



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO

“Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021”

PRESENTA

ME. Lucero Obdulia González Romero. Residente de Infectología pediátrica.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

ME. José Ecil Santos Hernández. Infectólogo Pediatra

Guadalajara, Jalisco 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

Dicen que la mejor herencia que nos pueden dejar los padres son los estudios, sin embargo no creo que sea el único legado del cual yo particularmente me siento muy agradecida, mis padres me han permitido trazar mi camino y caminar con mis propios pies. Ellos son los pilares de mi vida, les dedico este trabajo de titulación. Gracias a mi madre Obdulia y a mi padre Javier Q.E.P.D.

A mis hermanos Itzel y Francisco por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mi una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas. Les estoy eternamente agradecida.

Por último, este trabajo no hubiera sido posible sin mis asesores de tesis el Dr. Santos y la Dra. Rosy quienes con paciencia encausaron mi trabajo con sus conocimientos.

¡Muchas gracias a todos!

ALUMNA

Dra. Lucero Obdulía González Romero

Residente de segundo año infectología pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991439810. DGP 10189773

Teléfono: 311 2856873

Correo electrónico: lucero.gonzalezromero@gmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. José Ecil Santos Hernández

MNF Infectólogo Pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 991443367 DGP: 10554896

Teléfono: 311 168 0909

Correo: ecil55@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Rosa Ortega Cortés

MNF Pediatra, Dra en Ciencias Médicas, Jefatura de enseñanza UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 9951873. DGP. 1623643

Teléfono: 3333991658

Correo: drarosyortegac@hotmail.com

ABREVIATURAS

UMAE CMNO: Unidad médica de alta especialidad Centro médico nacional de occidente

OMS: Organización mundial de la salud

AMP: Ampicillina

PIP: Piperacillina

TZP: Tazobactam

CF: Cefalotina

CXM: Cefuroxima

CTX: Cefotaxima

CAZ: Ceftazidima

AZT: Aztreonam

IMP: Imipenem

GEN: Gentamicina

TOB: Tobramicina

AN: Amikacina

TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoxazol

CIP: Ciprofloxacino

BGN: Bacilos gram negativos

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (por sus siglas en inglés, The Clinical & Laboratory Standards Institute)

EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (por sus siglas en inglés, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

PUCRA: Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana

CMI: Concentración mínima inhibitoria

BLEE: betalactamasa espectro extendido

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

VIM: Verona integron encoded metalo betalactamasa

IMP: Imipenem carbapenemasa

NDM: New Delhi metalobetalactamasa

INDICE

	Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
I.	Resumen	8
II.	Marco teórico	13
III.	Justificación	43
IV.	Planteamiento del problema	45
V.	Objetivos	46
VI.	Material y métodos	47
	A) Tipo y diseño	47
	B) Universo y lugar de trabajo	47
	C) Cálculo de muestra	47
	D) Criterios de selección	47
	E) Variables del Estudio	48
	F) Definición de variables	48
	G) Operacionalización de variables	51
	H) Desarrollo de estudio o procedimientos	55
	I) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	56
VII.	Aspectos éticos	57
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	59
IX.	Resultados	63
X.	Referencias bibliográficas	64
XI.	Anexos	
	1 Hoja de recolección de datos	65
	2 Carta de dispensa del consentimiento informado	67
	3 Carta de confidencialidad	69

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: En el 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó el listado de bacterias prioritarias para el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas. En el listado de la OMS, se incluyen a las siguientes especies: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y varias Enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, con la característica que sean productoras de betalactamasas y carbapenemasas. Estas bacterias previamente mencionadas pueden provocar infecciones graves y con alta tasa de letalidad, como las infecciones del torrente sanguíneo y neumonías.

Se han reportados casos de bacterias gramnegativas que co-albergan diferentes genes que codifican carbapenemasas en América Latina y el Caribe, del tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa), NDM (New Delhi Metallo- β -Lactamase), las Metallo β lactamasas tipo IMP-1, encontradas en *S. marcescens* en Japón (1991), VIM-1 se detectó originalmente en Italia (1997), SPM-1 se detectó por primera vez en Brasil (1997) y finalmente GIM se detectó en Alemania (2002).

Para determinar si hay resistencia a los carbapenémicos, se puede establecer a través del antibiograma, donde si un bacilo gram negativo tiene una concentración mínima inhibitoria mayor a 8 para meropenem o imipenem se considera resistente.

OBJETIVO: Describir patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS, aislados en hemocultivos centrales o periféricos, del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero del 2019 a Octubre del 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal descriptivo; se incluyeron todos los aislamientos microbianos con criterios de inclusión de la Unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría de CMNO de Enero 2019 a Octubre 2021. Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo con la clasificación de las variables.

RESULTADOS: Se revisaron 249 hemocultivos, donde se encontró por orden de frecuencia *K. pneumoniae* 40.16%, seguido por *P. aeruginosa* 24.9%, *E. coli* 20.88% y *A. baumannii* 14.06%. En los aislamientos de hemocultivos se encontró que las *Enterobacterias* (*E. coli* y *K. pneumoniae*) que hasta 73% son formadoras de BLEE. Respecto a *P. aeruginosa* se encontró una resistencia a carbapenémicos del 59.68%, con un fenotipo multidrogoresistente del 61%, de manera superior a lo reportado a nivel nacional donde la resistencia a meropenem fue solo del 33%. Por último en *A. baumannii* se encontró una resistencia a carbapenémicos del 37%, con un fenotipo multidrogoresistente hasta en 31% de los casos, y extensamente resistentes en un 14%, en comparación con las cifras a nivel nacional donde se reportan resistencias más elevadas, con porcentajes de resistencia a carbapenémicos entre el 56% y 92%.

CONCLUSIONES: *K. pneumoniae* es el principal agente aislado en hemocultivos de nuestra Unidad Médica de Alta especialidad, con una frecuencia elevada de producción de betalactamasas de espectro extendido, encontrándose en 73% de los casos, pero con sensibilidad adecuada a carbapenémicos, que son el tratamiento de elección. Sin embargo, como segundo agente causal *P. aeruginosa* que presentó una frecuencia elevada a carbapenémicos, en 59.68%.

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

En la última década la Organización mundial de la salud (OMS), ha manifestado la necesidad de encontrar nuevos antimicrobianos para bacterias multidrogoresistentes.

En el 2017 la OMS, publicó el listado de bacterias prioritarias para el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas, dentro de los cuales el grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes especialmente virulentas en hospitales, residencias de ancianos y entre pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores mecánicos y catéteres intravenosos.

El uso indiscriminado de antibióticos favorece la aparición de cepas bacterianas resistentes por múltiples mecanismos, dentro de las más comunes se encuentran enzimas que lisan los antibióticos del grupo de los betalactámicos (betalactamasas).

Sin embargo, el uso de antibióticos no está limitado exclusivamente al medio hospitalario, ni tampoco es exclusivo en los humanos. Algunos ejemplos extrahospitalarios es la utilización de antimicrobianos en la dieta de los animales, ya que provoca ganancia de peso, también ha sido utilizado como profiláctico en acuicultura y agricultura. (1)

En el listado de la OMS, se incluyen a las siguientes especies: ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa*** y **varias *Enterobacterias* como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia spp*, y *Proteus spp***, con la característica que sean productoras de betalactamasas y carbapenemasas. Las bacterias previamente mencionadas pueden provocar infecciones graves y con alta tasa de letalidad, como las infecciones del torrente sanguíneo y neumonías. (2)

Tabla 1. Detección de carbapenemasas en América Latina

	KPC	NDM	IMP	VIM	SPM	OXA	GIM		
<i>Klebsiella</i> spp.	■	■						KPC-UV/NDM-UV	Colombia
<i>K. pneumoniae</i>	■	■						KPC-2/NDM-1	Brazil, Mexico
<i>K. pneumoniae</i>	■			■				KPC-2/VIM-2	Venezuela
<i>E. coli</i>	■			■				KPC-UV/VIM-UV	Colombia
<i>E. coli</i>		■				■		KPC-2/NDM-1/OXA-232	Mexico
<i>Enterobacter</i> spp.	■			■				KPC-UV/VIM-UV	Colombia
<i>Citrobacter</i> spp.	■			■				KPC-UV/VIM-UV	Colombia
<i>P. rettgerii</i>		■	■					NDM-1/IMP-UV	Mexico
<i>S. marcescens</i>	■		■					KPC-2/IMP-10	Brazil
<i>Pseudomonas</i> spp.	■			■				KPC-UV/VIM-UV	Colombia
<i>Pseudomonas</i> spp.		■		■				NDM-UV/VIM-UV	Colombia
<i>P. aeruginosa</i>	■			■				KPC-2/VIM-2	Colombia
<i>P. aeruginosa</i>	■			■	■			KPC-UV/SPM-UV	Brazil
<i>P. aeruginosa</i>				■	■			VIM-UV/SPM-UV	Nicaragua
<i>P. aeruginosa</i>				■			■	VIM-UV/GIM-UV	Nicaragua
<i>P. aeruginosa</i>			■	■				IMP-UV/VIM-UV	Costa Rica
<i>Acinetobacter</i> spp.		■		■				NDM-UV/VIM-UV	Colombia
<i>Acinetobacter</i> spp.	■							KPC-UV/OXA-23	Colombia
<i>Acinetobacter</i> spp.		■						NDM-UV/OXA-23	Colombia
<i>Acinetobacter</i> spp.				■				VIM-UV/OXA-23	Colombia
<i>Acinetobacter</i> spp.								OXA-24/OXA-143	Colombia
<i>A. baumannii</i>								OXA-71/OXA-255	Colombia
<i>A. baumannii</i>								OXA-23/OXA-51	Colombia, Argentina
<i>A. baumannii</i>		■						OXA-180/NDM-1	Honduras
<i>A. baumannii</i>								OXA-23/OXA-64	Honduras
<i>A. baumannii</i>		■						OXA-23/OXA-58	Uruguay
<i>A. baumannii</i>								OXA-23/NDM-1	Venezuela
<i>A. ursingii</i>			■					IMP-1/OXA-58	Argentina

Tabla 1. Se muestran casos reportados del 2016 al 2019 de bacterias gramnegativas que co-albergan diferentes genes que codifican carbapenemasas en América Latina y el Caribe. Abreviaturas: KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa), NDM (New Delhi Metallo-β-Lactamase), las Metallo β lactamasas tipo IMP-1, encontradas en *S. marcescens* en Japón (1991), VIM-1 se detectó originalmente en Italia (1997), SPM-1 se detectó por primera vez en Brasil (1997) y finalmente GIM se detectó en Alemania (2002).(3)

RESISTENCIA BACTERIANA

Las bacterias desarrollaron de manera natural antibióticos desde hace miles de millones de años, y la resistencia es principalmente resultado de la adaptación bacteriana a eones de exposición a los antibióticos.

¿Cuáles son las implicaciones fundamentales de esta realidad?

La velocidad con la que se propaga la resistencia es impulsada por la exposición microbiana a todos los antibióticos, independientemente de la prescripción razonada o no. Por lo tanto, incluso excluyendo el uso inapropiado de antibióticos, las infecciones resistentes a los antibióticos seguirían ocurriendo (aunque con menor frecuencia). (4)

En tercer lugar, después de miles de millones de años de evolución, lo más probable es que los microorganismos hayan inventado antibióticos contra todos los objetivos bioquímicos que puedan ser atacados y por esta razón, hayan desarrollado mecanismos de resistencia específicos. De hecho, recientemente se descubrió una resistencia generalizada a los antibióticos entre las bacterias encontradas en cuevas subterráneas que habían estado aisladas geológicamente de la superficie del planeta durante 4 millones de años.(5)

Sorprendentemente, se encontró resistencia incluso a antibióticos sintéticos que no existían en la tierra hasta el siglo XX. Estos resultados subrayan una realidad crítica: ya existe resistencia a los antibióticos ampliamente difundida en la naturaleza, a medicamentos que aún no hemos inventado. (1)

DETERMINANTES DE RESISTENCIA BACTERIANA

Los factores que determinan la resistencia a los antibióticos son múltiples, primeramente, depende de la especie bacteriana y la forma de adquisición, comunitaria, intrahospitalaria, entre otros.

