



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

Factores de riesgo clínicos y microbiológicos para mortalidad en
pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a
carbapenémicos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2018 a 2020

PRESENTA:

DRA. CYNTHIA IBANES GUTIÉRREZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. EN C. ALEJANDRA AQUINO ANDRADE

TUTOR METODOLÓGICO:

DRA. EN C. ISABEL MEDINA VERA



Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE TESIS

FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS PARA MORTALIDAD EN
PACIENTES CON INFECCIONES POR *ENTEROBACTERIACEAE* RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2018 A 2020



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ
TUTOR DE TESIS



DRA. EN C. ISABEL MEDINA VERA
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS	3
2. ANTECEDENTES	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
6. HIPÓTESIS	19
7. OBJETIVOS	19
8. DISEÑO DE ESTUDIO	20
9. POBLACIÓN DE ESTUDIO	20
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	22
12. RECURSOS	25
13. MÉTODOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
14. ASPECTOS ÉTICOS	26
15. RESULTADOS	27
16. DISCUSIÓN	44
17. CONCLUSIONES	50
18. BIBLIOGRAFÍA	51
19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	58

1. AGRADECIMIENTOS

A Amalia y Alain: por todo.

A Jessica y Emmanuel: por creer en mí.

A Ceci: por llegar y quedarse.

A Arturo y Aurora: por la risa. Y por los lunes.

A Vianey, Latife, Martha, Paula y Fuen: por volar en paralelo.

A Ángeles, Rafa, Tani, Vane y Yolo: por la integración cromosómica.

A las doctoras Aguilar, Saltigeral, Palacios, Fortes, Aquino y Medina y a los doctores Otero, Ordoñez y Arias: por guiarme.

A Andy, Eliel, Itzel, Pam, Pau y Sam: por apoyarme y enseñarme.

A la UNAM: por el lunes 9 de agosto de 2010.

Gracias, infinitas gracias.

2. ANTECEDENTES

2.1. Familia *Enterobacteriaceae*

Las *Enterobacteriaceae* son una familia de bacilos Gram negativos que pertenecen al orden *Enterobacterales*. Se han descrito más de 30 géneros y 100 especies de *Enterobacteriaceae*. Son bacterias anaerobias facultativas, no formadoras de esporas que fermentan glucosa y reducen nitratos a nitritos (1). Su principal reservorio es el tracto gastrointestinal bajo, sin embargo, colonizan comúnmente el tracto genitourinario y en ocasiones la orofaringe en pacientes inmunosuprimidos y frecuentemente hospitalizados (2,3). Fuera del cuerpo humano, su distribución es ubicua en el ambiente. Se propagan fácilmente de un individuo a otro por contacto directo, fomites o contaminación de alimentos y agua. En consecuencia, las *Enterobacteriaceae* son los microorganismos Gram negativos más comunes en causar infecciones humanas tanto de adquisición comunitaria como asociada a los cuidados de la salud (1). El tratamiento antibiótico de las infecciones por estos bacilos Gram negativos depende del cuadro clínico, pero inicialmente se podía realizar con aminopenicilinas, trimetoprim-sulfametoxazol o cefalosporinas de primera a tercera generación. Sin embargo, mediante adaptación al medio, las *Enterobacteriaceae* han desarrollado a través de los años, múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos que dificultan hoy en día su tratamiento (4). La diseminación de cepas resistentes a cada vez más antibióticos ha puesto en riesgo nuestra capacidad de tratar ciertas infecciones, lo que genera un aumento en la morbilidad y mortalidad que actualmente representa un riesgo sanitario crítico. Uno de los grupos de *Enterobacteriaceae* resistentes que se han señalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como prioritario para la búsqueda de nuevos antibióticos, es aquel resistente a carbapenémicos, mismo que es el objeto de estudio de esta tesis (5).

2.2. Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos que inhiben la síntesis de la pared celular. Ejercen su acción al unirse a los residuos de serina de las proteínas de unión a penicilina (PBP, por sus siglas en inglés para *penicillin-binding protein*), peptidasas localizadas en la cara externa de la membrana citoplasmática, con lo que impiden la transpeptidación necesaria para sintetizar la pared. Este proceso resulta en la lisis bacteriana y por ello, su efecto es bactericida y tiempo-dependiente (6). Para tener acceso a las PBP de las bacterias Gram negativas, los carbapenémicos ingresan a través de las porinas de la membrana externa. La actividad que tienen contra uno u otro patógeno depende de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, como su afinidad por ciertas PBP y su lipofilia. Por ejemplo, meropenem y doripenem tienen una mayor afinidad por la PBP-2 de *P. aeruginosa* que imipenem (4). Asimismo, ertapenem que es más lipofílico que el resto, no penetra a través de las porinas OprD y no alcanza la concentración mínima inhibitoria (CMI) dentro del espacio periplásmico para *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos no fermentadores (6). Los carbapenémicos se categorizan en tres grupos según su espectro antimicrobiano, de la siguiente manera:

Grupo 1: sin actividad frente a bacilos Gram negativos no fermentadores, incluye a ertapenem.

Grupo 2: con actividad frente a bacilos Gram negativos no fermentadores, incluye a imipenem, meropenem y doripenem.

Grupo 3: con actividad frente a estafilococos resistentes a meticilina, incluye carbapenémicos en ensayos clínicos, aún no comercializados.

2.3 Definición de resistencia a carbapenémicos

Para ahondar en la epidemiología de las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (ERC), es preciso anotar su definición. Desde el 2011, los Centros

para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés para Centers for Disease Control and Prevention) de los EE.UU., consideran a un bacilo de esta familia como resistente a carbapenémicos si no es sensible a ertapenem, imipenem, meropenem o doripenem según los puntos de corte de la CMI dictados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés para *Clinical and Laboratory Standards Institute*) (8,9):

Puntos de corte de CMI µg/mL			
	Sensible	Intermedio	Resistente
Doripenem	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤0.5	1	≥2
Imipenem	≤1	2	≥4
Meropenem	≤1	2	≥4

Igualmente, se define a una ERC si se documenta la producción de carbapenemasas. Cabe mencionar que los géneros *Providencia spp.*, *Proteus spp.* y *Morganella spp.* tienen intrínsecamente CMI elevadas para imipenem por lo que, en estos casos, una CMI mayor al umbral de resistencia no define por sí misma a una ERC (8,9).

Las ERC se clasifican para su estudio en dos grupos según su mecanismo de resistencia: productores de carbapenemasas y no productores de carbapenemasas.

2.4 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos

a. Mecanismos de resistencia diferentes a la producción de carbapenemasas

Estas bacterias tienen la facilidad de poder adquirir material genético a través de la transferencia horizontal de genes, mediada principalmente por plásmidos y transposones (4).

- Modificación de las porinas

Se produce una disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa por modificaciones en las porinas. Éstas permiten el transporte de moléculas hidrofílicas como los carbapenémicos desde el medio externo al espacio periplasmático. Los genes que codifican las porinas pueden sufrir mutaciones y traducirse en proteínas no funcionales o con menor expresión. Normalmente, la pérdida de porinas no confiere una resistencia franca y sólo eleva los valores de la CMI para carbapenémicos sin superar los puntos de corte de resistencia.

- Bombas de eflujo

Las bombas de eflujo son proteínas capaces de expulsar a los carbapenémicos del citoplasma y del espacio periplásmico. Su expresión puede ser permanente (expresión constitutiva) o inducida por exposición a antibióticos. Hasta ahora no se han descrito bombas de eflujo que expulsen al imipenem.

- Modificación del sitio de acción

Mutaciones en los genes que codifican a las PBP disminuyen su afinidad por los β -lactámicos reduciendo su actividad.

- β -lactamasas tipo AmpC

Son cefalosporinasas que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, cefamicinas e inhibidores de β -lactamasas. Algunos bacilos Gram negativos, como *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, poseen de forma intrínseca el gen *ampC*, mientras que otras *Enterobacteriaceae* como *K. pneumoniae* lo adquieren mediante plásmidos. Estas β -lactamasas tienen baja afinidad a los carbapenémicos, sin embargo, cuando se hiperproducen y además se han modificado las porinas, la baja concentración del antibiótico en el espacio periplasmático permite que la enzima lo hidrolice y se produzca resistencia a los carbapenémicos. ACT-1, CMY-4 y ACC-1 son β -

lactamasas tipo ampC codificadas en plásmidos que se han identificado en *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos (10).

b. Resistencia mediante producción de carbapenemasas

Para presentar resistencia a los carbapenémicos, las *Enterobacteriaceae* requieren de una carbapenemasa en conjunto con la disminución de la permeabilidad de la membrana externa mediante la pérdida de porinas (10). El primer productor de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae* (NmCA) se identificó en 1993. Desde entonces, se ha identificado un gran número de carbapenemasas:

Las enzimas de clase A poseen un residuo de serina en su sitio activo (carbapenemasas tipo serina). Algunos son codificados por los cromosomas (NmCA, Sme, IMI-1, SFC-1) y otros están codificados por plásmidos (carbapenemasas *Klebsiella pneumoniae* [KPC], IMI-2, derivados de GES). El gen más frecuentemente encontrado es *blaKPC*, que se ha extendido mundialmente portado por la cepa ST258. El primer productor de KPC (KPC-2 en *K. pneumoniae*) fue identificado en 1996 en Carolina del Norte, Estados Unidos, mismo que hoy se ha aislado en Asia, América del Sur y Europa (11, 12).

La clase B son enzimas que requieren de cationes divalentes como el zinc en su sitio de acción para tener actividad y por ello se les considera metalo- β -lactamasas (MBL); se pueden inhibir con el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Son en su mayoría del tipo integrón Verona codificante para metalo β -lactamasas (VIM) y del tipo IMP. Tasas de mortalidad asociadas a los productores de MBL se promedian del 18 al 67% (12). El primer reporte de metalo- β -lactamasas en una *Enterobacteriaceae* provino de Japón, en 1991, se nombró IMP-1 y actualmente se encuentran reportes en todo el mundo. Las MBL son transferibles puesto que su gran mayoría se encuentran en genes casetes localizados principalmente en integrones tipo 1 y, en algunas ocasiones, se encuentran en plásmidos o transposones. La metalobetalactamasa NDM-1 fue descubierta en Suecia en el 2008, en un paciente indio, hospitalizado previamente en Nueva Delhi (13, 14). Las

polimixinas (colistina) y gliciliclinas, han demostrado actividad in vitro contra bacterias portadoras de NDM-1 (15).

La clase D son también de tipo serina, mediadas por plásmidos con actividad sobre oxacilina (OXA) que se han caracterizado principalmente en *A. baumannii*. El primer productor de OXA-48 identificado fue una cepa aislada de *K. pneumoniae* en Turquía 2003. Su distribución es de predominio en Europa, en particular en la parte sur y este del Mar Mediterráneo y África (11).

2.5. Epidemiología mundial

Desde su descubrimiento, las ERC se han diseminado a todos los continentes, con una prevalencia en aumento. En el periodo de 1997 a 2016, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY analizó 178,825 aislamientos de *Enterobacteriaceae* provenientes de 42 países y 199 hospitales a nivel mundial, de los cuales 2,717 fueron ERC. Reportaron un incremento significativo en la prevalencia global de ERC de 0.6% en 1997-2000 a 2.9% en 2013-2016. La región con el incremento más amplio fue América Latina donde la prevalencia en este periodo aumentó de 0.8 a 6.4%, seguida de Europa con un 2.8% más ERC al final del estudio, Asia-Pacífico 1.9% y EE.UU. 1.5%. El incremento en la tasa de ERC se observó principalmente en los aislamientos de pacientes hospitalizados con neumonía (3.3%) e infecciones del torrente sanguíneo (2.5%). A nivel de especie, *K. pneumoniae* representó el 71.1% de todas las ERC, *E. cloacae* 9.0%, *S. marcescens* 5.4%, *E. coli* 4.2% y *K. aerogenes* 3.9%. De 1,788 aislamientos de ERC en los que se estudió la presencia de carbapenemasas, éstas se encontraron en 54.9% (n=981) donde las KPC fueron las más frecuentes (49.7 a 54.2% de las ERC productoras de carbapenemasas entre el 2007 y 2016). El incremento más significativo se observó en la proporción de metalo-β-lactamasas (MBL) que pasó de representar el 4.3% de las ERC al 12.7%. Por último, en 2.8% de las ERC productoras de carbapenemasas se detectaron dos enzimas concomitantes (16).

