complicaciones: _____