A continuación, se mencionan los principales determinantes por orden de importancia:

- Presión selectiva de los antibióticos: el uso de antibióticos, en los últimos 70 años ha contribuido a la diversificación genética de los genes de resistencia. Un ejemplo sería el uso masivo de derivados beta-lactámicos los cuales han aumentado el número de beta-lactamasas (enzimas que hidrolizan beta-lactámicos), las más comunes, TEMs, descritas en 1982 (TEM-1 y TEM-2), sin embargo, en la actualidad se han descrito por lo menos 187 diferentes betalactamasas simples.(6)
- Genes de resistencia bacterianos: los genes de resistencia de bacterias ambientales son el principal reservorio de resistencia, con bacterias que colonizan e infectan a los humanos. Se han encontrado genes de resistencia a beta-lactámicos, tetraciclinas y glucopeptidos en ADN bacteriano hace 30,000 años. Sin embargo, además de considerar el origen ambiental de genes de resistencia, deberá considerarse que estos genes pueden evolucionar una vez que son adquiridos por bacterias patógenas o comensales en el hombre. (1)
- Globalización: Las cepas resistentes pueden estar diseminadas de manera global. Los reportes de adquisición de **Enterobacterias** portadoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en viajeros a zonas con una elevada incidencia de estas bacterias, como los países asiáticos, favorece la diseminación mundial. La carbapenemasa NDM-1 es un paradigma de transmisión por viajes. (1)
- Convivencia interespecie: los animales salvajes pueden actuar como reservorio y potencial fuente de diseminación. Se ha encontrado **E. coli** productor de BLEE en heces de zorros salvajes, SARM-CA (gen mecC) en pequeños

mamíferos salvajes y Salmonella entérica productora de carbapenemasa NDM-1 en pájaros salvajes. (7)

- Contaminación ambiental: La falta de agua potable, la pobreza y una densidad alta de población favorecen la extensión, como ocurre en las bacterias que causan enfermedades transmitidas por la vía fecal-oral. Por ejemplo, cepas portadoras de BLEE colonizan personas sanas en todo el mundo, pero no en la misma proporción; más en India que en Europa. (8)
- Uso indiscriminado de antibióticos a dosis sub terapéuticas o profilácticas.

Figura 2. Uso de antibióticos en México

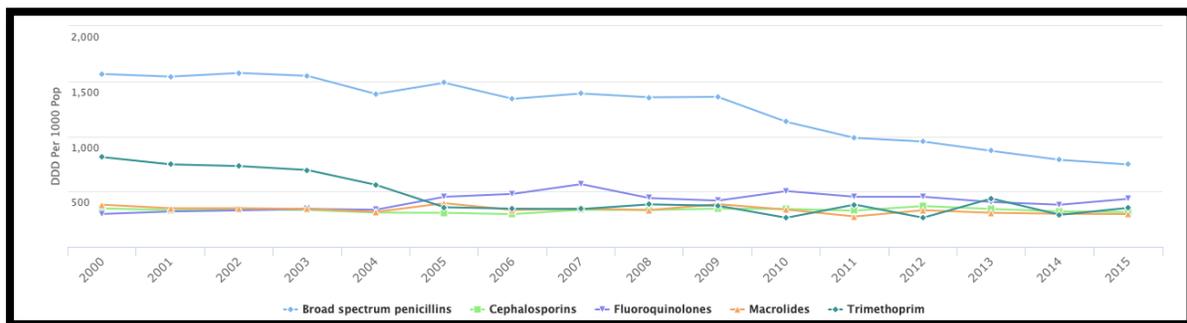


Figura 2. Uso de antibióticos en México expresado en Dosis diaria definida (DDD): la dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos. Broad spectrum penicillins: penicilinas de Amplio espectro, Cephalosporins: cefalosporinas, Fluoroquinolones: fluoroquinolonas, Macrolides: macrólidos, Trimethoprim: trimetoprim. Tomado de The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: May 31, 2021.

La presión selectiva con antibióticos se encuentra dentro de las principales causas, por lo que es de suma importancia la optimización del uso de antibióticos, para alcanzar los objetivos clínicos, minimizando los efectos indeseables, entre los que se incluye la selección de bacterias resistentes.

LISTADO DE PATÓGENOS PRIORIDAD CRÍTICA DE LA OMS

El listado se elaboró en colaboración con la División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Tübingen (Alemania), mediante una técnica de análisis de decisiones de múltiples criterios desarrollada por un grupo de expertos internacionales. Los criterios para incluir patógenos en la lista fueron los siguientes: el grado de letalidad de las infecciones que provocan; el hecho de que el tratamiento requiera o no una hospitalización larga; la frecuencia con que presentan resistencia a los antibióticos existentes cuando infectan a las personas de las comunidades; la facilidad con la que se transmiten entre animales, de animales a personas y entre personas; si las infecciones que provocan pueden o no prevenirse (por ejemplo, mediante una buena higiene y vacunación); cuántas opciones terapéuticas quedan; y si se están investigando y desarrollando nuevos antibióticos para tratar las infecciones que causan.(9)

Tabla 2. Lista OMS de patógenos prioritarios

Tabla 2. Lista OMS de patógenos prioritarios	
Prioridad 1: Crítica	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a los carbapenémicos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistente a los carbapenémicos
Enterobacteriaceae (E. coli y K. pneumoniae)	Resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE.
Prioridad 2: Elevada	
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistente a la vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
<i>Helicobacter pylori</i>	Resistente a la claritromicina
<i>Campylobacter spp</i>	Resistente a las fluoroquinolonas
<i>Salmonellae</i>	Resistentes a las fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas
Prioridad 3: media	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sin sensibilidad a la penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistente a la ampicilina
<i>Shigella spp.</i>	Resistente a las fluoroquinolonas

Tabla 2. Listado de bacterias para las que se necesitan nuevos antibióticos, de manera prioritaria acorde a la OMS. Abreviaturas, BLEE: betalactamasa de espectro extendido, spp: especies. Publicado en sitio oficial de la OMS en el 2017.

CARACTERISTICAS MICROBIOLÓGICAS DE PATÓGENOS PRIORIDAD CRÍTICA DE LA OMS

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter especies, son coccobacilos gram negativos, catalasa positiva, oxidasa negativa. El *Acinetobacter baumannii* es considerada la especie más virulenta.

Figura 3. Mecanismos de resistencia en *Acinetobacter*

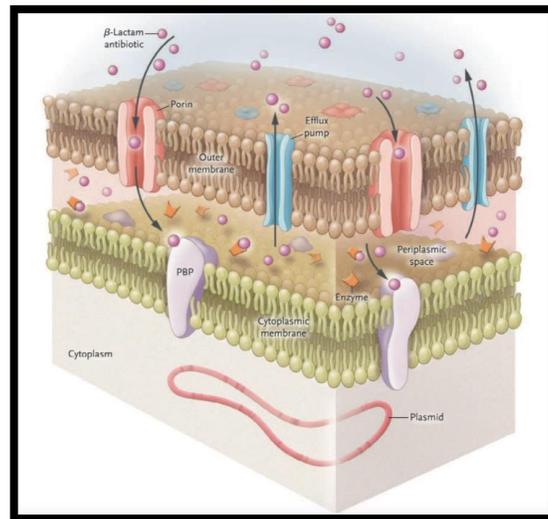


Figura 3. Mecanismos de resistencia en *Acinetobacter*, en la figura se muestran los diferentes mecanismos por los cuales *Acinetobacter* resiste los efectos de los antimicrobianos, como Betalactamasas, bombas de eflujo, mutaciones de porinas, y transmisión de resistencias a través de plásmidos. Tomado de Mandell 2020.

Otros agentes nosocomiales se pueden relacionar como *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. Iwoffii*, y *A. radioresistens*, sin embargo se encuentran asociados a pacientes inmunocomprometidos.

El 18% de los aislamientos son resistentes a todos los agentes antimicrobianos de primera línea, como carbapenémicos, B-lactámicos y fluoroquinolonas. Se estima

las tasas de mortalidad más altas a los 30 y 90 días posteriores al aislamiento en cultivos.

Las infecciones asociadas a los servicios de la salud por *A. baumannii*, representan el mayor reto en salud pública, dado la rapidez de diseminación de cepas resistentes a todos los antimicrobianos de primera línea.

Dentro de estas infecciones, encontramos la neumonía asociada a la ventilación donde *A. baumannii* es causante del 3 al 7% de los casos, aumentando el riesgo de infección después de 5 días de ventilación mecánica.

La habilidad de *Acinetobacter spp.* para sobrevivir en las superficies por largo tiempo, facilita los brotes intrahospitalarios, manteniéndose viable en lavaderos, humidificadores, albercas, cortinas, almohadas, barandales, equipo médico, partículas aéreas, etc.(10)

Podemos encontrar infecciones comunitarias de *Acinetobacter spp.* sin embargo son raras, y se presentan en regiones tropicales en los meses de verano, presentándose como insuficiencia respiratoria y choque.

Para realizar el diagnóstico, se puede realizar el cultivo en agares estándar, sin embargo para determinar la especie basado solo en fenotipo es complejo, por lo que se utiliza el término *Acinetobacter baumannii complex*.

Se puede utilizar la espectrometría de masas, para establecer la especie y determinar la presencia de resistencias bacterianas.

Respecto a aislamientos de *Acinetobacter spp.* en vía respiratoria, es crucial establecer si es una colonización o una infección, para evitar el uso innecesario de antimicrobianos.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

A. baumannii tiene la habilidad de colonizar y formar biofilm en superficies mucosas y en dispositivos médicos, lo que favorece su supervivencia en ambientes limitados por hierro, así como adquisición de material genético que aumente la resistencia a agentes antimicrobianos.

La exposición a antimicrobianos juega un rol importante, en la resistencia antimicrobiana, especialmente la exposición a carbapenémicos, generando heteroresistencias y falla a tratamiento.(11)

La principal causa de resistencia es a través de la expresión de B-lactamasas. El Grupo 1 de Ambler, B-lactamasas AmpC son cefalosporinasas cromosómicamente codificadas que hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. También se cuenta con el Grupo 2 D de Ambler con oxacilinasas, conferiéndole resistencia a los carbapenémicos.

El grupo 3 de Ambler consiste en metalo B-lactamasas como imipenasa (IMP), Verona integron-encoded (VIM), y New Delhi 1 (NDM-1), y New Delhi 2 (NDM-2) sin embargo son menos frecuentes, aunque cada vez se posicionan más en diversas partes del mundo.

El segundo determinante de resistencia antimicrobiana es la presencia de bombas de eflujo, que confiere resistencias a B-lactámicos, cloramfenicol, macrólidos, tetraciclinas, tigeciclina, aminoglucósidos, polimixinas y ciertos antisépticos. Estas bombas pertenecen a la familia de Resistencia-nodulación y división (RND), de la que se habló en el apartado de *Pseudomonas*.

La resistencia a aminoglucósidos esta determinado por la presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, codificados en sus integrones.

La resistencia a fluoroquinolonas es multifactorial. Las mutaciones en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDRs), disminuyen la capacidad de unión a la girasa y topoisomerasa IV, en combinación con la formación de bombas de eflujo, se presenta resistencia a las quinolonas.

La resistencia a las polimixinas (colistina y Polimixina B), se describe por la asociación de mutaciones en los genes codificados en el sistema regulatorio de polimixinas PmrA y PmrB, así como en la reducción de lipopolisacáridos en la pared de *Acinetobacter*, resultando en una carga menos negativa y pérdida de la afinidad antimicrobiana.

Figura 4. Porcentajes de resistencias bacterianas por país de *Acinetobacter baumannii*

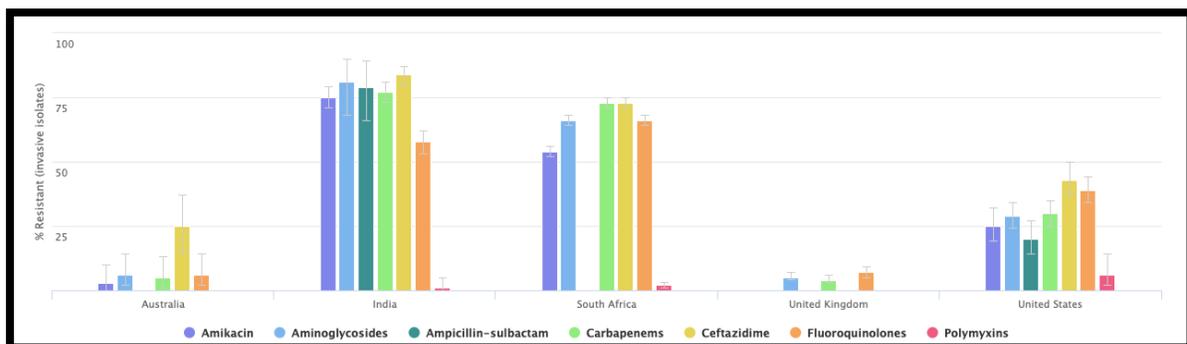


Figura 4. Porcentajes de resistencias bacterianas por país de *Acinetobacter baumannii*. Amikacin: amikacina, Aminoglycosides: aminoglucósidos, Ampicillin-sulbactam: ampicilina-sulbactam, Carbapenems: carbapenémicos, Ceftazidime: Ceftazidima, Fluoroquinolones: fluoroquinolonas, Polymyxins: polimixinas. Tomado de The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: May 31, 2021.