En algunos países, se ha reportado una proporción de hasta 47.9% de ERC dentro del total de infecciones por *Enterobacteriaceae*, como es el caso de Egipto (17) y por enzima específica, un incremento de prevalencia de 1% hasta 80% como ocurrió en Grecia entre el 2001 y 2010 con la KPC-2 (18). Si se compara la prevalencia de ERC general a nivel hospitalario contra aquella en las unidades de cuidados intensivos (UCI), ésta se ha reportado en 0.47% y 4.5% respectivamente, en un estudio multicéntrico en EE.UU. (19)

A lo largo del tiempo, se ha evidenciado la introducción de carbapenemasas específicas a nuevos sitios, secundario a la movilización global de la población. Por ejemplo, si bien el primer miembro de la familia KPC se descubrió en Carolina del Norte, la variante KPC-2, fue detectada en Nueva York en el 2004 (20) y en el 2005, en Francia se diagnosticó una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 en un paciente que había estado en Nueva York (21).

Con el tiempo se han aislado *K. pneumoniae* productoras de KPC en diversos países como en América del Sur, Israel, China y Grecia (18, 22-26). Ver figura 1 (27)

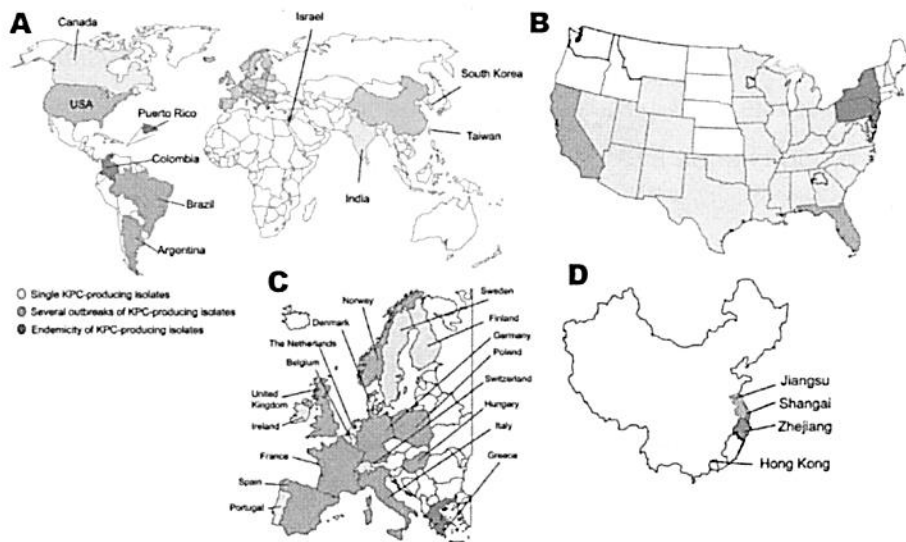


Figura 1. Distribución mundial de *Enterobacteriaceae* productoras de KPC. (Tomado de Nordmann P, et al. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct;17(10):1791-8).

Históricamente, las MBL se encontraron en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. pero recientemente se han aislado también entre las *Enterobacteriaceae*. Desde su descubrimiento, no se ha documentado dispersión intercontinental de las MBL SPM (Brasil), GIM (Alemania) y SIM (Corea). Sin embargo, las VIM e IMP ya se han detectado en todo el mundo (28).

Desde su primer aislamiento en Japón, *K. pneumoniae* productora de IMP ha causado brotes en este país (29).

La diseminación de cepas productoras de IMP en el resto del mundo parece hasta ahora limitada con pocos casos identificados en Turquía (30), Líbano (31), Brasil (32) y EE.UU. (33).

En la India existe una elevada prevalencia de *K. pneumoniae* productora de NDM de hasta 12.3%, siendo NDM-6 la más frecuente (34).

En el Reino Unido, la NDM-1 es la más prevalente, representando el 44% de las ERC productoras de carbapenemasas (35).

Respecto a las especies de *Enterobacteriaceae* que con mayor frecuencia son resistentes a carbapenémicos, se han obtenido resultados variables. Chiotos et al., reportaron un predominio en *Enterobacter* spp. (57%), seguido de *Klebsiella* spp. (25%) (19). En contraste, en Chennai, India el predominio es en *E. coli* y en Reino Unido la mayor proporción de ERC la tiene *K. pneumoniae* (35).

2.6. Epidemiología nacional

Son pocos los estudios de prevalencia sobre ERC realizados en México. Uc-Cachón et al., realizaron un estudio transversal en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán con el objetivo de describir la prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes en las unidades de cuidados intensivos neonatal, pediátrica y de adultos en un hospital de tercer nivel de atención. Se incluyeron tanto los bacilos Gram negativos fermentadores como

los no fermentadores. De las *Enterobacteriaceae*, la más frecuente fue *K. pneumoniae* que representó el 20.1% (n=104) de los aislamientos totales (n=517), seguida de *E. coli* en 16.05% (n=83). El sitio más frecuente de aislamiento para cada especie fue la secreción bronquial seguida de las muestras de orina. Los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fueron 16.3% (17/104), de *E. coli* 6% (5/83) y de *E. cloacae* 25% (8/32) (36).

En un estudio multicéntrico de 11 hospitales públicos y privados, realizado en 2017 en México que incluyó pacientes pediátricos y adultos con infecciones asociadas a la atención de la salud, se encontraron las siguientes resistencias a carbapenémicos: *K. pneumoniae* 2.6% a imipenem y 3.3% a meropenem, *E. cloacae* 8.3% tanto a meropenem como a imipenem y ningún aislamiento de *E. coli* fue resistente a carbapenémicos (37).

2.7. Epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría

En el INP entre abril y junio 2016, Aquino-Andrade et al. detectaron siete aislamientos de ERC en seis pacientes (se diagnosticó a un paciente con dos aislamientos) distribuidos por especie de la siguiente manera: *E. coli* (n=3), *K. pneumoniae* (n= 2), *K. oxytoca* (n=1) y *E. cloacae* (n=1). En este estudio, se reportó por primera vez en el país la presencia de KPC-2 y NDM-1 en población pediátrica. Destaca que cinco pacientes (83%) ameritaron estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y tres de ellos (50%) fallecieron (38).

2.8. Factores de riesgo

Hasta este momento, los siguientes se han identificado como factores de riesgo en adultos para colonización o infección por ERC: estado funcional al diagnóstico, uso de antibióticos antipseudomonas en el último mes (OR, 8.29; IC 95%, 3.19-21.6; P 0.001), edad avanzada, adquisición asociada a la atención de la salud, larga estancia hospitalaria, estancia en UCI (OR, 16.4; IC 95%, 3.83- 69.9; p 0.001), uso

de ventilación mecánica (OR, 28.7; IC 95%, 3.81- 216; p 0.001), uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central (OR, 3.50; IC 95%, 1.80- 6.84; p 0.001) o sonda urinaria (OR, 4.80; IC 95%, 1.69-13.6; P 0.003) y haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico (OR, 7.68; IC 95%, 2.94- 20.1; p 0.001)(19, 39, 40). En población pediátrica es escasa la evidencia sobre los factores de riesgo asociados a infecciones por ERC pero al igual que en pacientes adultos, se han relacionado con inmunosupresión, uso previo de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos, intubación o instalación previa de un catéter venoso central (68-71).

2.9. Desenlaces

Se ha establecido una elevada mortalidad asociada a las infecciones por ERC en comparación con aquellas secundarias a *Enterobacteriaceae* sensibles a carbapenémicos. En efecto, diversos autores han reportado una mortalidad general a 30 días de entre 41.6 y 72% (39, 41-43). Específicamente en población pediátrica, Liu et al y Nabarro et al, reportaron en 2019 y 2016 respectivamente, una mortalidad de 24.7% y 52% (68, 72).

Ben David et al. compararon la mortalidad en bacteriemias por ERC (48%) con aquella en infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (22%) y sensibles (17%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (44). En general, en las infecciones por ERC la mortalidad en bacteriemia es mayor que la de otras entidades nosológicas (72% vs 22%) (42). Por otro lado, se han identificado como factores de riesgo para mortalidad el requerimiento de cuidados intensivos y el tratamiento empírico inadecuado así como la trombocitopenia (73, 74).

2.10. Tratamiento

La selección de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones por ERC depende de la sensibilidad in vitro a los mismos así como de la localización de la infección. Se debe tener en cuenta la presencia de resistencia asociada a otros antimicrobianos, como fluorquinolonas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol.

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (por sus siglas en inglés IDSA, para Infectious Diseases Society of America) emitidas en 2020 para el tratamiento de infecciones por ERC son las siguientes (45):

- Cistitis no complicada

-Tratamiento de primera línea: ciprofloxacino, levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína, un aminoglucósido en dosis única (siempre y cuando la función renal esté conservada) o bien meropenem en infusión estándar en caso de resistencia a ertapenem, sensibilidad a meropenem y pruebas para carbapenemasas negativas.

-Tratamiento alternativo: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam, cefiderocol o colistina (solo cuando no hay otra alternativa disponible)

- Pielonefritis o infección de vías urinarias complicada

-Tratamiento de primera línea: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam, cefiderocol o bien meropenem en infusión estándar en caso de resistencia a ertapenem, sensibilidad a meropenem y pruebas para carbapenemasas negativas.

-Tratamiento alternativo: aminoglucósido en dosis única (siempre y cuando la función renal esté conservada)

- Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC resistentes a ertapenem, sensibles a meropenem, si las pruebas para carbapenemasas están pendientes o negativas

- Tratamiento de primera línea: meropenem en infusión extendida

- Tratamiento alternativo: ceftazidima-avibactam

- Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC resistentes a ertapenem y meropenem, si las pruebas para carbapenemasas están pendientes o negativas

- Tratamiento de primera línea: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam o imipenem-cilastatina-relebactam

- Tratamiento alternativo: cefiderocol. En infecciones intra-abdominal usar tigeciclina o eravaciclina.

- Si el paciente ha viajado recientemente a un área endémica de metalo- β -lactamasas (Medio Oriente, Sur de Asia, Mediterráneo), tratar como si la enzima estuviera ya identificada

- Infecciones fuera del tracto urinario con identificación de KPC o carbapenemasa no especificada

- Tratamiento de primera línea: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam o imipenem-cilastatina-relebactam

- Tratamiento alternativo: cefiderocol, en infecciones intra-abdominal usar tigeciclina o eravaciclina

- Infecciones fuera del tracto urinario con identificación de metalo- β -lactamasa

- Tratamiento de primera línea: ceftazidima-avibactam + aztreonam, cefiderocol

-Tratamiento alternativo: en infecciones intra-abdominal usar tigeciclina o eravaciclina

○ Infecciones fuera del tracto urinario con identificación de enzima tipo OXA-48

-Tratamiento de primera línea: ceftazidima-avibactam

-Tratamiento alternativo: cefiderocol, en infecciones intra-abdominal usar tigeciclina o eravaciclina

Se deduce que la elección de uno u otro agente depende no solo del antibiograma sino de la edad del paciente, sitio de infección, función renal pero también de la disponibilidad a los mismos. Este último es el principal factor limitante en países de bajos y medianos ingresos como el nuestro donde es necesario hacer el mejor uso posible de los antibióticos accesibles, como es el caso de la colistina.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el 2017 la OMS emitió un listado de los patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Destaca que dentro de los tres microorganismos catalogados como prioridad crítica se encuentra la familia de las *Enterobacteriaceae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido y aquellas resistentes a los carbapenémicos. Adicionalmente, desde 2019 la OMS clasificó la acelerada aparición de multidrogorresistencia como una de las 10 principales amenazas a la salud y en 2020 como uno de los 13 retos sanitarios para la siguiente década (61).

El impacto clínico de las infecciones por las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (ERC) deriva de una mayor morbilidad (enfermedad crítica en 49% vs. 26%) (62) y mortalidad (riesgo relativo 2.05, IC 95% 1.56-2.69) (63) en comparación con los casos por cepas sensibles a esta clase farmacológica. Dentro de los bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, la proporción que

ocupan los *Enterobacterales* se encuentra en aumento acelerado como describieron Britt et al. en EE.UU., donde incrementó de 10.5% en 2012 a 41.8% en 2015 (64). Por otro lado, al aumentar la morbi-mortalidad, las infecciones por ERC generan mayores costos para la atención al conducir a hospitalizaciones más prolongadas y mayor gravedad, con un promedio de \$29,157 USD por evento (65). El tratamiento de un paciente con una infección invasiva por un microorganismo resistente a carbapenémicos en relación con la misma infección causada por una cepa sensible genera un exceso de costo promedio de \$3,966 USD (IC 95% \$1,684-6,249) (66).

Si bien en los últimos años se han desarrollado antibióticos nuevos contra las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos, éstos no están al alcance en una gran mayoría de centros hospitalarios. En este contexto, el incremento en la incidencia de ERC supone un mayor problema en dichas instituciones y obliga a desarrollar estrategias terapéuticas racionales con los pocos antibióticos disponibles de manera tal que se prevenga en la medida de lo posible la mortalidad relacionada, así como la aparición de resistencias a estos últimos.

4. JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Pediatría, los principales microorganismos resistentes a carbapenémicos pertenecen al orden *Enterobacterales*. Sin embargo, desconocemos el perfil clínico y evolución de los pacientes con infecciones por estos microorganismos por lo que no se ha establecido una ruta estandarizada de tratamiento a nivel institucional. Esta brecha en el conocimiento representa un riesgo de incremento acelerado de los bacilos Gram negativos resistentes y, a su vez, podría comprometer la utilidad de antibióticos sumamente valiosos, como los aminoglucósidos y la colistina, en ausencia de otras opciones terapéuticas.

Mediante el estudio de la presentación, evolución clínica y tratamiento de los pacientes hospitalizados con infecciones por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos en el INP, se pretende en primera instancia obtener información válida para la población pediátrica, donde la investigación sobre el tema hasta ahora

es insuficiente. Por otra parte, será posible con este trabajo establecer los factores de riesgo clínicos y microbiológicos asociados a mortalidad y complicaciones en pacientes con infecciones por los microorganismos arriba anotados. Finalmente, se abrirá *a posteriori* la posibilidad de estandarizar rutas terapéuticas según cada entidad nosológica y optimizar el uso adecuado de aminoglucósidos y colistina para prevenir, en un futuro mediato, la resistencia a nuestros antibióticos más útiles. En efecto, al detectar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, se podrán instituir estándares de tratamiento oportunos que busquen prevenir defunciones por ERC mediante las normas de uso racional de antibióticos y que podrán incluirse dentro de los paquetes preventivos, o en inglés *bundles*, ya existentes en el INP. De esta forma se podrá igualmente frenar la aparición de resistencias a los antibióticos disponibles. En otros países, dichos paquetes multifacéticos de acciones preventivas han mostrado ser eficaces para reducir el número de cepas multidrogorresistentes llevándolas desde más del 90% de aislamientos resistentes hasta menos del 10% en periodos de dos años (67). Estimamos que, con la información obtenida del presente trabajo, en nuestro Instituto se podrá planear a futuro una estrategia para reducir la morbilidad y mortalidad, así como los costos asociados a la atención de las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos?

6. HIPÓTESIS

El antecedente de inmunosupresión, la trombocitopenia y el aislamiento de una ERC en torrente sanguíneo son factores de riesgo para mortalidad en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con una infección por ERC.

El tratamiento empírico con una cefalosporina y la resistencia a amikacina son factores de riesgo para mortalidad en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con una infección por ERC.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Identificar los factores de riesgo clínicos y microbiológicos asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

7.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas basales de la población de estudio.
- Describir las características clínicas al momento del diagnóstico del cuadro infeccioso.
- Describir la evolución durante la estancia hospitalaria.

7.3. Objetivos secundarios

- Identificar la especie y perfil de susceptibilidad de las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

8. DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo.

9. POBLACIÓN DE ESTUDIO

9.1. Población objetivo

Pacientes menores de 17 años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con infecciones documentadas *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

9.2. Población elegible

Pacientes menores de 17 años de edad con infecciones documentadas *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.1. Criterios de inclusión:

- Expedientes completos de pacientes de cualquier sexo del Instituto Nacional de Pediatría.
- Infección documentada por un bacilo Gram negativo de la familia *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos.
- Diagnóstico en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020.

10.2. Criterios de exclusión:

- Infección asociada a la atención de la salud adquirida en otra unidad de salud.
- Aislamiento simultáneo de un microorganismo de un grupo diferente a las ERC en el cultivo positivo para ERC

10.3. Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes que hayan perdido el seguimiento a los 30 días del evento infeccioso.

11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la toma de cultivo(s)	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición biológica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Días de estancia	Número de días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso hospitalario	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Traslado interhospitalario	Traslado del paciente de otro centro hospitalario al INP	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Enfermedad de base	Diagnóstico principal por el cual se da seguimiento en el INP	Cualitativa nominal politémica	1. Nefropatía 2. Degenerativas del sistema nervioso central n.
Antibióticos previos	Uso de antibióticos en los 30 días previos a la fecha del cultivo positivo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Clase de antibiótico previo	Clase farmacológica del antibiótico previo	Cualitativa nominal politémica	1. Aminopenicilina 2. Fluoroquinolona n.
Cirugía en el año previo	Intervención quirúrgica en el año previo a la toma de cultivo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Tratamiento inmunosupresor	Uso de tratamiento inmunosupresor en los 30 días previos al cultivo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No

Servicio de hospitalización	Área en la que el paciente se encontraba hospitalizado al momento de la toma cultivo(s)	Cualitativa nominal politémica	1. Hematología 2. Oncología n.
Lugar de adquisición de la infección	Lugar al que se asocia el inicio del proceso infeccioso	Cualitativa nominal politémica	1. Comunidad 2. Asociada a los cuidados de la salud INP
Diagnóstico infeccioso específico	Entidad nosológica de etiología infecciosa diagnosticada	Cualitativa nominal politémica	1. Neumonía adquirida en la comunidad 2. Infección de vías urinarias asociada a catéter n.
Estancia en áreas críticas	Requerimiento de estancia en una unidad de cuidados intensivos o intermedios para tratamiento de la infección por ERC	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Días de estancia en áreas críticas	Días de estancia en áreas críticas durante la hospitalización relacionada al evento infeccioso	Cuantitativa discreta	Número de días
Desenlace clínico	Resultado global para el paciente en cuanto a la infección tras la antibioticoterapia y tratamiento integral	Cualitativa nominal dicotómica	1. Curación clínica y microbiológica 2. Curación clínica sin erradicación microbiológica 3. Muerte secundaria al evento infeccioso 4. Muerte por otra causa
Leucocitos	Leucocitos el día de la toma del cultivo positivo	Cuantitativa discreta	Células/microlitro
Neutrófilos	Neutrófilos el día de la toma del cultivo positivo	Cuantitativa discreta	Células/microlitro
Plaquetas	Plaquetas el día de la toma del cultivo positivo	Cuantitativa discreta	Células/microlitro
Antibiótico empírico	Fármaco antibiótico utilizado al identificar una causa infecciosa de enfermedad, previo a conocer el aislamiento microbiológico	Cualitativa nominal politémica	1. Ceftriaxona 2. Cefepime n.
Posología dirigida a MDR	Uso de indicaciones especiales de los antibióticos que optimizan la farmacocinética	Cualitativa nominal politémica	1. Infusión continua 2. Dosis de carga

			3. Ninguna
Fecha de cultivo(s)	Fecha de toma de cultivo	Cuantitativa discreta	Dd/mm/aa
Fecha de aislamiento	Fecha de reporte de aislamiento de bacilos Gram negativos y/o identificación de especie	Cuantitativa discreta	Dd/mm/aa
Fecha de antibiograma	Día/mes/año de reporte de antibiograma	Cuantitativa discreta	Dd/mm/aa
Aislamiento microbiológico	Género y especie del microorganismo identificados en el medio de cultivo	Cualitativa nominal politémica	1. <i>E. coli</i> 2. <i>K. pneumoniae</i> n.
Resistencia para cada antibiótico estudiado	Clasificación mediante concentración mínima inhibitoria	Cualitativa ordinal	1. Resistente 2. Intermedio 3. Sensible
Fenotipo de resistencia	Clasificación mediante patrón de resistencia	Cualitativa nominal politémica	1. Productor de AMPc 2. Productor de carbapenemasas n.
Tipo de carbapenemasa	Nombre de la carbapenemasa codificada por el gen identificado en el aislamiento microbiológico	Cualitativa nominal politémica	1. NDM 2. KPC n.
Uso de tratamiento recomendado	Uso de antibioticoterapia sugerida por las guías internacionales	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Tratamiento definitivo	Antibioticoterapia administrada al paciente al contar con el aislamiento y antibiograma	Cualitativa nominal politémica	1. Cefalosporina de tercera generación 2. Carbapenémico n.
Cambio de antibiótico	Modificación del tratamiento antibiótico al conocer el antibiograma	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No

12. RECURSOS

12.1. Recursos humanos

Se solicitó apoyo al personal del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría para la búsqueda de los expedientes clínicos físicos. Se contó con el apoyo del laboratorio de Microbiología molecular para facilitar los resultados de las pruebas de sensibilidad. La revisión de expedientes tanto en su formato físico como electrónico y el llenado de la base de datos se realizaron por la autora de esta tesis. Para el análisis estadístico se contó con el apoyo del tutor metodológico.

12.2. Recursos materiales

Para la realización de la base de datos y análisis estadístico, se utilizó una computadora del Instituto Nacional de Pediatría con acceso al sistema de expedientes electrónicos.

13. MÉTODOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

13.1. Métodos

Para llevar a cabo el presente estudio, se realizó una revisión de expedientes tanto física como electrónica de cada caso y se completó una base de datos que documentó las múltiples variables expuestas previamente. Los datos demográficos a considerar fueron edad, sexo, enfermedad de base, estado de hospitalización y en el caso de pacientes hospitalizados, servicio de hospitalización. De los datos clínicos y de laboratorio se registraron: foco infeccioso, estado de salud al diagnóstico, estancia en áreas críticas, desenlace clínico y resultado de la citometría hemática el día de la toma de hemocultivo. Se anotó el tratamiento antibiótico empírico utilizado, uso de antibióticos en los últimos 30 días y aislamientos microbiológicos en los últimos seis meses. Respecto a los datos microbiológicos se registraron: microorganismo(s) aislado(s) de los cultivos, sitio de toma de muestra para cada cultivo, antibiograma de cada patógeno aislado.