TRATAMIENTOS

A pesar de los múltiples mecanismos de resistencia de estas bacterias, encontramos que los B-lactámicos son la principal estrategia terapéutica, sin embargo la formación de B-lactamasas, ha aumentado notoriamente el uso de carbapenémicos, para las infecciones adquiridas en medios nosocomiales. (12)

Cefiderocol, nuevo antibiótico sideróforo derivado de las cefalosporinas, es estable contra todas las clases de B-lactamasas, incluyendo carbapenemasas, que pudiera ser una opción contra formas de ***Acinetobacter spp.*** extensamente resistentes.

Tigeciclina, miembro de las glicilciclinas, se ha utilizado con éxito para tratar *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenémicos, en uso combinado con otros antibióticos. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que mantiene niveles séricos bajos, lo que imposibilita su uso en infecciones del torrente sanguíneo.

Colistina y polimixina B, en dosis de carga, seguido de altas dosis en intervalos más largos puede mejorar los resultados. La resistencia intrínseca a colistina, se observa en cepas como ***Acinetobacter junii.***

La terapia combinada con colistina, rifampicina, carbapenémicos, sulbactam, minociclina y tigeciclina muestran resultados favorecedores, sin embargo los estudios prospectivos aleatorizados son pocos. Se observa una tasa de erradicación mayor en el uso combinado de antimicrobianos, sin embargo la mortalidad o la estancia intrahospitalaria no cambian.

Se recomienda en casos de opciones limitadas, el uso de antibióticos B-lactámicos con susceptibilidad intermedia, más la instilación local de colistina, intratecal o ventricular en caso de neuroinfecciones. El uso de bacteriófagos, ha mostrado resultados prometedores en estudios con animales, pero se necesitan pruebas en humanos.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas spp son un grupo de bacterias Gram negativas capaces de habitar múltiples ambientes (suelo, agua, plantas, insectos, y animales). Dentro de estas especies, *P. aeruginosa* es la más patógena para los seres humanos.

Microbiología

Son bacilos Gram negativos, móviles, aerobios obligados, miden 0.5 a 1 μm de ancho y 1 a 3 μm de largo. Crece como una sola bacteria, pero puede formar cadenas cortas. Puede crecer en diferentes tipos de cultivos y forma colonias redondas lisas con olor característico a maíz o uva de color azul verdoso. Esto se debe a la producción de piocianina (azul), o pioverdina (verde).

Es oxidasa positiva, crece a 37-42 °C, lo que la diferencia de otras especies de *Pseudomonas* spp. Puede producir alginato (polisacárido extracelular), lo que puede formar una colonia mucoide, presente en paciente con Fibrosis quística o infecciones crónicas.

Genoma

El genoma es grande y complejo contiene 6 millones de pares de bases, conteniendo numerosas familias de genes, lo que confiere una gran diversidad genética y funcional.

El genoma nuclear contiene el 90% del material genético; en cambio el genoma accesorio genera los diferentes fenotipos de adaptación específica de nicho, que incluye factores de virulencia, resistencia genética y codificación de genes específicos para vías catabólicas que permiten la persistencia en ambientes no favorable.

Microbiota humana

Se estableció un proyecto por el Instituto Nacional de salud (EUA), para caracterizar las comunidades de microorganismos que colonizan humanos sanos a través de secuenciación de genes RNA 16s ribosomal, donde se encontró que ***P. aeruginosa*** no es común colonizador en hospederos saludables. Algunos factores de riesgo para colonización son: uso de antimicrobianos, anticolinérgicos, enfermedades gastrointestinales y la dieta.

Factores de virulencia

Tabla 3. Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Factor	Patogenia
<u>Pilis y flagelos</u>	Unión a célula hospedera, motilidad (1 mm/h), formación de <u>biofilm</u>
<u>Sistema de secreción tipo I (proteasa alcalina) T1SS</u>	Mandan toxinas a los espacios extracelulares (inhibe la formación de fibrina y favorece la diseminación de <i>P. aeruginosa</i>)
<u>Sistema de secreción tipo II (elastasa, exotoxina A, fosfolipasa A, proteasa IV) T2SS</u>	Citotoxicidad, inflamación y colonización.
<u>Sistema de secreción tipo III (exotoxinas S, T, U, y Y) T3SS</u>	Lesión de tejidos (al introducir exotoxinas al citoplasma celular). <u>ExoU</u> , <u>ExoY</u> , <u>ExoT</u> , <u>ExoS</u> .
<u>Endotoxinas (lipopolisacáridos)</u>	Infiere resistencia al sistema de defensa innato del hospedero.
<u>Alginato</u>	Actividad <u>antifagocítica</u> , resistencia a la <u>opsonización</u> .
<u>Piocianina</u>	Daño tisular, inhibición de la proliferación linfocitaria.
<u>Pioverdina</u>	Unión a hierro.
<u>Moléculas de Quorum sensing (QS)</u>	Regulan la comunicación célula-célula y la formación de <u>biofilm</u> . A través de auto inductores, contando con tres sistemas de QS el <u>LuxI/ LuxR</u> , y el <u>Pseudomonas-quinolona</u> .

Tabla 3. Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Tomado de Mandell 2020.

Epidemiología

Dentro de los pacientes con alto riesgo de infecciones por ***Pseudomonas aeruginosa***, se encuentran los pacientes quemados, neutropénicos y con fibrosis quística, así como larga estancia intrahospitalaria (definida por estancia anual promedio de 25 días) con hemodiálisis, ventilación mecánica, medicación intravenosa y cuidado de heridas.(13)

Reservorios

La adquisición de microorganismos a través de las manos contaminadas de trabajadores de la salud (uñas artificiales o largas) y superficies ambientales (solución de lentes intraoculares, gel de ultrasonido, tejido en instrumentos quirúrgicos, dispensadores de jabón).

La contaminación del ambiente relacionada al entorno del paciente, como permanecer 5 minutos en la habitación del paciente, explorar al paciente e historia de contacto con ventilador mecánico también han sido relacionados. Se han descrito brotes asociados con agua (agua potable, regaderas y lavabos).(14)

Dentro de las fuentes de infecciones comunitarias se encuentran bañeras (erupción de bañera) y albercas, capaces de producir foliculitis superficial pruriginosa y maculopapular progresiva a vesiculopustular en horas o días posterior a la exposición; otras fuentes son la conjuntivitis y la otitis externa (oído de nadador) y el síndrome de mano pie caliente.

Resistencias antimicrobianas

Las tasas de resistencia antimicrobianas y multidrogoresistencia se encuentran dentro de las más altas de los patógenos humanos.

En la red de Plan Universitario de Control de Resistencia Antimicrobiana del 2018, se refieren una resistencia de ***P. aeruginosa*** a amikacina del 25%, piperacilina-

tazobactam 18%, cefepime 23%, ceftazidima 20%, meropenem 25% y ciprofloxacino 21%. (15)

Estos mecanismos de resistencia se categorizan como intrínsecos y adquiridos, y además pueden superponerse.

Resistencia Intrínseca

Tabla 4. Factores de resistencia Intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa*

<p>Permeabilidad disminuida de la membrana externa (Familias de porinas OprF, OprD, OprM, TonB)</p>	<p>Los B lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas y carbapenémicos usan porinas para atravesar la membrana celular. El canal OprD permite la entrada a carbapenémicos.</p>
<p>Bombas de eflujo (Familia RND resistance-nodulation-division: MexAB-OprM y MexXY-OprM)</p>	<p>Estas bombean de manera activa agentes antimicrobianos fuera de la bacteria, excepto a las polimixinas. Es el sistema de resistencia MDR más frecuente. Adquiriendo resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, B-lactámicos, tetraciclinas, tigeciclina y cloranfenicol. MexAB-OprM: confiere resistencia a meropenem pero no imipenem. MexXY-OprM: remueve cefepime pero no ceftazidima.</p>
<p>Enzimas modificadoras de antimicrobianos</p>	<p>Estas se adquieren a través de plásmidos, con la excepción de AmpC (cefalosporinasa inducible codificada cromosómicamente), que da resistencia a todos los B lactámicos, excepto cefalosporinas de cuarta generación, carbapenémicos.</p>

Tabla 4. Factores de resistencia Intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa*, dentro de los cuales se reportan múltiples mecanismos mutaciones de porinas, bombas de eflujo y enzimas modificadoras de antimicrobianos. Tomado de Mandell 2020.

Resistencia adquirida

Los genes de resistencia adquirida comprenden resistencia a los B lactámicos y aminoglucósidos.

Mediados por plásmidos: B lactamasas de espectro extendido dan resistencia a penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y en ocasiones a carbapémicos.

Existen oxacilinasas que hidrolizan carbapenemasas.

Metalo beta carbapenemasas (MBL) como Verona integron encoded metalo B lactamasa (VIM), IMP, New Delhi metalo B lactamasa, (NDM) *K. pneumoniae* Carbapenemasa (KPC).(10)

Enzimas modificadoras de Aminoglucósidos: transferasa aminoglucodio nucleotidil (2') da resistencia a gentamicina y tobramicina, y la acetiltransferasa aminoglucosido (6') da resistencia netilmicina.(10)

Figura 5. Porcentajes de resistencia por país de *Pseudomonas aeruginosa*

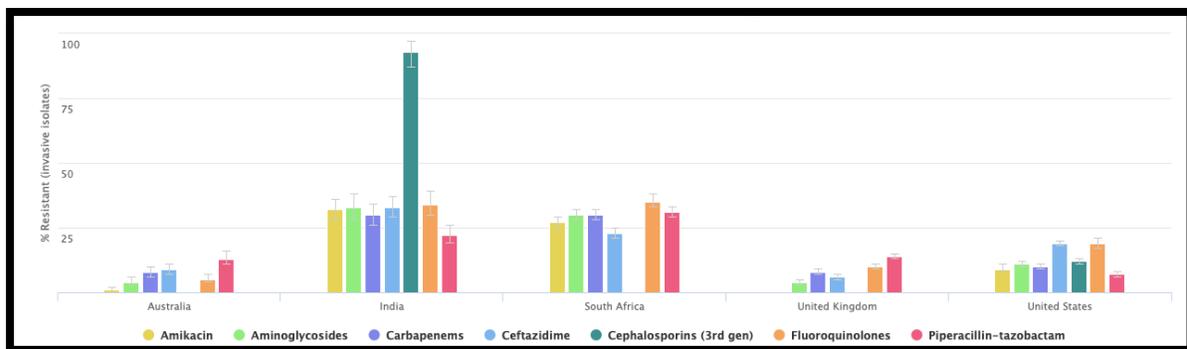


Figura 5. Porcentajes de resistencia bacteriana por país de *Pseudomonas aeruginosa*. Tomado de The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: May 31, 2021.

Enterobacteriaceae

Es una familia de bacilos gram negativos, no formadores de esporas, anaerobios facultativos, que fermentan glucosa, reducen nitrato a nitrito y producen catalasa. Son los patógenos más aislados en los laboratorios microbiológicos, y son capaces de provocar infecciones comunitarias y hospitalarias. Se ven implicados frecuente en brotes y adquisición nosocomial. (10)

Es una familia que se encuentra dentro de los patógenos prioridad crítica de la OMS, por presentar numerosos mecanismos de resistencia antimicrobiana, con un aumento de diseminación global. Dentro de ella, se encuentran diferentes especies como ***E. coli***, ***Klebsiella***, ***Enterobacter***, ***Salmonella*** y ***Shigella***, entre otros; sin embargo para fines de este proyecto de investigación solo se incluirán ***E. coli*** y ***Klebsiella***.(16)

Escherichia coli

Es el bacilo gram negativo patógeno más común de bacteremia, en algunas ocasiones descrito como sepsis asociada a ***E. coli***.

En esta investigación nos enfocaremos en las cepas extraintestinales, las cuales son capaces de infectar cualquier órgano, basados en sus factores de virulencia, se describen como uropatogénica, meningitis neonatal y sepsis asociada a ***E. coli***.