13.2. Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS v.21 con el cual se realizó el análisis de los datos recabados. La evaluación estadística se llevó a cabo de manera descriptiva mediante un análisis univariado con frecuencias para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se calculó como medida de asociación la razón de momios con intervalos de confianza 95% para definir los factores de riesgo asociados a mortalidad. Se determinó la significancia estadística mediante prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher según la distribución de datos. El valor significativo de p se estableció en <0.05 de dos colas. Finalmente, los resultados se resumieron de manera gráfica.

14. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se encuentra aprobado por el Comité de Investigación con el número institucional 2021/005 dentro del contexto de aprobación del protocolo "Mecanismos cromosómicos y plasmídicos asociados a la resistencia a colistina en vacilos Gram negativos no susceptibles a carbapenémicos". De acuerdo con los principios éticos establecidos que rigen la investigación clínica en humanos, este estudio no compromete la seguridad de los sujetos ni atenta en ningún momento contra el principio de confidencialidad. El comité de ética del Instituto Nacional de Pediatría no consideró necesario el llenado de un consentimiento informado para el presente trabajo.

15. RESULTADOS

15.1. Características basales

Durante el periodo de estudio del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020, se identificaron 73 aislamientos de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (ERC). Se excluyeron y/o eliminaron 24 casos según los criterios de selección, quedando para estudiarse un total de 49 casos (Figura 2).

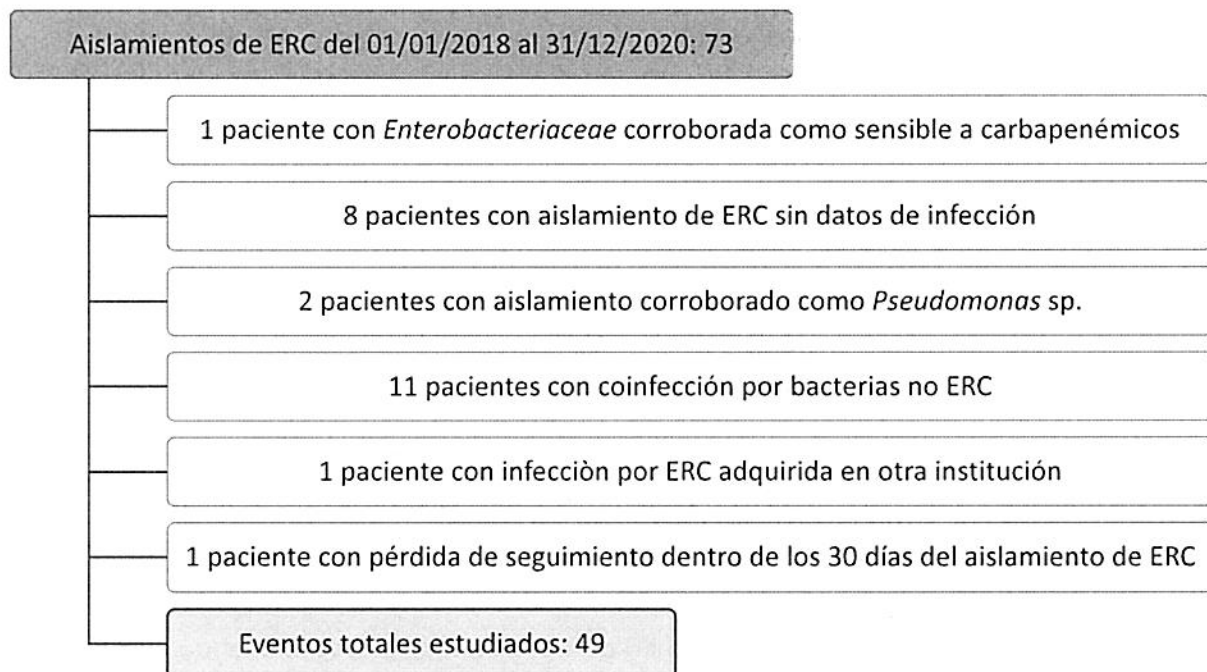


Figura 2. Flujograma de selección de expedientes.

El 59.2% de pacientes (n=29) fueron de sexo femenino. La mediana de edad al momento del evento infeccioso fue de 8.4 años (1 mes a 16.6). Los pacientes tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 44.5 días (7-213). En cuanto a las enfermedades de base de los pacientes, la más frecuente corresponde a las neoplasias hematológicas (n=12, 24.4%), seguidas de los tumores de órgano sólido (n=7, 14.3%).

Por otro lado, los principales servicios de hospitalización de los pacientes al momento del diagnóstico por una ERC fueron en orden de frecuencia: la unidad de terapia intensiva pediátrica (n=13, 26.5%), infectología (n=8, 16.3%) y cirugía (n=5, 10.2%) (Tabla 1).

A cuatro pacientes (8.2%) no se les realizó toma de biometría hemática el día del cultivo positivo para ERC de tal manera que para las variables leucocitos, neutrófilos y plaquetas se imputaron los datos perdidos por la mediana de cada una de ellas (6.7 células/mL, 3.9 células/mL y 106,000 células/mL, respectivamente). Para la variable hemoglobina, se observó una distribución normal por lo que los datos perdidos se imputaron por la media (8.7 g/dL). La distribución de dichas variables se presenta en la Tabla 1. Al diagnóstico de la infección por una ERC, el 24.5% (n=12) de pacientes presentó leucocitosis, el 32.7% (n=16) neutropenia y el 61.2% (n=30) trombocitopenia.

Respecto a los desenlaces, 17 pacientes (34.7%) fallecieron debido a la infección por el aislamiento de ERC en estudio, 5 pacientes (10.2%) fallecieron por otra causa y 27 pacientes tuvieron curación clínica (55.1%) (Tabla 1). Un paciente (n=1) antes de contar con el aislamiento microbiológico y 8.2% (n=4) de los pacientes fallecieron antes de tener el antibiograma. El 91.8% (n=45) de las infecciones fue asociado a los cuidados de la salud.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

	n=49 (100%)
Sexo, n(%)	
Hombre	20 (40.8)
Mujer	29 (59.2)
Edad (años)	8.4 (0.1-16.6)
Estancia hospitalaria (días)	44.5 (7-213)
Traslado interhospitalario	2 (4.1)
Servicio de hospitalización, n(%)	
Unidad de terapia intensiva pediátrica (AC)	13 (26.5)
Infectología	8 (16.3)
Cirugía	5 (10.2)
Oncología	4 (8.2)
Hematología	4 (8.2)
Nefrología	3 (6.1)
Hospitalización de urgencias (AC)	3 (6.1)
Neurología	2 (4.2)
Unidad de TCPH	1 (2.0)
Neonatología	1 (2.0)
Gastroenterología	1 (2.0)
UCICV (AC)	1 (2.0)
Medicina interna	1 (2.0)
Inmunología	1 (2.0)
Urgencias	1 (2.0)
Citometría hemática	
Leucocitos (células/mL)	6.7 (0-44.7)
Neutrófilos (células/mL)	3.9 (0-30.4)
Plaquetas (células/mL)	106,000 (4,000-1,053,000)
Hemoglobina (g/dL)	9.5 ± 2.3*
Desenlace, n (%)	
Curación clínica y microbiológica	24 (29.0)
Curación clínica sin erradicación microbiológica	3 (6.2)
Muerte	22 (44.9)
<i>Secundaria a la infección</i>	17 (34.7)
<i>Por otra causa</i>	5 (10.2)

Los datos se muestran como n (%) para las variables cualitativas y como mediana (mínimo-máximo) para las cuantitativas. *La variable hemoglobina presentó una distribución normal por lo que se reporta como media (desviación estándar). AC: área crítica. TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. UCICV: unidad de cuidados intensivos cardiovasculares.

15.2. Aislamientos microbiológicos

La distribución por género y especie de las ERC aisladas se muestra en el Gráfico 1.

Del total de aislamientos, 32 (65.3%) fueron sometidos a búsqueda de producción de carbapenemasas mediante pruebas de hidrólisis de imipenem y posteriormente reacción en cadena de la polimerasa para detección de genes codificantes para carbapenemasas. Un total de 22 aislamientos (68.8%) fueron identificados como productores de carbapenemasas; en uno no se identificó la carbapenemasa codificada. La distribución de enzimas se muestra en el Gráfico 2. No se identificó ninguna carbapenemasa de tipo IMP ni GES.

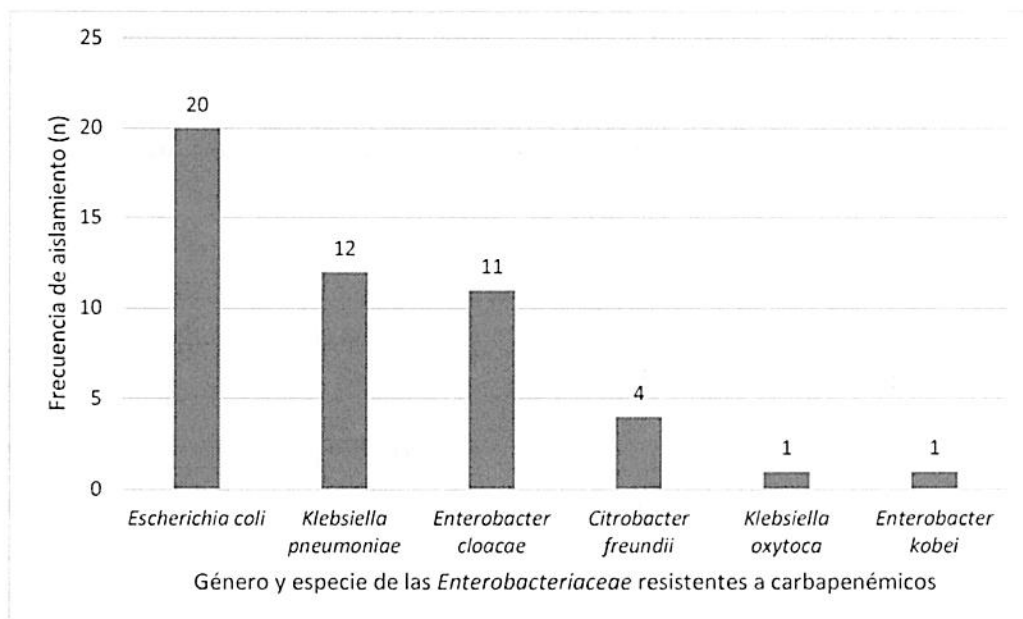
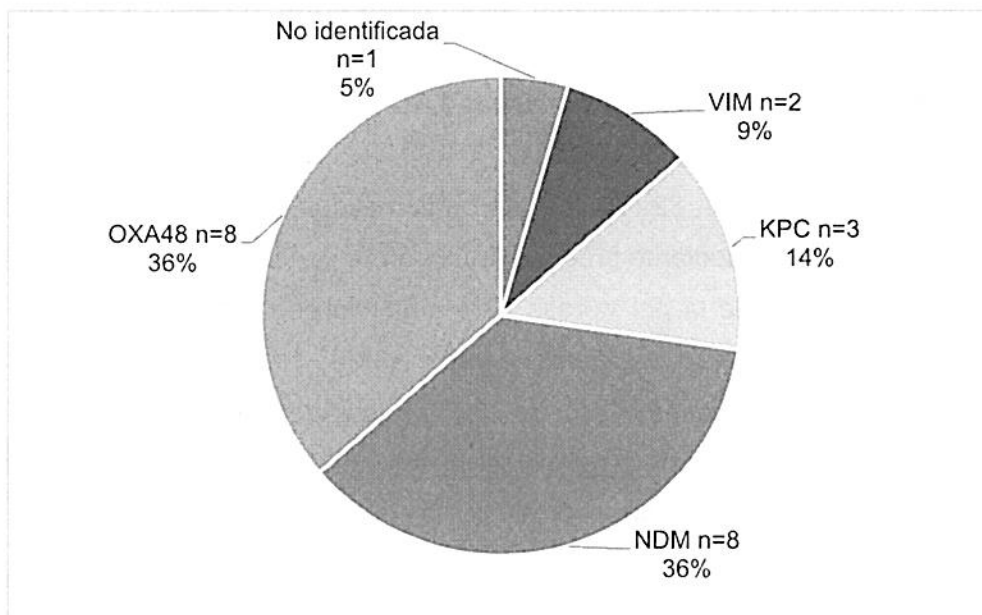


Gráfico 1. Distribución de las ERC aisladas



KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase; OXA-48: oxacilinas 48

Gráfico 2. Distribución de las carbapenemasas detectadas (n=22)

15.3. Factores de riesgo para mortalidad

En las tablas que no muestran razones de momios (OR) se anotan los factores no comparables debido a la ausencia de pacientes en alguno de los rubros necesarios para calcular dicha medida de asociación.