Los factores de virulencia, son los mejores predictores de infección del torrente sanguíneo, en estos se incluyen la expresión de pap (P fimbriae), hyl (hemolisina), fyuA (yersiniabactin), kpsMIII (cápsular), y ompT (proteína de membrana externa). (10)

La pandémicidad de las cepas hipervirulentas y MDR subraya la importancia de una mayor caracterización de ExPEC. Los tipos particulares de secuencias de ExPEC, como ST101, ST131 y ST405, están asociados con una amplia resistencia a los antimicrobianos, incluidas las β -lactamasas AmpC mediadas por plásmidos, CTX-M BLEE, MBL NDM y otras carbapenemasas.

Figura 6. Porcentajes de resistencia bacteriana por país de *Klebsiella pneumoniae*

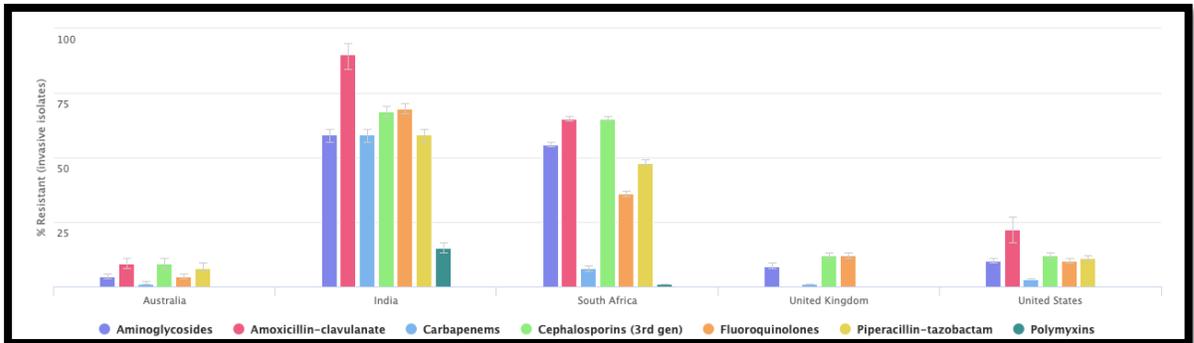


Figura 6. Porcentajes de resistencia bacteriana por país de *Klebsiella pneumoniae*. Tomado de The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021.

<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: May 31, 2021.

Figura 7. Porcentajes de resistencia bacteriana por país de *E. coli*

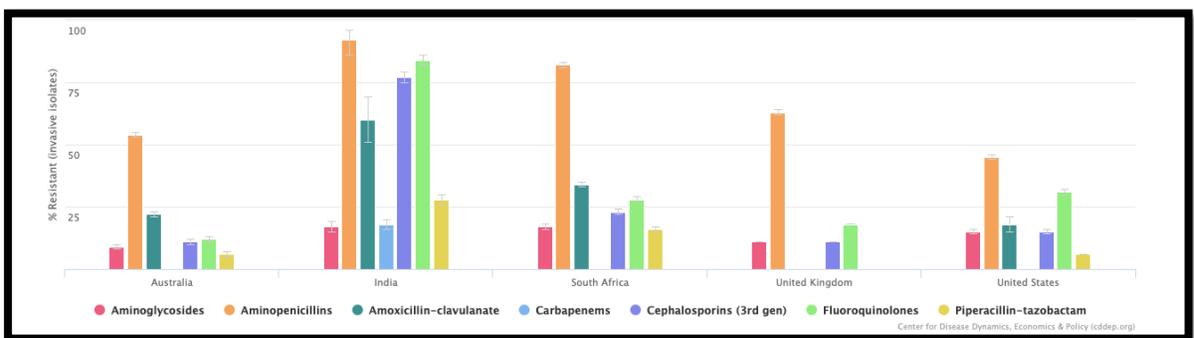


Figura 7. Porcentajes de resistencia bacteriana por país de *E. coli*. Tomado de The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: May 31, 2021.

ESTABLECIMIENTO DE SUSCEPTIBILIDAD O RESISTENCIA ACORDE A CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS (CMI)

Los Bacilos Gram negativos han desarrollado diferentes mecanismos de resistencias, mencionados ampliamente en apartados previos, como lo son producción de beta lactamasas, bombas de eflujo, mutaciones de porinas, enzimas modificadoras y modificación de blancos farmacológicos. (3)

Sin embargo, dentro de las causas más relevantes y epidemiológicamente importantes son las Betalactamasas con más de 3000 variantes descritas.(3)

Dentro de estas variantes, las carbapenemasas juegan un papel fundamental, ya que hidrolizan al grupo de antimicrobianos llamado carbapenémicos (Ej. Meropenem, Imipenem), que se ha utilizado como de los últimos recursos para el tratamiento de infecciones por Bacilos Gram negativos productores de estas enzimas, mostradas en la figura 3(17). Estableciéndose como bacterias de prioridad crítica para la OMS, en el 2017, siendo motivo de investigación, descubrimiento y desarrollo de nuevos antimicrobianos.

Tabla 5. Clasificación de Betalactamasas

Clase molecular según Ambler	Clasificación de Bush/Jacoby (2010)	Principales sustratos	Inhibibles por		Característica enzimática	Enzimas representativas
			CLA o TZB	EDTA		
A	2a	Penicilinas	+	-	Hidrolizan mejor bencilpenicilinas que cefalosporinas	PC1
	2b	Penicilinas y cefalosporinas de primera generación	+	-	Perfil de hidrólisis similar para bencilpenicilinas y C1aG	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	+	-	Hidrolisis aumentada para oxiiminocefalosporinas y monobactámicos	BLEE de la familia CTX-M, PER-1/2, derivadas de TEM1/2 o SHV-1,
	2br	Penicilinas	-	-	Resistencia a CLA/TZB/SLB	TEM-30 a 40, 44-45; SHV-10, 26, 49
	2ber	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	-	-	Hidrolisis aumentada para oxiiminocefalosporinas con resistencia a CLA/TZB/SLB	TEM-50, 68, 89, 109, 121, 125, 151-52, 154, 158
	2c	Carbenicilina	+	-	Hidrolisis aumentada para carbenicilina	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicilina, cefepime	+	-	Hidrolisis aumentada para carbenicilina, cefepime, cefpirome	RTG-4
	2e	Oxiiminocefalosporinas	+	-	Hidrolisis de cefalosporinas, inhibibles por CLA pero no por TZB	CepA
	2f	Carbapenemes	Variable	-	Hidrólisis de carbapenemes y oxiiminocefalosporinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
B (B1)	3a	Carbapenemes	-	+	Amplio espectro de hidrólisis incluyendo carbapenemes pero no aztreonam	VIM-2, IMP-1, SPM-1, NDM-1
B (B3)						L1, CAU-1, GOB-1 FEZ-1
B (B2)	3b	Carbapenemes	-	+	Hidrólisis preferencial de carbapenemes	CphA, Sfh-1
C	1	Cefalosporinas	-	-	mejor hidrólisis de cefalosporinas que penicilinas, hidrolisis de cefamicinas	AmpC de E. coli, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Cefalosporinas	-	-	Hidrólisis aumentada a CAZ y a veces otras oxiiminocefalosporinas	GC-1, CMY37
D	2d	Cloxacilina	variable	-	Hidrolisis aumentada para cloxacilina u oxacilina	OXA-1-10
	2de	Oxiiminocefalosporinas	variable	-	Hidrolisis de cloxacilina, oxacilina y oxiiminocefalosporinas	OXA-11, 14-19
	2df	Carbapenemes	variable	-	Hidrolisis de cloxacilina, oxacilina y carbapenemes	OXA-23-27, 33, 40, 48, 49, 51, 54, 55, 58,

Tabla 5. Clasificación de Betalactamasas. En la figura se muestra la clasificación de betalactamasas acorde a su clase molecular y acorde a la clasificación de Bush/Jacoby. En la clasificación A (2f), B, y D (2df) encontramos las betalactamasas que hidrolizan carbapenemicos, como KPC-2, IMI-1, SME-1, VIM, IMP, NDM, CphA, Sfh, OXA 1-10, 11, 14-19, 23-27, 22, 40, 48, 49, 51, 54, 55,58. (17)

Para sospechar que un bacilo gram negativo es productor de carbapenemasas, se debe determinar si es resistente a carbapenémicos (con excepción de ***Proteus spp.***, ***Morganella spp.*** y ***Providencia spp.***, por su resistencia intrínseca a Imipenem).

Para determinar la susceptibilidad a un antimicrobiano, se cuentan con múltiples herramientas, desde las más sencillas como lo es la medición de concentraciones mínimas inhibitorias o medición del diametro de disco, mismas que son establecidas de manera estandarizada, a través de organizaciones internacionales como Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Pero también contamos con la biología molecular para determinar mediante pruebas de reacción en cadena de polimerasa si una bacteria muestra mutaciones relacionadas a cierto genes de resistencia ya estudiados, e incluso detectar de manera simultanea genes de resistencia a múltiples grupos de antibióticos en la misma prueba, como se muestra en la Tabla 9.

El utilizado en esta Unidad Médica de Alta Especialidad, por parte de bacteriología es el del Instituto de Estándares de clínica y laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés Clinical & laboratory Standards Institute), mediante determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias que se plasman en cada antibiograma reportado en el sistema Pasteur, mismas que se utilizarán en este protocolo para establecer la susceptibilidad o resistencia de las bacterias aisladas, a cada antimicrobiano, basandonos en las categorías interpretativas ya establecidas en la última actualización del CLSI del 2020, que se describen en las tablas 5, 6, 7 y 8. (18).

Para decir que hay resistencia a los carbapenémicos, se puede establecer que si un bacilo gram negativo tiene una concentración mínima inhibitoria mayor a 8 para meropenem o imipenem, y acorde a la literatura se debería buscar de manera intencionada la producción de carbapenemasas, utilizando alguno de los métodos descritos en la tabla 9, sin embargo no se cuenta con el recurso en nuestra unidad médica.

Tabla 6. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Acinetobacter baumannii*

Agente antimicrobiano	Contenido de Categorías interpretativas y CMI disco			
	Microgramos	Susceptible	Intermedio	Resistente
<i>Amikacina</i>	30	16	32	64
<i>Ciprofloxacina</i>	5	1	2	4
<i>Cefepime</i>	30	8	16	32
<i>Ceftazidime</i>	30	8	16	32
<i>Gentamicina</i>	10	4	8	16
<i>Imipenem</i>	10	2	4	8
<i>Levofloxacina</i>	5	2	4	8
<i>Meropenem</i>	10	2	4	8
<i>Piperacilina/tazobactam</i>	100/10	16/4	32/4–64/4	>128/4
<i>Trimetoprima/ sulfametoxazol</i>	1.25/23.75	2/38	-----	4/76
<i>Tobramicina</i>	10	4	8	16
<i>Tetraciclina</i>	30	4	8	16

Tabla 6. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Acinetobacter baumannii* y su categoría interpretativa como susceptible, intermedio o resistente a cada agente antimicrobiano. Tomado de Instituto de Estándares de clínica y laboratorio (CLSI) 2020. Para polimixina B (Colistina) la microdilución en caldo es el único método aprobado. Siendo susceptible <2 o resistente >4.

Tabla 7. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Pseudomonas aeruginosa*

Agente antimicrobiano	Contenido de Categorías interpretativas y CMI (mcg/ml) disco			
	Microgramos	Susceptible	Intermedio	Resistente
Amikacina	30	16	32	64
Ciprofloxacina	5	0.5	1	2
Cefepime	30	14	16	32
Ceftazidima	30	14	16	32
Gentamicina	10	4	8	16
Imipenem	10	2	4	8
Levofloxacina	5	1	2	4
Meropenem	10	2	4	8
Piperacilina tazobactam	100/10	16/4	32/4–64/4	128/4
Tobramicina	10	4	8	16

Tabla 7. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Pseudomonas aeruginosa* y su categoría interpretativa como susceptible, intermedio o resistente a cada agente antimicrobiano. Tomado de Instituto de Estándares de clínica y laboratorio (CLSI) 2020. Para polimixina B (Colistina) la microdilución en caldo es el único método aprobado. Siendo susceptible <2 o resistente >4.