- Antecedentes personales patológicos

Dentro de los factores clínicos, ninguna enfermedad de base se asoció significativamente con mortalidad (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mortalidad: enfermedad de base

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Tumor sólido	1 (5.9)	6 (18.8)	0.27	0.03 - 2.46	0.397
Leucemia linfoma	7 (41.2)	5 (15.6)	3.78	0.97 - 14.70	0.048*
Error innato de la inmunidad	1 (5.9)	2 (6.3)	0.94	0.08 - 11.15	1
Malformación gastrointestinal	2 (11.8)	2 (6.3)	2.00	0.26 - 15.62	0.602
Síndrome de Down	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 - 33.05	1
TCPH	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 - 33.05	1
Ninguna	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 - 33.05	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi². TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a mortalidad: enfermedad de base (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	p
Nefropatía	0 (0)	4 (12.5)	0.284
Degenerativa SNC	0 (0)	5 (15.6)	0.149
Hematológico no neoplásico	2 (11.8)	0 (0)	0.116
Cardiopatía congénita	0 (0)	1 (3.1)	1
Autoinmune	0 (0)	1 (3.1)	1
Obesidad	0 (0)	1 (3.1)	1
Prematurez	0 (0)	1 (3.1)	1
Hepatopatía	0 (0)	1 (3.1)	1
Histiocitosis	1 (5.9)	0 (0)	0.347

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

Con respecto a los otros antecedentes personales patológicos, el uso de inmunosupresores en los 30 días previos al aislamiento de la ERC se asoció a mortalidad (OR 7.5; IC95% 1.47-38.28, p=0.01) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a mortalidad: antecedentes personales patológicos

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)		IC 95%	
Cirugía en el año previo	9 (52.9)	19 (59.3)	0.77	0.23 – 2.52	0.67*
Catéter venoso central 30 días previos	14 (82.4)	27 (84.4)	0.86	0.18 – 4.16	1
Ventilación mecánica invasiva 30 días previos	11 (64.7)	20 (62.5)	1.10	0.32 – 3.75	0.88*
Inmunosupresores 30 días previos	15 (88.2)	16 (50)	7.50	1.47 – 38.28	0.01

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

Ningún aislamiento de microorganismos en los seis meses previos se asoció de manera estadísticamente significativa con mortalidad (Tabla 5).

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a mortalidad: aislamientos de los seis meses previos

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)		IC 95%	
Bacilo Gram negativo no fermentador de lactosa	1 (5.9)	2 (6.3)	0.94	0.08 – 11.15	1
<i>Enterobacteriaceae</i> sensibles	4 (23.5)	1 (3.1)	9.54	0.91 – 93.72	0.043
<i>Enterobacteriaceae</i> BLEE	1 (5.9)	3 (9.4)	0.60	0.06 – 6.30	1
<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos	1 (5.9)	6 (18.8)	0.27	0.03 – 2.46	0.40

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher. BLEE: productora de beta-lactamasas de espectro extendido.

El 91.8% (n=45) de pacientes recibieron antibióticos dentro de los 30 días previos al aislamiento de la ERC. Los más frecuentemente utilizados fueron tratamientos para bacterias Gram positivas donde se englobaron clindamicina, vancomicina, teicoplanina y linezolid, indicadas en 57.1% de los pacientes (n=28) seguidas de las

cefalosporinas de tercera generación (n=23, 46.9%) y cefalosporinas de cuarta generación (n=15, 30.6%). (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento previo

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Cualquier antibiótico	16 (94.1)	1 (3.1)	1.66	0.16 – 17.25	1
Aminopenicilina	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 – 33.05	1
Cefalosporina 1ª generación	3 (17.6)	5 (15.6)	1.16	0.24 – 5.56	1
Cefalosporina 3ª generación	7 (41.2)	16 (50)	0.70	0.21 – 2.30	0.56*
Cefalosporina 4ª generación	5 (29.4)	10 (31.3)	0.92	0.25 – 3.31	0.89*
Carbapenémico	6 (35.3)	10 (31.3)	1.20	0.35 – 4.17	0.77*
Aminoglucósido	2 (11.8)	2 (6.3)	2.00	0.26 – 15.62	0.60
Fluoroquinolonas	1 (5.9)	2 (6.3)	0.94	0.08 – 11.15	1
Trimetoprim-sulfametoxazol	6 (35.4)	4 (12.5)	3.82	0.90 – 16.19	0.08
Tratamiento Gram positivos**	13 (76.5)	15 (46.9)	3.68	0.99 – 13.77	0.07
Metronidazol	5 (29.4)	6 (18.8)	1.81	0.46 – 7.10	0.40*

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

** Incluye vancomicina, teicoplanina, clindamicina y linezolid.

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento previo (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	
Ureidopenicilina	3 (17.6)	0 (0)	0.037
Aminopenicilina + inhibidor de betalactamasas	0 (0)	1 (3.1)	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

En el gráfico 3 se resumen los resultados principales en cuanto a los antecedentes personales patológicos asociados a mortalidad.

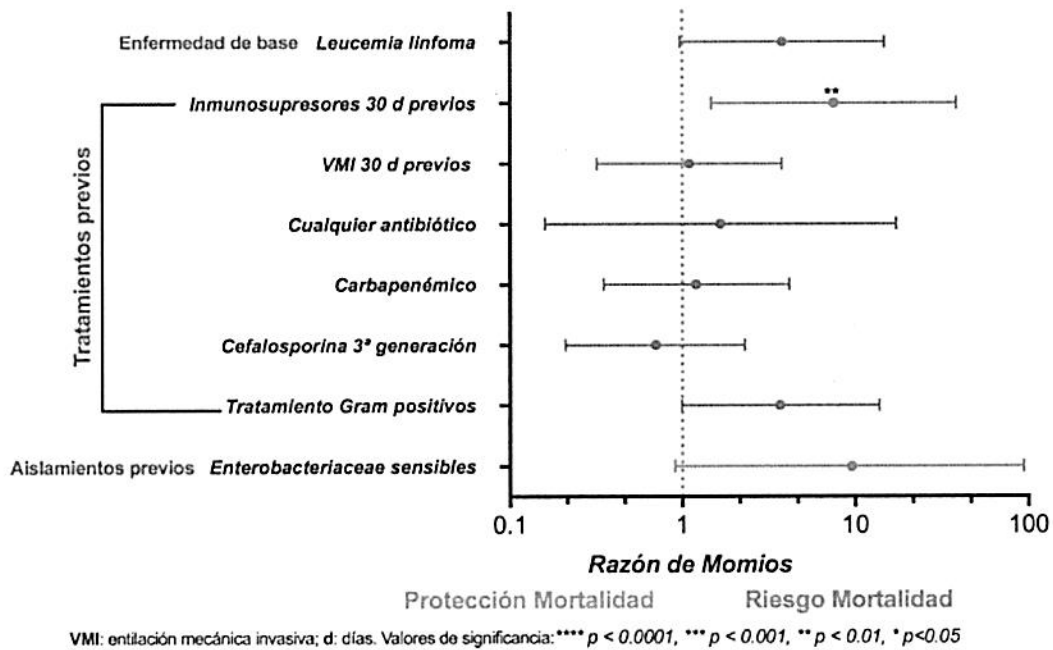


Gráfico 3. Asociación de antecedentes personales patológicos con mortalidad

- Estado clínico al diagnóstico

Del estado clínico al diagnóstico, tanto la presencia de choque séptico (OR=10.5; IC95% 1.87-59.04, $p=0.005$) como la indicación de ingreso a un área crítica (OR=14.32; IC95% 2.76-74.25, $p<0.0001$) se asociaron significativamente con mortalidad (Tabla 8).

Tabla 8. Factores de riesgo asociados a mortalidad: estado al diagnóstico

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Choque séptico	7 (41.2)	2 (6.3)	10.50	1.87 – 59.04	0.005
Ventilación mecánica invasiva	9 (52.9)	11 (34.4)	2.15	0.65 – 7.13	0.21*
Inotrópico o vasopresor	6 (35.5)	4 (12.5)	3.82	0.90 – 16.19	0.08
Ingreso a área crítica	15 (88.2)	11 (34.4)	14.32	2.76 – 74.25	<0.0001

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

Ningún diagnóstico nosológico se asoció con mortalidad; el más frecuente fue la neumonía asociada a la atención de la salud (n=11, 22.4%) seguida por la bacteriemia primaria o secundaria (n=10, 20.4%) y la infección de sitio quirúrgico (n=6, 12.2%) (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Factores de riesgo asociados a mortalidad: diagnóstico nosológico

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Pielonefritis	1 (5.9)	6 (18.8)	0.271	0.03 – 2.46	0.40
Bacteriemia primaria o secundaria	4 (23.5)	6 (18.8)	1.33	0.32 – 5.57	0.72
ITSAC	3 (17.6)	1 (3.1)	6.64	0.63 – 69.62	0.11
NAAS	4 (23.5)	7 (21.9)	1.10	0.27 – 4.54	1
Infección de sitio quirúrgico	1 (5.9)	5 (15.6)	0.34	0.04 – 3.15	0.65
Gastroenteritis infecciosa	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 – 33.05	1
Ventriculitis	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 – 33.05	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher. ITSAC: infección del torrente sanguíneo asociada a catéter. NAAS: neumonía asociada a la atención de la salud.

Tabla 10. Factores de riesgo asociados a mortalidad: diagnóstico nosológico (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	
Gangrena de Fournier	1 (5.9)	0 (0)	0.35
Infección de vías urinarias asociada a sonda	0 (0)	1 (3.1)	1
Colitis neutropénica	0 (0)	2 (6.3)	0.54
Fascitis necrosante	0 (0)	1 (3.1)	1
Absceso perianal	1 (5.9)	0 (0)	0.35
Peritonitis secundaria	0 (0)	1 (3.1)	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

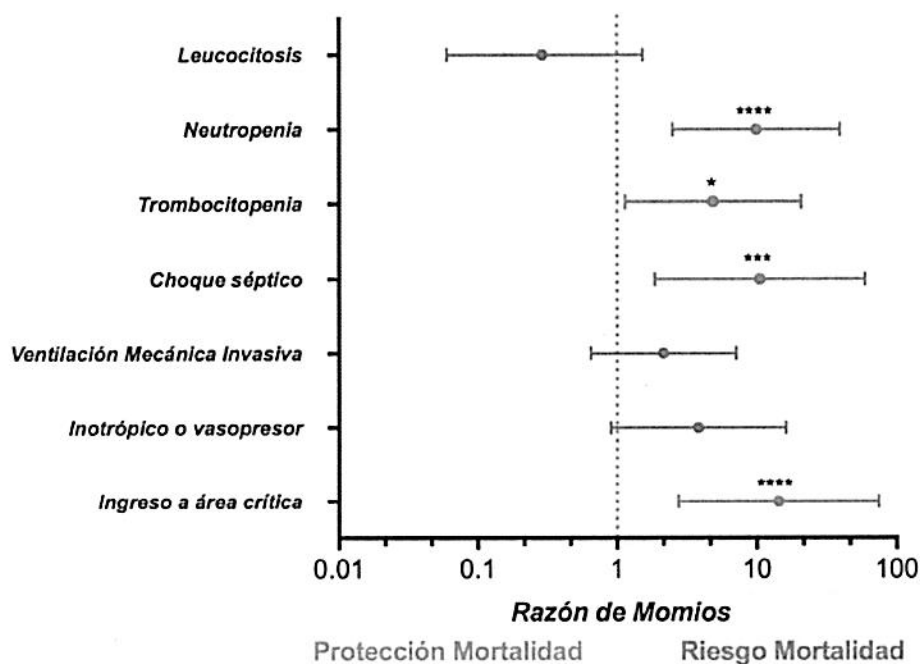
En cuanto a los parámetros de la citometría hemática, la presencia de neutropenia y trombocitopenia al diagnóstico de la infección se asocian con mortalidad (Tabla 11).

Tabla 11. Factores de riesgo asociados a mortalidad: citometría hemática al diagnóstico

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Leucocitosis	2 (11.8)	10 (31.3)	0.29	0.06 - 1.53	0.175
Neutropenia	11 (64.7)	5 (15.6)	9.90	2.50 - 39.29	<0.0001*
Trombocitopenia	14 (82.4)	16 (50.0)	4.67	1.12 - 19.43	0.034

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

En el gráfico 4 se resumen los resultados principales en cuanto al estado clínico al diagnóstico asociados a mortalidad.



Valores de significancia: **** p < 0.0001, *** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05

Gráfico 4. Asociación de características del estado clínico al diagnóstico con mortalidad

- Tratamiento antibiótico empírico

En cuanto al tratamiento, ningún antibiótico empírico mostró ser un factor de riesgo asociado con mortalidad (Tablas 12 y 13).

Tabla 12. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento empírico

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Carbapenémico	13 (76.5)	19 (59.3)	2.22	0.59 – 8.56	0.35
Cefalosporina de 3ª generación	2 (11.8)	8 (25.0)	0.4	0.08 – 2.14	0.46
Cefalosporina de 4ª generación	2 (11.8)	4 (12.5)	0.93	0.15 – 5.70	1
Aminoglucósido	4 (23.5)	2 (6.3)	4.61	0.75 – 28.43	0.16
Tratamiento Gram positivos**	8 (47.1)	15 (46.9)	1.01	0.31 – 3.27	0.99*
Metronidazol	4 (23.5)	2 (6.3)	4.61	0.75 – 28.43	0.16
Fluconazol	1 (5.9)	1 (3.1)	1.94	0.11 – 33.05	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

** Incluye vancomicina, teicoplanina, clindamicina y linezolid.

Tabla 13. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento empírico (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		P
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	
Cefalosporina de 1ª generación	0 (0)	1 (3.1)	1
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 (3.1)	0 (0)	0.35
Ureidopenicilina	1 (3.1)	0 (0)	0.35
Fluoroquinolona	1 (3.1)	0 (0)	0.35
Caspofungina	2 (11.8)	0 (0)	0.12

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

○ Factores microbiológicos

Al analizar los antibiogramas, la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (OR=14.12; IC95% 1.67-119.54, p=0.004) y a ciprofloxacino (OR=4.58; IC95% 1.28-16.36, p=0.02) se asociaron con la mortalidad. (Tablas 14 y 15). Todos los pacientes que murieron a causa de la infección tenían aislamientos de ERC resistentes a piperacilina/tazobactam. Cabe destacar que la resistencia a colistina se estudió en 34 de los 49 pacientes y a tigeciclina en 47 de ellos por lo que para ambos antibióticos el análisis se realizó para los respectivos tamaños de muestra.

Tabla 14. Factores de riesgo asociados a mortalidad: resistencia a antibióticos

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Cefalosporina de 3ª generación	14 (82.4)	27 (84.4)	0.86	0.18 – 4.16	1
Cefalosporina de 4ª generación	14 (82.4)	17 (53.1)	4.12	0.99 – 17.16	0.63
Amikacina	3 (17.6)	3 (9.4)	2.07	0.37 – 11.60	0.41
Gentamicina	7 (41.2)	6 (18.8)	3.03	0.82 – 11.26	0.09*
Ciprofloxacino	12 (70.6)	11 (34.4)	4.58	1.28 – 16.36	0.02*
Trimetoprim-sulfametoxazol	16 (94.1)	17(53.1)	14.12	1.67 – 119.54	0.004
Ertapenem	16 (94.1)	29 (90.6)	1.66	0.16 – 17.25	1
Meropenem	11 (64.7)	12 (37.5)	3.06	0.90 – 10.41	0.07*
Imipenem	15 (88.2)	19 (59.3)	5.13	1.00 – 26.33	0.052

Factores de riesgo	Defunción n=11 (32.4)	No defunción n=23 (67.6)	OR	IC 95%	p
Colistina	2 (18.2)	4 (17.4)	1.06	0.16 – 6.87	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

Tabla 15. Factores de riesgo asociados a mortalidad: resistencia a antibióticos (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	
Piperacilina-tazobactam	17 (100)	28(87.5)	0.28
Factores de riesgo	Defunción n=16 (34.0)	No defunción n=31 (66.0)	P
Tigeciclina	1 (6.3)	0 (0)	0.34

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.

Como se mencionó, a 32 aislamientos se les realizó búsqueda de producción de carbapenemasas, de las 22 ERC productoras de carbapenemasas, ninguna carbapenemasa en específico se asoció a mortalidad. (Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Factores de riesgo asociados a mortalidad: carbapenemasas

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=10 (47.6)	No defunción n=11 (52.4)			
KPC	2 (20.0)	1 (9.1)	2.50	0.19 – 32.80	0.58
NDM	4 (40.0)	4 (36.4)	1.17	0.20 – 6.81	1
OXA-48	4 (40.0)	4 (36.4)	1.17	0.20 – 6.81	1

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi². KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA-48: oxacilinasas 48

Tabla 17. Factores de riesgo asociados a mortalidad: carbapenemasas (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		
	Defunción n=10 (47.6)	No defunción n=11 (52.4)	P
VIM	0 (0)	2 (18.2)	0.48

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher. VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase.

En el gráfico 5 se resumen los resultados de asociación entre resistencia a antibióticos y mortalidad.

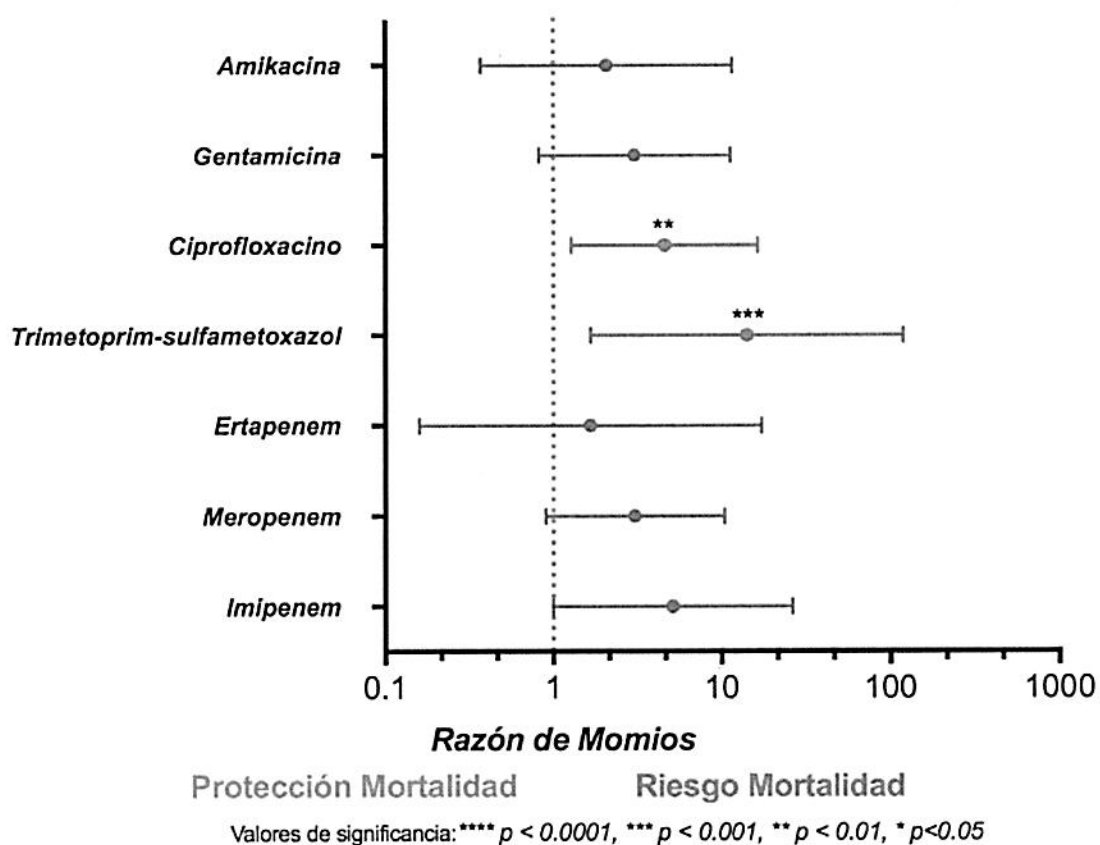


Gráfico 5. Asociación de resistencia a antibióticos con mortalidad

- Antibioticoterapia definitiva

Sobre la antibioticoterapia definitiva, tanto el trimetoprim-sulfametoxazol como las fluoroquinolonas representaron factores de riesgo para mortalidad.

El uso de una posología específica para microorganismos multidrogosresistentes (como el aumento de dosis y la administración en infusión continua) al analizarla fue factor de riesgo para mortalidad (OR=3.85; IC95% 1.05-14.16, p=0.037), sin embargo, al analizar estratificadamente por el factor confusor de entrar al área crítica ésta pierde significancia (OR=1.4; IC95% 0.35-7.5, p=1). (Tablas 18 y 19.)

Tabla 18. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento definitivo

Factores de riesgo	Frecuencia		OR	OR IC 95%	p
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)			
Meropenem	10 (58.8)	20 (62.5)	0.86	0.26 – 2.85	0.80*
Amikacina	7 (41.2)	7 (21.9)	2.50	0.70 – 8.98	0.16*
Colistina	4 (23.5)	3 (9.4)	2.97	0.58 – 15.24	0.22
Piperacilina-tazobactam	4 (23.5)	1 (3.1)	9.54	0.97 – 93.72	0.043
Trimetoprim-sulfametoxazol	6 (35.3)	2 (6.3)	8.18	1.43 – 46.76	0.015
Fluoroquinolonas	6 (35.3)	1 (3.1)	16.91	1.83 – 156.62	0.005
Posología para MDR	8 (47.1)	6 (18.8)	3.85	1.05 – 14.16	0.037*
Cambio en el tratamiento empírico	14 (82.4)	24 (75.0)	1.56	0.35 – 6.84	0.73
Tratamiento disponible administrado	4 (23.5)	3 (9.4)	2.97	0.58 – 15.24	0.22*

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher, *análisis estadístico Chi².