Tabla 8. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Escherichia coli*

Contenido de Categorías interpretativas y CMI disco				
Agente antimicrobiano	Microgramos	Susceptible	Intermedio	Resistente
<i>Ampicilina</i>	10	<8	16	>32
<i>Ampicilina Sulbactam</i>	10/10	<8/4	16/8	>32/16
<i>Amikacina</i>	30	<16	32	>64
<i>Amoxicilina con ácido clavulánico</i>	20/10	<8/4	16/8	>32/16
<i>Ceftriaxona</i>	30	<8	16	>32
<i>Cefotaxime</i>	30	<8	16	>32
<i>Ciprofloxacina</i>	5	<0.25	0.5	>1
<i>Cefepime</i>	30	<2	4-8	>16
<i>Cefuroxime</i>	30	8	16	32
<i>Ertapenem</i>	10	0.5	1	2
<i>Gentamicina</i>	10	4	8	16
<i>Imipenem</i>	10	1	2	4
<i>Levofloxacina</i>	5	0.5	1	2
<i>Meropenem</i>	10	1	2	4
<i>Piperacilina tazobactam</i>	100/10	16/4	32/2-64/4	>128/4
<i>Trimetoprima-sulfametoxazol</i>	1.25/23.75	<2/38	----	>4/76
<i>Tetraciclina</i>	30	4	8	16
<i>Tobramicina</i>	10	4	8	16

Tabla 8. Concentraciones mínimas inhibitorias de *E. coli* y su categoría interpretativa como susceptible, intermedio o resistente a cada agente antimicrobiano. Tomado de Instituto de Estándares de clínica y laboratorio (CLSI) 2020.

Tabla 9. Concentraciones mínimas inhibitorias de *Klebsiella spp.*

Contenido de Categorías interpretativas y CMI disco				
<i>Agente antimicrobiano</i>	Microgramos	Susceptible	Intermedio	Resistente
<i>Ampicilina</i>	10	<8	16	>32
<i>Ampicilina Sulbactam</i>	10/10	<8/4	16/8	>32/16
<i>Amikacina</i>	30	<16	32	>64
<i>Amoxicilina con ácido clavulánico</i>	20/10	<8/4	16/8	>32/16
<i>Ceftriaxona</i>	30	<8	16	>32
<i>Cefotaxime</i>	30	<8	16	>32
<i>Ciprofloxacina</i>	5	<0.25	0.5	>1
<i>Cefepime</i>	30	<2	4-8	>16
<i>Cefuroxime</i>	30	8	16	32
<i>Ertapenem</i>	10	0.5	1	2
<i>Gentamicina</i>	10	4	8	16
<i>Imipenem</i>	10	1	2	4
<i>Levofloxacina</i>	5	0.5	1	2
<i>Meropenem</i>	10	1	2	4
<i>Piperacilina tazobactam</i>	100/10	16/4	32/2-64/4	>128/4
<i>Trimetoprima-sulfametoxazol</i>	1.25/23.75	<2/38	----	>4/76
<i>Tetraciclina</i>	30	4	8	16
<i>Tobramicina</i>	10	4	8	16

Tabla 9. Concentraciones mínima inhibitorias de *Klebsiella spp* y su categoría interpretativa como susceptible, intermedio o resistente a cada agente antimicrobiano. (18)

Tabla 10. Métodos diagnósticos para detectar Carbapenemasas

TEST	ALCANCE			LIMITACIONES	
<i>MultiPlex PCR</i>	S 100% E 98%	1h	\$\$\$\$	Detección de carbapenemasas de clase A (KPC), clase D (OXA-48) y clase B (VIM, NDM, IMP)	Limitado a variantes de carbapenemasas específicas descritas en el prospecto.
<i>Inmunocromatografía de flujo lateral</i>	S 100% E 95%	15 min	\$\$\$	Detección de producción única o múltiple de carbapenemasas de clase A (KPC), clase D (OXA-48) y clase B (VIM, NDM, -IMP)	Limitado a variantes de carbapenemasas específicas descritas en el prospecto.
<i>Carba NP / Blue Carba</i>	S 84% E 100%	2h	\$\$	Detección de las clases de resistencia A, B o D mediadas por carbapenemasas.	No se puede diferenciar la clase de carbapenemasas. Resultados falsos negativos en aislados mucoides de <i>Klebsiella</i> y <i>Pseudomonas</i> . Resultados falsos negativos en algunas enzimas OXA-48.
<i>Prueba de inactivación de carbapenémicos modificados mCIM y eCIM</i>	S 98-100% E 99-100%	18-24h	\$	Detección de las clases A, B o D de resistencia mediada por carbapenemasas. El eCIM podrá detectar MBL cuando no haya ninguna otra enzima presente.	Falsos positivos con algunos aislamientos de <i>E. cloacae</i> . Falsos negativos con algunas enzimas OXA-48. No se pueden detectar aislamientos que coproducen enzimas.
<i>Prueba de sinergia con ácido borónico</i>	S 92% E 94%	18-24 h	\$	Detección y diferenciación de carbapenemasas de clase A (KPC) cuando no se produce ninguna otra carbapenemasa	Resultados falsos positivos en productores de AmpC cromosómicos. Incapaz de detectar y diferenciar la producción de carbapenemasas múltiples.
<i>Prueba de sinergia con EDTA o ácido dipicolínico</i>	S 92% E 94%	18-24 h	\$	Detección y diferenciación de carbapenemasas de clase B (VIM-NDM) cuando no se produce ninguna otra carbapenemasa.	Resultados falsos positivos en <i>Enterobacteriales</i> y <i>P. aeruginosa</i> debido a la permeabilidad de la membrana. Incapaz de detectar y diferenciar la producción de carbapenemasas múltiples.
<i>Prueba de Hodge modificada (MHT)</i>	S 95% E 91%	18-24 h	\$	Rendimiento aceptable para detectar KPC en <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> cuando no se produce ninguna otra carbapenemasa	Resultados falsos negativos en productores de MBL. Falsos positivos en aislamientos que sobreproducen AmpC. Incapaz de detectar carbapenemasas en <i>P. aeruginosa</i> .

Tabla 10. Métodos comúnmente utilizados en América Latina para detectar carbapenemasas en Enterobacterias y P. aeruginosa. Abreviaturas: \$ accesible, \$ moderadamente accesible, \$\$\$ costoso, \$\$\$\$ muy costoso.(3)

ANTECEDENTES DE INVESTIGACIONES REALIZADAS DE PATÓGENOS PRIORIDAD CRÍTICA DE LA OMS

NOMBRE DE ESTUDIO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS
<i>Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenémicos y colistín(19)</i>	Evaluar la mortalidad intrahospitalaria y sus potenciales factores de riesgo en pacientes internados con infecciones clínicas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasas (KPC) resistente a colistín.	Cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes adultos admitidos a un hospital universitario de tercer nivel en Buenos Aires	Mortalidad intrahospitalaria 38,9%. Bacteriemia, la injuria renal aguda y shock séptico se asociaron a la ocurrencia del evento primario.
<i>De Oliveira CMI 2014(20)</i>	Evaluar la mortalidad intrahospitalaria, 2009–2013	Observacional retrospectivo. En 3 hospitales de tercer nivel en Brazil. 118 muestras productoras de KPC	Mortalidad con monoterapia: carbapenémicos 24%, polimixina 61.9%, aminoglucósido 11.1%, tigeciclina 50%. Mortalidad terapia combinada: Polimixina +carbapenémico 57.8%. Aminoglucósido + carbapenémico 37.5%. Aminoglucósido + tigeciclina 0%. Tigeciclina + carbapenémico 50%. Polimixina +aminoglucósido + carbapenémico 83.3%. Aminoglucósido + Polimixina + tigeciclina 0%.
<i>Trecarichi AJH 2016(20)</i>	Evaluar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con aislamiento en hemocultivo de Enterobacterias formadoras de carbapenemasas.	Cohorte prospectivo observacional Paciente hematológicos en un hospital de tercer nivel, del 2012 al 2014, en Italia.	Monoterapia: tigeciclina 53.8%, colistina 54.4%, gentamicina 60%. Terapia combinada: Tigeciclina + colistina 25%, tigeciclina + gentamicina 10%, colistina + Meropenem 0%, tigeciclina + colistina + Meropenem 33.3%, tigeclina + Gentamicina +. Meropenem 40%. Tigeciclina + colistina + gentamicina + meropenem 76.9%

III. JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD

La resistencia antimicrobiana representa un grave problema de salud pública. Con un uso de antibióticos en México de 2 429 de Dosis diaria definida (DDD), definido como la dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento utilizado para su indicación principal, como reportado en el Centro de Dinámicas, Economía y Política de las enfermedades. En la unidad médica de alta especialidad del hospital de Pediatría de CMNO, se atienden numerosos pacientes infectados por bacilos Gram negativos multidrogoresistentes, dentro de los cuales se encuentran ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa*** y ***Enterobacteriaceae*** denominados por la OMS como patógenos prioridad crítica para desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas desde el 2017.

A nivel nacional mediante la Red-PUCRA de hospitales, en el reporte del 2018, se ha visualizado un elevado nivel de resistencia en bacilos Gram negativos en general como es descrito en apartados previos, con consumo importante de cefalosporinas y carbapenémicos.

TRASCENDENCIA

Las infecciones por estos microorganismos, empeoran el pronóstico de nuestros pacientes, ya que son conocidos por presentar resistencias bacterianas a antimicrobianos de amplio espectro, aumentando las complicaciones que requieran manejo intrahospitalario, desenlaces fatales o con secuelas graves, generando mayor incapacidad, estancia intrahospitalaria prolongada, aumento en insumos, así como afectando la productividad de los padres o tutores, con repercusiones en la economía familiar y social.

VULNERABILIDAD

En este protocolo se describirán los patrones de resistencia en los patógenos prioridad crítica de la OMS, a través del reporte de antibiogramas realizado por el departamento de Bacteriología de nuestra unidad médica, sin embargo no se cuenta con los reactivos para determinar la susceptibilidad de Colistina por lo que se diferirá en este estudio.

FACTIBILIDAD

El hospital de pediatría de CMNO, es un centro de concentración de la zona de occidente, donde se reciben pacientes con múltiples diagnósticos, de todas las subespecialidades, y se cuenta con los recursos brindados por el instituto mexicano del seguro social, para realizar los estudios clínicos, exámenes de laboratorio y microbiológicos necesarios para realizar éste protocolo de investigación.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las resistencias bacterianas son un problema de salud mundial, sobretodo en las infecciones por bacilos Gram negativos, con pocas estrategias terapéuticas para el manejo en caso de presentarse multidrogoresistencia.

Los principales patógenos encontrados en pacientes intrahospitalarios son los mismos agentes de prioridad crítica de la OMS para la búsqueda de nuevos antibióticos: ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa*** y ***Enterobacteriaceae*** (Familia a la cual pertenecen ***E. coli*** y ***Klebsiella spp.***).

Es fundamental la detección bacteriana oportuna mediante cultivos y determinar los patrones de resistencia presentes, a través del establecimiento de la susceptibilidad a los esquemas antimicrobianos de uso hospitalario, para fines de investigación se revisarán los hemocultivos central y periféricos, ya que la sangre es una muestra estéril, y esto disminuye el riesgo de resultados alterados por colonización o contaminación.

Debido a esto nos hacemos el siguiente cuestionamiento:

¿Cuáles son los Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos, del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021?

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS, aislados en hemocultivos centrales o periféricos, del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero del 2019 a Octubre del 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de aislamientos de estos patógenos en hemocultivos periféricos y centrales.
- Evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Escherichia coli***, ***Klebsiella spp.*** a Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, Quinolonas y Aminoglucósidos.
- Determinar que bacterias cuentan con resistencia a los carbapenémicos (concentración mínima inhibitoria a meropenem o imipenem >8)
- Calcular los porcentajes de resistencia bacteriana a las Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, Quinolonas y Aminoglucósidos de nuestra unidad médica.
- Describir las características clínicas como edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria, invasiones, antibióticos utilizados en los últimos 3 meses, tratamiento antimicrobiano y días de tratamiento de los pacientes pediátricos con aislamientos de estos patógenos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

II. Tipo y diseño: Estudio transversal descriptivo

III. Universo y criterios de selección: se incluyeron todos los aislamientos microbianos con criterios de inclusión de la Unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría de CMNO en el tiempo de realización del proyecto. Se realizó una muestra por conveniencia por lo que no requirió cálculo de tamaño de muestra y el muestreo será de casos consecutivos.