Tabla 19. Factores de riesgo asociados a mortalidad: tratamiento definitivo (factores no comparables por estar ausentes en alguno de los grupos)

Factores de riesgo	Frecuencia n (%)		P
	Defunción n=17 (34.7)	No defunción n=32 (65.3)	
Gentamicina intraperitoneal	0 (0)	1 (3.1)	1
Fosfonato	0 (0)	4 (12.5)	0.28
Ertapenem	0 (0)	5 (15.6)	0.15
Cefalosporina de 4ª generación	0 (0)	1 (3.1)	1
Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher.			

En el gráfico 6 se resumen los resultados de asociación entre el tratamiento definitivo y mortalidad.

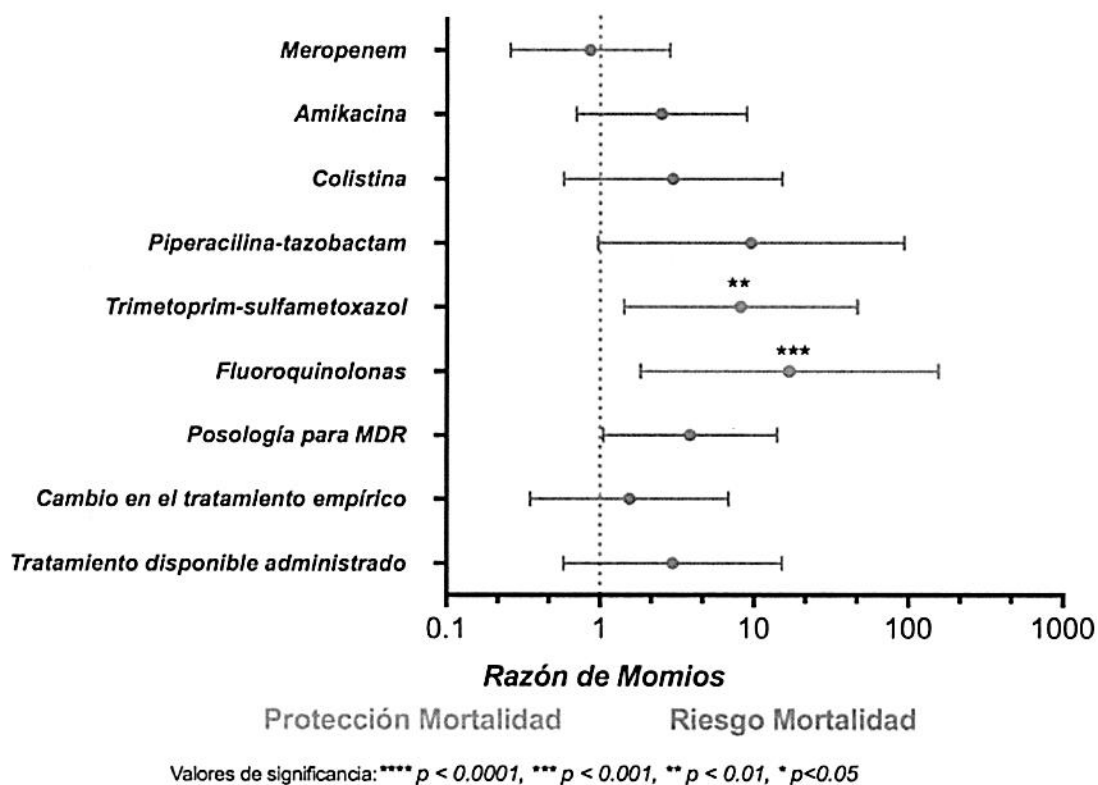


Gráfico 6. Asociación del tratamiento definitivo con mortalidad

16. DISCUSIÓN

Reportamos la cohorte más grande de infecciones por ERC en la que se asocian factores de riesgo para mortalidad en pacientes pediátricos de América latina. Se distingue de otras cohortes publicadas a nivel mundial debido a que en su mayoría, estas últimas incluyen únicamente pacientes con bacteriemia por ERC. (68, 73)

16.1. Características basales

La población estudiada en el presente trabajo se compuso por mujeres en el 59.2%, similar al 54.9% reportado en la cohorte de Haytoğlu et al, estudio en el que se analizaron 62 pacientes con distintas infecciones por ERC. A diferencia de esta última, donde la mediana de edad fue de 29 días (4 días a 2.7 años), en nuestra población la mediana se encontró en el grupo etario escolar, con 8.4 años (1 mes a 16.6 años) (75). Las enfermedades de base de los pacientes con infecciones por ERC son en su mayoría caracterizadas por ameritar hospitalizaciones prolongadas. En efecto, la mediana de estancia hospitalaria en este reporte fue de 44.5 días (7-213 días); Haytoğlu et al. reportaron una mediana de 26 días (12-42.5 días) (75)

Con respecto a la enfermedad de base más frecuente, en la serie turca antes mencionada (75), los principales diagnósticos fueron enfermedades cardiacas (27.4%) seguidas de padecimientos oncológicos (22.5%). En nuestra población, 28.3% de pacientes presentaba alguna neoplasia ya sea hematológica o de órgano sólido y únicamente un paciente (3.1%) contaba con una cardiopatía congénita. Esta diferencia se debe posiblemente a que nuestro centro no es un hospital de referencia cardiológica y explica presuntamente la discrepancia en la mediana de edad de ambas series debido a que las cardiopatías congénitas se diagnostican con mayor frecuencia en la etapa de lactancia. En cuanto a los servicios de hospitalización, de la misma manera que en el estudio de Haytoğlu et al., el primer lugar lo ocupó la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Dentro de los otros antecedentes personales patológicos, 57.1% (n=28) habían sido sometidos a cirugía en el año previo al aislamiento de ERC, 83.7% (n=41) tuvieron un catéter venoso central en los 30 días previos y 63.3% (n=31) tuvieron ventilación mecánica invasiva en los 30 días previos. Estos hallazgos son similares a los anotados por Haytoğlu et al (75).

El diagnóstico infeccioso más frecuente fue la neumonía asociada a la atención de la salud en 22.4% (n=11) al igual que lo reportado por Haytoğlu et al. y Nabarro et al. (68, 75), probablemente en relación con que en nuestro estudio, 31 pacientes (63.3%) tuvieron el antecedente de ventilación mecánica en los 30 días previos.

Otras cohortes de pacientes con infecciones por diferentes ERC no reportan los datos de la citometría hemática al diagnóstico. Menekşe et al., describieron la mediana de leucocitos (14,227 células/mL) y de plaquetas (227,520 células/mL), sin embargo analizaron únicamente a pacientes adultos con aislamientos de *K. pneumoniae*. En este proyecto la mediana de leucocitos fue de 6,700 células/mL y de plaquetas de 106,000 células/mL; los valores relativamente bajos de ambas cifras se explican por el predominio de enfermedades hemato-oncológicas en la población estudiada.

La contribución de las infecciones de adquisición comunitaria no se reporta en otros estudios similares al nuestro, donde éstas representaron el 91.8%.

16.2. Mortalidad

La mortalidad descrita por otros autores desde el 2016 es de 24.7 a 52% en bacteriemia por ERC (68, 72) y se mantiene en ese rango (45%) en el estudio de Haytoğlu et al., donde se incluyeron otros diagnósticos infecciosos. De esta manera, la mortalidad secundaria al evento infeccioso que reportamos en la presente serie se encuentra dentro de los valores encontrados mundialmente. Únicamente 8.2% de los pacientes fallecieron antes de contar con el reporte del antibiograma, en

contraste con el 34% de pacientes en esta situación reportados por Nabarro et al. (68).

16.3. Aislamientos microbiológicos

En este trabajo, la ERC más frecuentemente aislada fue *E. coli*. A nivel mundial los resultados son variables; existen reportes con predominio ya sea de *E. coli*, *K. pneumoniae* o *E. cloacae* (16, 35) en relación con la microbiota hospitalaria local en cada centro. En aquellas ERC productoras de carbapenemasas, en nuestro estudio se encontró un predominio de NDM y OXA-48, concordantes con la observación por el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY de un incremento más rápido en la prevalancia de las metalo- β -lactamasas (16). De la misma forma, Nabarro et al. reportaron una mayor proporción de NDM (68).

16.4. Factores de riesgo para mortalidad

- Antecedentes personales patológicos

En los estudios de cohorte previamente publicados sobre bacteriemias por ERC en adultos, ninguna enfermedad de base se ha relacionado con mortalidad, como ocurrió en nuestra población. Sin embargo, destaca que la presencia de una neoplasia hematológica (leucemia o linfoma) muestra una tendencia estadística hacia la asociación con mortalidad, por lo que habrá de tenerse en cuenta para futuros estudios con tamaños de muestra mayores y de metodología prospectiva.

No se encontraron estudios donde se analicen los aislamientos microbiológicos previos. Si bien en nuestro estudio ningún grupo bacteriano (bacilos Gram negativos no fermentados de lactosa, Enterobacteriaceae sensibles, productoras de BLEE o ERC) se asoció de manera estadísticamente significativa con mortalidad, el antecedente de un cultivo positivo (en los seis meses previos) para una Enterobacteriaceae sensible mostró un OR de 9.54 (IC95%: 0.91-93.72), hallazgo

que podría tener significancia en la clínica por el riesgo de presión selectiva con el uso de antibióticos.

De manera similar al estudio de Haytoğlu et al., más del 90% de nuestros pacientes habían recibido antibioticoterapia previa a la toma de cultivo positivo para ERC, en particular con espectro contra bacilos Gram negativos.

- Estado clínico al diagnóstico

Algunos autores han reportado que en las infecciones por ERC en adultos, la mortalidad en bacteriemia es mayor que la de otras entidades nosológicas (72% vs 22%) (42). Dicho hallazgo no se replicó en nuestra serie, donde ninguno de los diagnósticos infecciosos se asoció con riesgo de mortalidad.

Nabarro et al. reportaron que en bacteriemias por ERC, al momento del diagnóstico el 44% de los pacientes se encontraba con neutropenia, el 38% en una unidad de terapia intensiva, el 24% con ventilación mecánica invasiva y también el 24% con apoyo inotrópico o vasopresor. En el trabajo aquí presentado, estos datos se encontraron en 33%, 53%, 41% y 20%, respectivamente, donde la neutropenia, ingreso a área crítica y apoyo inotrópico/vasopresor resultaron estadísticamente significativos en su asociación con mortalidad. Similarmente a lo descrito por otros investigadores (73,74), la trombocitopenia también se asoció significativamente con mortalidad.

- Tratamiento empírico

A diferencia de lo previamente reportado por Ara-Montojo et al., ningún tratamiento empírico incluyendo los inadecuados, se asoció con mortalidad. Llama la atención este hallazgo debido a que la terapia antibiótica con un espectro contra el agente causal, en este caso las ERC, es indiscutiblemente uno de los factores que influyen en el pronóstico de cualquier infección. Cabe la posibilidad que el tiempo entre el

tratamiento empírico y el definitivo haya sido lo suficientemente corto para impedir un incremento de la mortalidad en los pacientes con tratamientos inicialmente inadecuados. Sin embargo, este lapso de tiempo no se analizó, lo que lo convierte en una limitación del estudio.

- Factores microbiológicos

En cuanto a los antibiogramas, Menekşe et al. han mostrado la asociación entre la resistencia a carbapenémico y la mortalidad. En nuestro estudio, la resistencia a carbapenémicos no se relacionó con mortalidad, sin embargo no se realizó un análisis estratificado según las concentraciones inhibitorias mínimas. En cambio, la resistencia a ciprofloxacino y a trimetoprim-sulfametoxazol mostraron asociación con mortalidad. Cabe mencionar en este apartado, que el tratamiento definitivo con cualquiera de los dos antibióticos previamente mencionados se asoció de manera estadísticamente significativa con mortalidad, hallazgo relevante debido a que ambos antibióticos se han considerado parte del arsenal disponible en nuestro medio para tratar las ERC.