IV. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Inclusión

- Aislamiento de ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa*** y ***Escherichia coli***, ***Klebsiella spp.*** en cultivos de enero 2019 a diciembre del 2021.
- Muestras de hemocultivo central y periférico.
- Antibiograma completo reportado.
- Expediente clínico electrónico completo, que mencionara edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria, invasiones, antibióticos utilizados en los últimos 3 meses, tratamiento antimicrobiano y días de tratamiento de los pacientes pediátricos con aislamientos de estos patógenos

Exclusión

- Aislamiento de ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa*** y ***Escherichia coli***, ***Klebsiella spp.*** en muestras de Líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, biopsias de tejido, orina y aspirado bronquial
- Expediente electrónico incompleto

V. VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes: ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Escherichia coli*** y ***Klebsiella spp*** detectados en hemocultivos central o periféricos, edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria, invasiones (catéter venoso periférico, sonda urinaria, válvulas de derivación ventrículo peritoneal, drenes), uso de antibióticos en los últimos 3 meses, tratamiento antimicrobiano y días de tratamiento de los pacientes pediátricos con aislamientos de estos patógenos

Dependientes: concentraciones mínimas inhibitorias descritas en cada aislamiento de Ampicilina, Amikacina, Gentamicina, Piperacilina/Tazobactam, Cefepime, Ceftazidima, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacino, Levofloxacino.

VI. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: es el tiempo en años que ha vivido una persona al día de realizar el estudio.

Sexo: condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino.

Días de estancia intrahospitalaria: tiempo en días que ha durado una persona hospitalizada al momento de realizar el estudio.

Hemocultivo periférico: cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente.

Hemocultivo central: cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una línea vascular central.

Intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria: valor nominal otorgado si se realizó o no alguna intervención quirúrgica durante su estancia intrahospitalaria.

Invasiones: valor nominal otorgado si el paciente presentó catéter venoso central, sonda urinaria, válvulas de derivación ventrículo peritoneal, dren.

Uso de antibióticos en los últimos 3 meses: valor nominal otorgado si el paciente recibió o no antibióticos en los últimos 3 meses.

Tratamiento antimicrobiano: antibiótico utilizado durante los hemocultivos central o periféricos positivos con ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Escherichia coli*** y ***Klebsiella spp.***

Días de tratamiento: duración en días de tratamiento antimicrobiano

Acinetobacter baumannii: Bacilo Gram negativo.

Pseudomonas aeruginosa: Bacilo Gram negativo.

Enterobacteriaceae: Bacilo Gram negativo, dentro de las que se incluye ***Escherichia coli***, ***Klebsiella spp.***

Concentración mínima inhibitoria: es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.

Ampicilina: Antibiótico del grupo de penicilinas

Amikacina: Antibiótico del grupo de aminoglucósidos.

Gentamicina: Antibiótico del grupo de aminoglucósidos.

Piperacilina/Tazobactam: Antibiótico del grupo de penicilinas sintéticas.

Cefepime: Antibiótico del grupo de cefalosporinas.

Ceftazidima: Antibiótico del grupo de cefalosporinas.

Imipenem: Antibiótico del grupo de los carbapenémicos.

Meropenem: Antibiótico del grupo de los carbapenémicos.

Ciprofloxacino: Antibiótico del grupo de las quinolonas.

Levofloxacino: Antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas.

VII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	de Prueba estadística
<i>Edad</i>	Cuantitativa	Nominal	Años	Frecuencias, porcentajes.
<i>Sexo</i>	Cualitativo	Nominal	Masculino o femenino	Frecuencias, porcentajes.
<i>Días de estancia intrahospitalaria</i>	Cuantitativa	Nominal	Número de Días	Frecuencias, porcentajes.
<i>Hemocultivo central</i>	Cualitativo	Nominal	Positivo o negativo	Frecuencias, porcentajes.
<i>Hemocultivo periférico</i>	Cualitativo	Nominal	Positivo o negativo.	Frecuencias, porcentajes.
<i>Intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria</i>	Cualitativo	Nominal	Si o no	Frecuencias, porcentajes.
<i>Invasiones</i>	Cualitativo	Nominal	Catéter venoso central, sonda urinaria, válvulas de derivación ventrículo peritoneal, dren.	Frecuencias, porcentajes.
<i>Uso de antibióticos en los últimos 3 meses</i>	Cualitativo	Nominal	Si o no	Frecuencias, porcentajes.
<i>Tratamiento antimicrobiano</i>	Cualitativo	Nominal	Ampicilina, Amikacina, Gentamicina, Piperacilina/Tazobactam, Cefepime, Ceftazidima, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacino, Levofloxacino	Frecuencias, porcentajes.
<i>Días de tratamiento Acinetobacter baumannii</i>	Cuantitativo	Nominal	Número de días	Frecuencias, porcentajes.
	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente	Frecuencias, porcentajes.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Enterobacteriaceae</i>	Cualitativo	Nominal	<i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i>	Frecuencias, porcentajes.
<i>Ampicilina</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Amikacina</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Gentamicina</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Cefepime</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Ceftazidima</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Imipenem</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Meropenem</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Ciprofloxacino</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Levofloxacino</i>	Cualitativo	Nominal	Susceptible Intermedio Resistente	Frecuencias, porcentajes.
<i>Días de estancia intrahospitalaria</i>	Cuantitativo	Ordinal	Unidad numérica	Media y DE o mediana y rango

VIII. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Una vez que se aceptó este protocolo por los comités de ética y de investigación, se seleccionarán todos los aislamientos en hemocultivos central y periféricos de ***Acinetobacter baumannii***, ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Escherichia coli*** y ***Klebsiella spp*** encontrados en el reporte microcentinela del servicio de Infectología de nuestra unidad que cumplan con los criterios de inclusión, durante el periodo de Enero del 2019 a Octubre del 2021, se revisará a través del sistema Pasteur sus antibiogramas, donde se estable las concentraciones mínimas inhibitorias de cada antimicrobiano al que puede ser susceptible cada aislamiento. Se realizó el registro de los mismos en la hoja de recolección de datos, que incluyó características clínicas como , edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, intervenciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria, invasiones (catéter venoso periférico, sonda urinaria, válvulas de derivación ventrículo peritoneal, drenes), uso de antibióticos en los últimos 3 meses, tratamiento antimicrobiano y días de tratamiento de los pacientes pediátricos con aislamientos de estos patógenos.

Una vez obtenidos los datos del expediente electrónico, se determinó según las concentraciones mínimas inhibitorias reportadas en cada antibiograma, la susceptibilidad o resistencia antimicrobiana de cada aislamiento a penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos. Posteriormente se realizó el vaciado en bases de datos, donde se asignará un número de folio a cada paciente. Mediante el programa estadístico SPSS 21 se realizará el análisis dependiendo el tipo de variables, y con este registro se calcularán los porcentajes de resistencia bacteriana de los mismos.

IX. PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo con la clasificación de las variables, se calcularán medias y desviación estándar, o medianas y rangos para las variables cuantitativas de acuerdo a la distribución de datos y para las variables categóricas se obtendrán frecuencias y proporciones.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Los aspectos éticos se consideran la base de cualquier estudio ya que establecen los principios con los cuales se elabora cada proyecto. Las normas éticas con las cuales se basa esta investigación tienen como prioridad mantener la integridad de los pacientes.

De manera inicial, el estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (última reforma 2014) en los artículos 13, 14 y 16, este estudio preservará el respeto, protección de los derechos y privacidad de los participantes; así mismo, los médicos que llevaron a cabo esta investigación son especialistas en Infectología pediátrica, y expertos en el tema de estudio, por lo que cuentan con el conocimiento que se requirió para cumplir con este protocolo.

Este estudio se clasifica como sin riesgo, de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada, única y exclusivamente se procederá a revisar registros de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión establecidos previamente. Por este motivo, será necesario solicitar la dispensación del consentimiento informado, de acuerdo a la pauta 10 de las "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos" elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud 2016.

Por otro lado, debido a la edad de la población de este estudio se deberá cumplir con las disposiciones sobre la investigación en menores de edad, de acuerdo a pauta 17 de la CIOMS.

De acuerdo a las características del estudio, al ser de tipo retrospectivo, la información que se obtuvo fue recolectada en un formato previamente diseñado, completamente independiente al expediente clínico. En el servicio de Infectología pediátrica, se cuenta con registros diarios aislamientos bacterianos hospitalarios (censos) donde se establece la bacteria y de donde se realizó el aislamiento, como los hemocultivos, y el resto de los datos se obtuvieron de los expedientes físicos, electrónicos y de la página virtual del laboratorio de la unidad. El equipo de investigadores fue el único que estuvo en contacto con la información, de acuerdo a lo establecido en la Pauta 12 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos”, manteniendo confidencialidad de la información, el equipo se compromete que en caso de publicación de los datos, no se brindara información personal que pudiera identificar a los participantes; dicha información se mantendrá bajo resguardo en computadora personal, con clave, esta información se mantendrá por un periodo de 5 años

Por otro lado, la base de datos utilizada en esta investigación no contará con ningún tipo de información personal, como nombre o número de seguridad social, identificando a cada paciente con un número de folio; al concluir el estudio, dicha base se resguardara por 5 años, de acuerdo a lo establecido en el artículo 16 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Consentimiento informado:

El presente protocolo de investigación no se considera de riesgo, ya que es un estudio retrospectivo, y se realizará mediante revisión de expediente electrónico.

Los resultados conservarán la confidencialidad de los datos y en ningún momento serán revelados, ya sea nombre u otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico, se agrega carta de dispensa en el ANEXO

2.

VIII. RECURSOS

Materiales

Equipo de cómputo portátil, expedientes clínicos del sistema CDI.

Consumibles para impresora.

Software para procesamiento de textos y base de datos.

Software para análisis estadístico

Reactivos de laboratorio para determinaciones de las variables dependientes

Humanos

ALUMNO (A)

Dra. Lucero Obdulia González Romero

Residente de segundo año infectología pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991439810. DGP 10189773

Teléfono: 311 2856873

Correo electrónico: lucero.gonzalezromero@gmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. José Ecil Santos Hernández

MNF Infectólogo Pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: DGP: 10554896

Teléfono: 311 168 0909

Correo: ecil55@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Rosa Ortega Cortés

MNF Pediatra. Jefatura de enseñanza UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 9951873. DGP. 1623643

Teléfono: 3333991658

Correo: drarosyortegac@hotmail.com

Financieros

La determinación de los Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021, se realizó con los datos encontrados en los expedientes clínicos y sistema Pasteur de los pacientes que tengan criterios de inclusión, por lo que el presente estudio no requirió financiamiento externo.

Infraestructura

Se contó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con los expedientes clínicos en electrónico en el sistema CDI, así como en el sistema Pasteur los datos para la revisión y análisis de resultados.

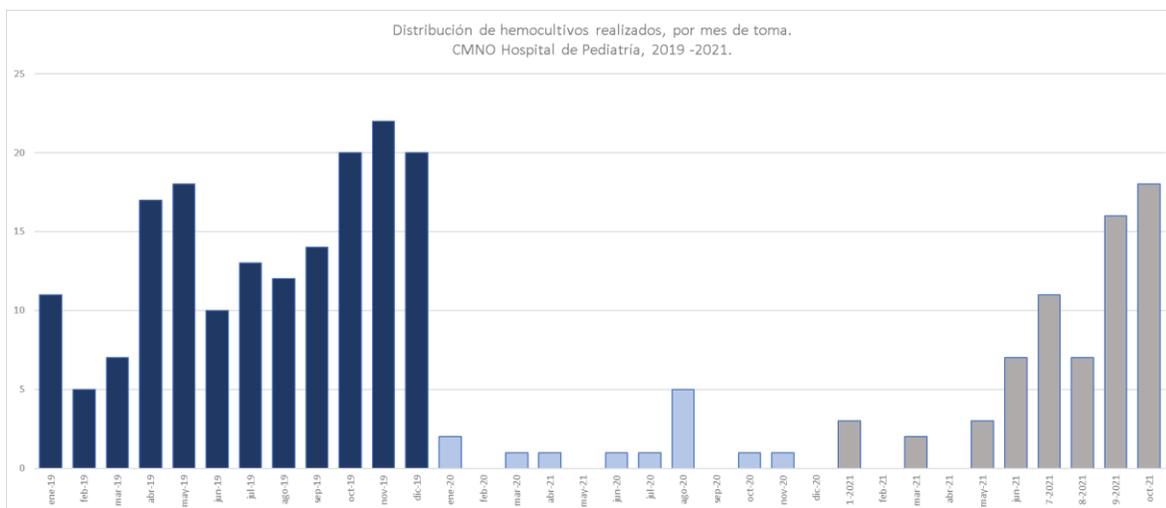
Factibilidad

El Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Occidente es un centro de referencia nacional para pacientes de todas las especialidades. La descripción de los patrones de resistencia bacteriana, se realizó con recursos

propios del hospital por lo que el presente estudio no requirió financiamiento externo. Como recursos humanos se contará con la participación de investigadores con amplia experiencia. La Tesista fue la encargada del llenado de la hoja de recolección de datos y del registro de estos últimos en la base datos. El análisis estadístico se realizó con el apoyo del investigador responsable de este proyecto.

RESULTADOS

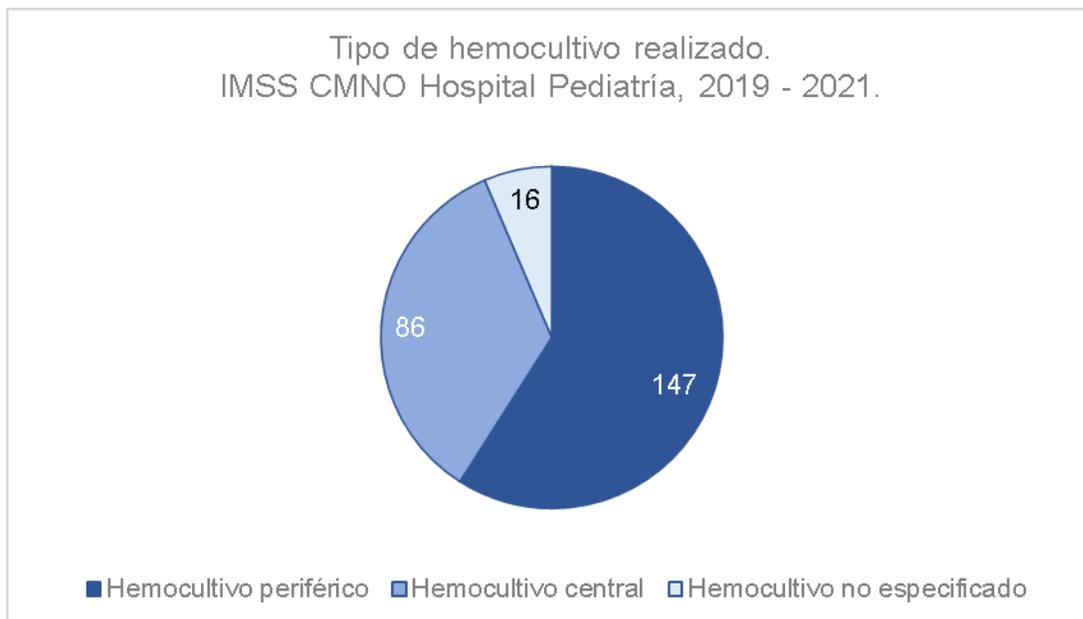
Se identifican 249 registros, correspondientes casos con reporte de hemocultivo. La mayoría se realizaron durante 2019.



Hemocultivos realizados, distribución por mes y año.
 CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

	2019		2020		2021	
	# cultivos	%	# cultivos	%	# cultivos	%
Enero	11	6.51%	2	15.38%	3	4.48%
Febrero	5	2.96%	0	0.00%	0	0.00%
Marzo	7	4.14%	1	7.69%	2	2.99%
Abril	17	10.06%	1	7.69%	0	0.00%
Mayo	18	10.65%	0	0.00%	3	4.48%
Junio	10	5.92%	1	7.69%	7	10.45%
Julio	13	7.69%	1	7.69%	11	16.42%
Agosto	12	7.10%	5	38.46%	7	10.45%
Septiembre	14	8.28%	0	0.00%	16	23.88%
Octubre	20	11.83%	1	7.69%	18	26.87%
Noviembre	22	13.02%	1	7.69%	-	-
Diciembre	20	11.83%	0	0.00%	-	-
	169	100.00%	13	100.00%	67	100.00%

En términos generales, los hemocultivos realizados corresponden en mayormente a los de origen periférico (n=147, 59.04%).



Hemocultivos realizados.
 IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

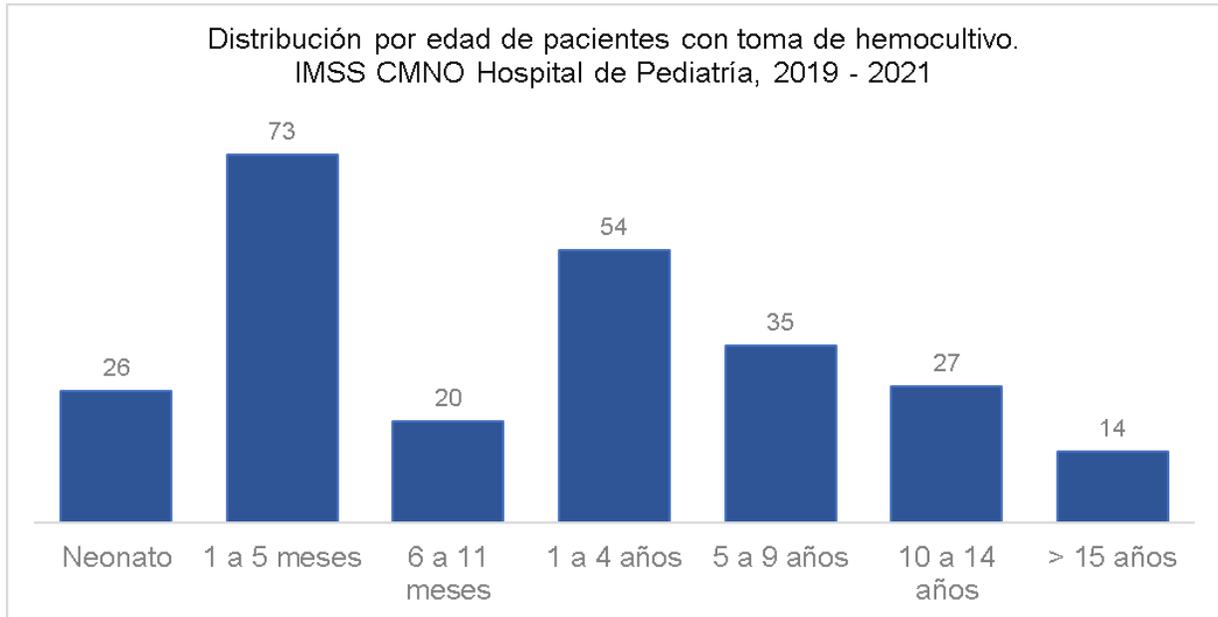
Tipo de hemocultivo	Frecuencia	%
Hemocultivo periférico	147	59.04%
Hemocultivo central	86	34.54%
Hemocultivo no especificado	16	6.43%

El rango de edad de los pacientes a los que se realizó hemocultivo se encuentra de los 4 días a los 17 años, con un promedio de 3.5 años.

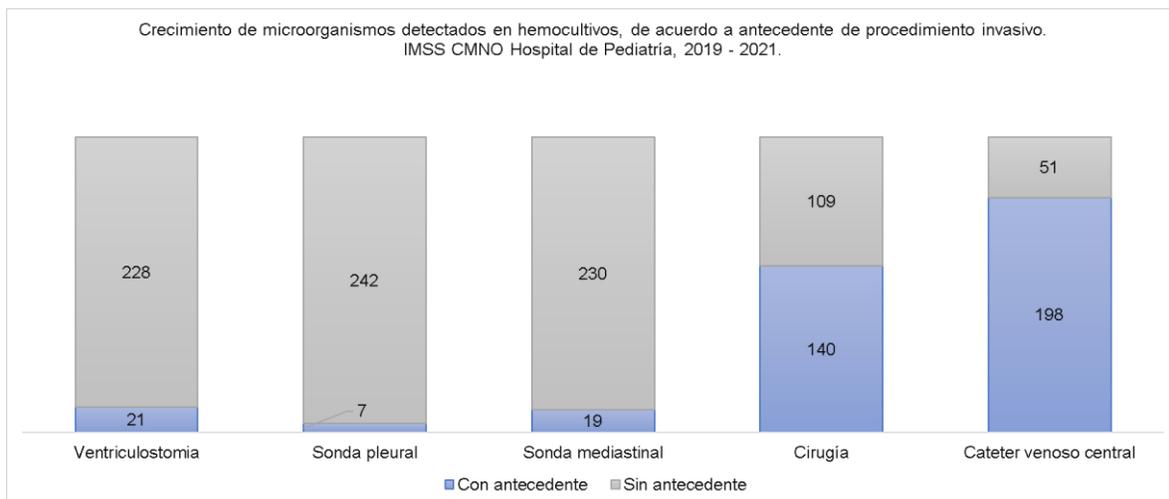
Distribución por edad de pacientes con toma de cultivo.
 IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021

Grupo de edad	# casos	%
Neonato	26	10.44%
1 a 5 meses	73	29.32%
6 a 11 meses	20	8.03%
1 a 4 años	54	21.69%
5 a 9 años	35	14.06%
10 a 14 años	27	10.84%
> 15 años	14	5.62%
Total general	249	100.00%

El grupo de edad con mayor número de casos corresponde al conformado por pacientes de 1 a 5 meses (n=73, 29.32%).



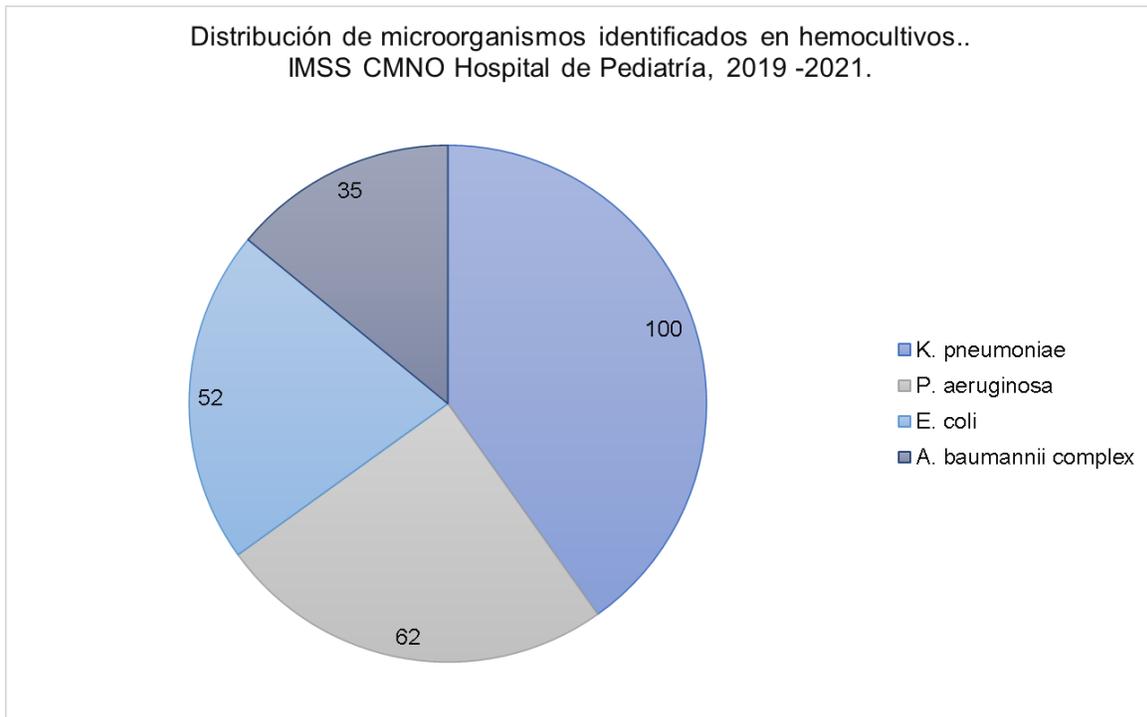
En términos generales, se identificó un mayor desarrollo bacteriano en muestras de hemocultivo de pacientes con antecedente de colocación de catéter venoso central, por el contrario se observó menor crecimiento bacteriano en pacientes con antecedente de colocación de sonda pleural.