No se ha establecido hasta este momento una asociación entre el tipo de carbapenemasa producida y la mortalidad en infecciones por ERC en pediatría. En nuestra población, ninguna de las enzimas se asoció con el riesgo de mortalidad.

- Tratamiento definitivo

Nabarro et al reportaron que el 63% de sus pacientes recibió al menos dos antibióticos efectivos contra el aislamiento. Dicho análisis no se realizó en nuestro estudio, sin embargo, el tratamiento ideal disponible se administró en 14.3% de los pacientes; para estos pacientes la colistina era la mejor antibioticoterapia al alcance en nuestro medio.

16.5. Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio corresponde a su naturaleza retrospectiva a partir de la cual la recolección de la información se limitó a la revisión de expedientes clínicos. De esta manera, no se pudo realizar el análisis completo de la distribución de carbapenemasas al no contar con PCR para todos los aislamientos de ERC. Igualmente, un mayor número de muestra permitiría estratificar a los pacientes por diagnóstico nosológico y así incrementar la validez externa para cada uno de ellos.

Los resultados del presente trabajo denotan la urgencia de una mayor disponibilidad de antibióticos dirigidos a las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. A la vez, se debe insistir en la relevancia del diagnóstico microbiológico temprano como de la terapéutica multidisciplinaria, con el fin de prevenir muertes prematuras en los pacientes que presentan factores de riesgo asociados a mortalidad. Es crucial actualizar los conocimientos sobre la epidemiología local para establecer los mejores tratamientos empíricos sin dejar de lado la individualización de la antibioticoterapia en cuanto se cuente con un aislamiento y antibiograma. En consecuencia, es imprescindible difundir los resultados de estudios como el presente en espera de una mayor aprobación de antibióticos en pediatría toda vez que nos mantenemos conscientes de las limitantes de la terapia farmacológica.

Efectivamente, ante la creciente limitación antibiótica resultante de la multidrogorresistencia y considerando que la mayoría de infecciones por ERC son asociadas a la atención de la salud, parece evidente que una de las principales herramientas es la prevención. Tanto la implementación como la evaluación continua de los paquetes multifacéticos de prevención que incluyen, dentro de muchas otras acciones, la detección oportuna, el uso racional de antibióticos y las precauciones para evitar la transmisión horizontal, son un pilar fundamental de la solución al problema de las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

17. CONCLUSIONES

Dentro de los factores de riesgo clínicos, en particular de los antecedentes personales patológicos, el uso de inmunosupresores dentro de los 30 días previos al diagnóstico se asoció con mortalidad. Respecto al estado clínico al diagnóstico, tanto la neutropenia como trombocitopenia así como el estado de choque séptico, ingreso a un área crítica y apoyo inotrópico o vasopresor fueron factores de riesgo para mortalidad. Los factores microbiológicos asociados a mortalidad fueron la resistencia a ciprofloxacino o a trimetoprim-sulfametoxazol. Por último, la inclusión dentro de la antibioticoterapia definitiva de ciprofloxacino o trimetoprim-sulfametoxazol representó un factor de riesgo para mortalidad. El aislamiento de una ERC en torrente sanguíneo, el tratamiento empírico con una cefalosporina y la resistencia a amikacina no fueron factores de riesgo asociados con mortalidad. Estos resultados se encontraron en una población de 0 a 17 años, caracterizada por 59.2% de mujeres, con promedio de edad de 8.4 años, cuyo principal diagnóstico infeccioso por una ERC fue la neumonía asociada a los cuidados de la salud. La mortalidad asociada a las infecciones por ERC fue de 34.7%. La especie de ERC más frecuente fue *Escherichia coli* y las principales carbapenemasas detectadas fueron NDM y OXA-48. Resulta crucial reconocer dichos factores de riesgo para establecer la mejor ruta terapéutica para cada paciente, en espera de nuevos antibióticos para tratar las ERC a la vez que se mejora la implementación de la prevención de las mismas y de sus complicaciones.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Nelson GE, Greene MH. Enterobacteriaceae. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 2669–85.
2. Messika J, La Combe B, Ricard JD. Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment and ventilator-associated pneumonia prevention. *Ann Transl Med.* 2018;6(21):426.
3. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, et al. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis.* 2000;181:595–601.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
5. Shrivastava, S, Prateek S, Ramasamy, J. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society.* 2017;32.
6. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, et al. Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:53–64.
7. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:1102-11.
8. Chea N, Bulens SN, Kongphet-Tran T, et al. Improved phenotype-based definition for identifying carbapenemase producers among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1611–1616.6
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100, Pennsylvania, USA; 2020.
10. Suarez C, Kattán J, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a Carbapenems en *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter* y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. *Infectio* 2006;10(2): 85-93
11. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10):1791-8.

12. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(1): 1-4.
13. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica.. Washington, D.C.: OPS; 2011.
14. Pasteran F, Albornoz E. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. *J Antimicrob Chemother* 2012; 66(12): 2781-3.
15. Teo J, Ngan G, Balm M, et al. Molecular characterization of NDM-1 producing Enterobacteriaceae isolates in Singapore hospitals. *Western Pacific Surveillance and Response* 2012;3(1):19–25.
16. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Mar 15;6(Suppl 1):S23-S33.
17. Kotb S, Lyman M, Ismail G, et al. Epidemiology of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Egyptian intensive care units using National Healthcare-associated Infections Surveillance Data, 2011-2017. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;3:9:2.
18. Greek system for the surveillance of antimicrobial resistance. KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. *European Surveillance* 2009; 14: 19218.
19. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, Zaoutis T, Han JH.. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01440-17
20. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1430-5.

21. Naas T, Nordmann P, Vedel G, et al. Plasmid-mediated carbapenemhydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(10): 4423-4.
22. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(1): 333-4.
23. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7): 1178-80.
24. Villegas MV, Lolans K, del Rosario Olivera M, et al. First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 226-9. 76.
25. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, et al Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(8): 3026-9.
26. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(2): 763-5.
27. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1791-8.
28. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews* 2007; 20(3): 440-58.
29. Fukigai S, Alba J, Kimura S, et al. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(3): 306-10.
30. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(7): 695-6.
31. Daoud Z, Hobeika E, Choucair A, Rohban R. Isolation of the first metallo-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in Lebanon. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21(2): 123-6.

32. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1): 516-9.
33. Moulds N.M. TKS, Hanson N.D. IMP-27, a novel metallo-beta-lactamase (MBL) associated with a class II integron identified in an isolate of *Proteus mirabilis*. 51st Interscience Conference Antimicrobial Agents Chemotherapy. Chicago, IL.; 2011.
34. Rahman M, Shukla SK, Prasad KN, et al. Prevalence and molecular characterisation of New Delhi metallo- β -lactamases NDM-1, NDM-5, NDM-6 and NDM-7 in multidrug-resistant Enterobacteriaceae from India. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):30-7.
35. Kumarasamy KK, Tooleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 597-602
36. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, et al. High Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Gram-Negative Isolated Bacilli in Intensive Care Units at a Tertiary-Care Hospital in Yucatán Mexico. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):588.
37. Gutiérrez-Muñoz J., Ramírez-Corona A., Martínez-Bustamante M.E., et al. Estudio multicéntrico de resistencias bacterianas nosocomiales en México. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2017;30:68–75.
38. Aquino-Andrade A, Merida-Vieyra J, Arias de la Garza E, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):38.
39. Oliveros-Navarro A, Uribe N, Sierra P, et al. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio* 2015;19(2):60-6.
40. Richter SE, Miller L, Needleman J, et al. Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jan 23;6(3):ofz027.
41. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K.

- pneumoniae: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:943-50.
42. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:115-20.
 43. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate anti-microbial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1798-803.
 44. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:54-60.
 45. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1478.
 46. Luque S, Grau S, Berenguer N, et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):287–296.
 47. Medina J, Paciel D, Noceti O, et al. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Méd Urug* 2017; 33(3):195-206.
 48. Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of Colistin: A Review of Resistance, Toxicity, Pharmacodynamics, and Dosing. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(12): 1279–1291.
 49. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, et al. Adverse effects on sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970;72:857–68.
 50. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10(1):R27.
 51. Davies, J., & Davies, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2010. 74(3), 417–433.

52. Liu YY, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 161–168.
53. Aghapour Z, Gholizadeh P, Ganbarov K, et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance* 2019;12 965–975.
54. Zurfluh K, Tasara T, Poirel L, et al. Draft genome sequence of *Escherichia coli* S51, a chicken isolate harboring a chromosomally encoded mcr-1 gene. *Genome Announc.* 2016;4(4):e00796–00716.
55. Von Wintersdorff CJ, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology* 2016; 19: 173.
56. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):557–596.
57. Du H, et al. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 287–288.
58. Falgenhauer L, et al. Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 282–283.
59. Aykac K, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Akin MS, Cengiz AB, Bicakcigil A, Sancak B, Kara A, Ceyhan M. Current epidemiology of resistance among Gram-negative bacilli in paediatric patients in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Dec;11:140-144.
60. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Feb 19;7(1):36-45.
61. Ten health issues WHO will tackle this year. (2020). Revisado el 8 Diciembre 2020, [en línea: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>]

62. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0154092.
63. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1170-5.
64. Britt NS, Ritchie DJ, Kollef MH, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: Shifting burden of disease? *Am J Infect Control*. 2018 Oct;46(10):1092-1096.
65. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jan;23(1):48.e9-48.e16.
66. Vargas-Alzate CA, Higuera-Gutiérrez LF, López-López L, et al. High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an endemic region. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr;51(4):601-607.
67. Frattari A, Savini V, Polilli E, et al. Control of Gram-negative multi-drug resistant microorganisms in an Italian ICU: Rapid decline as a result of a multifaceted intervention, including conservative use of antibiotics. *Int J Infect Dis*. 2019 Jul;84:153-162.
68. Nabarro LEB, Shankar C, Pragasam AK, et al. Clinical and Bacterial Risk Factors for Mortality in Children With Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Bloodstream Infections in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jun;36(6):e161-e166.
69. Díaz A, Marín DC, Honeysberg MT, et al. Clinical characteristics of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in ill and colonized children in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015.
70. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55:852–859.
71. Cheng Chao LY-X, Zhang Zhi-Jie. Risk factors for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis in children. *Chin J Contemp Pediatr*. 2015;17:932–936.

72. Liu J, Wang H, Huang Z, Tao X, Li J, Hu Y, Dou Q, Zou M. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients. *J Infect Dev Ctries*. 2019 May 31;13(5):357-364.
73. Ara-Montojo MF, Escosa-García L, Alguacil-Guillén M, et al. Predictors of mortality and clinical characteristics among carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in Spanish children. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 1;76(1):220-225.
74. Menekşe Ş, Çağ Y, Işık ME, Şahin S, Haciseyitoğlu D, Can F, Ergonul O. The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infections due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:208-211.
75. Haytoğlu Z, Gündeşlioğlu ÖÖ, Yıldızdaş D, Kocabaş E, Alabaz D, Horoz ÖÖ. Carbapenem and colistin resistance in children with Enterobacteriaceae infections. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):778-786.

19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Dic 20	Ene – Feb 21	Mar 21	Abr – May 21	Jun 21	Jul 21	Ago 21
Búsqueda bibliográfica							
Antecedentes Planteamiento del problema							
Justificación Objetivos							
Material y métodos							
Plan de análisis							
Recolección de la información							
Procesamiento de la información							
Análisis de la información							
Redacción							
Presentación de tesis							