Distribución de microorganismos detectados en hemocultivos, de acuerdo a antecedente de procedimiento invasivo en el paciente.
 IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

	<i>A. baumannii complex</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Ventriculostomía										
Con antecedente	1	2.857%	4	7.69%	10	10.00%	6	9.68%	21	8.43%
Sin antecedente	34	97.143%	48	92.31%	90	90.00%	56	90.32%	228	91.57%
Sonda pleural										
Con antecedente	1	2.857%	-	-	5	5.00%	1	1.61%	7	2.81%
Sin antecedente	34	97.143%	52	100.00%	95	95.00%	61	98.39%	242	97.19%
Sonda mediastinal										
Con antecedente	6	17.143%	2	3.85%	8	8.00%	3	4.84%	19	7.63%
Sin antecedente	29	82.857%	50	96.15%	92	92.00%	59	95.16%	230	92.37%
Cirugía										
Con antecedente	24	68.571%	18	34.62%	65	65.00%	33	53.23%	140	56.22%
Sin antecedente	11	31.429%	34	65.38%	35	35.00%	29	46.77%	109	43.78%
Cateter venoso central										
Con antecedente	33	94.286%	27	51.92%	94	94.00%	44	70.97%	198	79.52%
Sin antecedente	2	5.714%	25	48.08%	6	6.00%	18	29.03%	51	20.48%

Se identificaron cuatro microorganismos en los hemocultivos, por orden de frecuencia *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. baumannii complex*.



Por tipo de hemocultivo realizado, se aprecia que *K. pneumoniae* tuvo mayor crecimiento tanto en los hemocultivos periféricos, centrales y aquellos en los que no se especificó el tipo de hemocultivo realizado.

Microorganismos identificados, de acuerdo a tipo de hemocultivo realizado.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

Microorganismo	Hemocultivo periférico		Hemocultivo central		Hemocultivo no especificado		TOTAL GENERAL	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<i>K. pneumoniae</i>	54	36.73%	38	44.19%	8	50.00%	100	40.16%
<i>P. aeruginosa</i>	40	27.21%	18	20.93%	4	25.00%	62	24.90%
<i>E. coli</i>	35	23.81%	13	15.12%	4	25.00%	52	20.88%
<i>A. baumannii complex</i>	18	12.24%	17	19.77%	-	-	35	14.06%

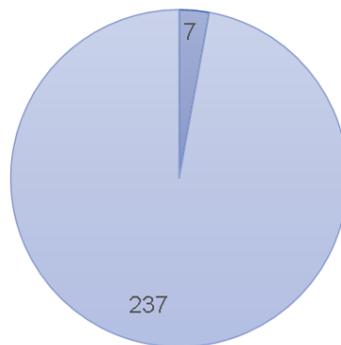
A. Baumannii complex, se identificó con mayor frecuencia en el grupo de edad de 1 a 4 años, *E. coli* se identificó con mayor frecuencia en el grupo conformado entre los 10 – 14 años. *K. pneumoniae* se encuentra con mayor frecuencia en el grupo conformado por pacientes con edad de 1 a 5 meses , mismo grupo con mayor crecimiento de *P. aeruginosa*.

Distribución de microorganismos identificados en hemocultivos, de acuerdo a grupo de edad del paciente.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

Grupo de edad	<i>A. baumannii complex</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Neonato	1	2.86%	8	15.38%	16	16.00%	1	1.61%	26	10.44%
1 a 5 meses	3	8.57%	4	7.69%	43	43.00%	23	37.10%	73	29.32%
6 a 11 meses	7	20.00%	1	1.92%	10	10.00%	2	3.23%	20	8.03%
1 a 4 años	10	28.57%	11	21.15%	17	17.00%	16	25.81%	54	21.69%
5 a 9 años	3	8.57%	10	19.23%	8	8.00%	14	22.58%	35	14.06%
10 a 14 años	8	22.86%	12	23.08%	4	4.00%	3	4.84%	27	10.84%
> 15 años	3	8.57%	6	11.54%	2	2.00%	3	4.84%	14	5.62%

Destaca que en el 2.81% (n=7) hemocultivos se reportó el crecimiento de un segundo microorganismo.

Hemocultivos con crecimiento de dos microorganismos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.



■ Con reporte crecimiento dos microorganismos ■ Sin reporte crecimiento dos microorganismos

Porcentaje de hemocultivos con crecimiento de dos microorganismos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

	# Hemocultivos realizados	%
Con reporte crecimiento dos microorganismos	7	2.81%
Sin reporte crecimiento dos microorganismos	237	95.18%
Total	249	100.00%

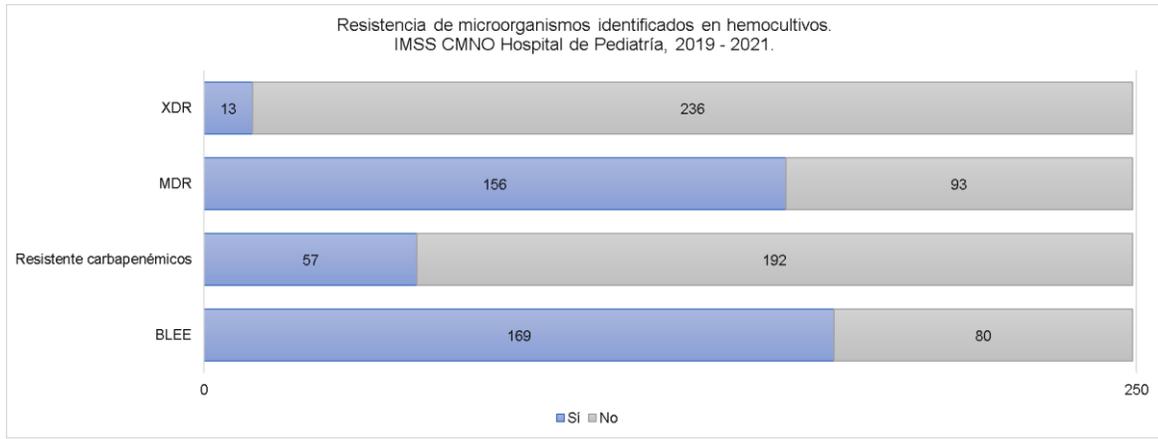
Segundo microorganismo identificado, de acuerdo a tipo de hemocultivo realizado.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

Microorganismo	Hemocultivo periférico		Hemocultivo central		Hemocultivo no especificado		TOTAL GENERAL	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sin crecimiento	139	94.56%	82	95.35%	16	100%	237	95.18%
<i>E. cloacae</i>	3	2.04%	1	1.16%	-	-	4	1.61%
<i>E. faecalis</i>	1	0.68%	1	1.16%	-	-	2	0.80%
<i>E. coli</i>	2	1.36%	-	-	-	-	2	0.80%
<i>S. hominis hominis</i>	1	0.68%	-	-	-	-	1	0.40%
<i>S. epidermidis</i>	1	0.68%	-	-	-	-	1	0.40%
<i>C. freundii</i>	-	-	1	1.16%	-	-	1	0.40%
<i>E. coli</i> BLEE	-	-	1	1.16%	-	-	1	0.40%

En la siguiente tabla, se aprecia la resistencia reportada de los microorganismos reportados en hemocultivos a diversos antibióticos.

Resistencia reportada a antibióticos de microorganismos identificados en hemocultivos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

		<i>A. baumannii</i> complex		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		TOTAL GENERAL	
		#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Amikacina	Intermedio	1	2.86%	5	9.62%	5	5.00%	6	9.68%	17	6.83%
	Resistente	10	28.57%	3	5.77%	8	8.00%	18	29.03%	39	15.66%
	Susceptible	24	68.57%	44	84.62%	87	87.00%	38	61.29%	193	77.51%
Gentamicina	Intermedio	1	2.86%	3	5.77%	6	6.00%	7	11.29%	17	6.83%
	Resistente	9	25.71%	22	42.31%	24	24.00%	25	40.32%	80	32.13%
	Susceptible	25	71.43%	27	51.92%	70	70.00%	30	48.39%	152	61.04%
Ciprofloxacino	Intermedio	2	5.71%	2	3.85%	6	6.00%	11	17.74%	21	8.43%
	Resistente	9	25.71%	36	69.23%	41	41.00%	17	27.42%	103	41.37%
	Susceptible	24	68.57%	14	26.92%	53	53.00%	34	54.84%	125	50.20%
Levofloxacino	Intermedio	-	-	1	1.92%	4	4.00%	3	4.84%	4	1.61%
	Resistente	8	22.86%	38	73.08%	27	27.00%	17	27.42%	163	65.46%
	Susceptible	27	77.14%	13	25.00%	69	69.00%	42	67.74%	82	32.93%
Cefepime	Intermedio	-	-	3	5.77%	2	2.00%	5	8.06%	10	4.02%
	Resistente	9	25.71%	35	67.31%	68	68.00%	42	67.74%	154	61.85%
	Susceptible	26	74.29%	14	26.92%	30	30.00%	15	24.19%	85	34.14%
Ceftazidima	Intermedio	1	2.86%	2	3.85%	-	-	3	4.84%	6	2.41%
	Resistente	11	31.43%	37	71.15%	68	68.00%	45	72.58%	161	64.66%
	Susceptible	23	65.71%	13	25.00%	32	32.00%	14	22.58%	82	32.93%
Ceftriaxona	Resistencia intrínseca	12	34.29%	-	-	-	-	62	100.00%	74	29.72%
	Resistente	23	65.71%	36	69.23%	68	68.00%	-	-	127	51.00%
	Susceptible	-	-	16	30.77%	32	32.00%	-	-	48	19.28%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefotaxima	Resistencia intrínseca	12	34.29%	-	-	-	-	62	100.00%	74	29.72%
	Resistente	23	65.71%	36	69.23%	68	68.00%	-	-	127	51.00%
	Susceptible	-	-	16	30.77%	32	32.00%	-	-	48	19.28%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	Intermedio	-	-	-	-	1	1.00%	2	3.23%	3	1.20%
	Resistente	12	34.29%	5	9.62%	3	3.00%	34	54.84%	54	21.69%
	Susceptible	23	65.71%	47	90.38%	96	96.00%	26	41.94%	192	77.11%
Meropenem	Intermedio	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
	Resistente	13	37.14%	4	7.69%	3	3.00%	31	50.00%	51	20.48%
	Susceptible	22	62.86%	48	92.31%	97	97.00%	30	48.39%	197	79.12%
Ertapenem	Intermedio	-	-	5	9.62%	2	2.00%	-	-	7	2.81%
	Resistencia intrínseca	19	54.29%	-	-	-	-	62	100.00%	81	32.53%
	Resistente	16	45.71%	4	7.69%	6	6.00%	-	-	26	10.44%
	Susceptible	-	-	43	82.69%	92	92.00%	-	-	135	54.22%
Piperacilina - Tazobactam	Intermedio	-	-	6	11.54%	20	20.00%	2	3.23%	28	11.24%
	Resistencia intrínseca	9	25.71%	-	-	-	-	-	-	9	3.61%
	Resistente	21	60.00%	18	34.62%	10	10.00%	39	62.90%	88	35.34%
	Susceptible	5	14.29%	28	53.85%	70	70.00%	21	33.87%	124	49.80%
Ampicilina - Subactam	Intermedio	2	5.71%	20	38.46%	27	27.00%	-	-	49	19.68%
	Resistencia intrínseca	7	20.00%	-	-	-	-	62	100.00%	69	27.71%
	Resistente	5	14.29%	20	38.46%	39	39.00%	-	-	64	25.70%
	Susceptible	21	60.00%	12	23.08%	34	34.00%	-	-	67	26.91%
Ampicilina	Intermedio	-	-	15	28.85%	8	8.00%	-	-	23	9.24%
	Resistencia intrínseca	19	54.29%	-	-	-	-	62	100.00%	81	32.53%
	Resistente	16	45.71%	37	71.15%	89	89.00%	-	-	142	57.03%
	Susceptible	-	-	-	-	3	3.00%	-	-	3	1.20%
Amoxicilina - Ac. Clavulánico	No aplica	-	-	2	3.85%	-	-	-	-	2	0.80%
	Intermedio	-	-	13	25.00%	36	36.00%	-	-	49	19.68%
	Resistencia intrínseca	19	54.29%	-	-	-	-	62	100.00%	81	32.53%
	Resistente	16	45.71%	8	15.38%	18	18.00%	-	-	42	16.87%
Trimetoprim - Sulfametoxazol	Susceptible	-	-	29	55.77%	46	46.00%	-	-	75	30.12%
	Intermedio	-	-	-	-	1	1.00%	-	-	1	0.40%
	Resistencia intrínseca	12	34.29%	-	-	-	-	62	100.00%	74	29.72%
	Resistente	8	22.86%	31	59.62%	42	42.00%	-	-	81	32.53%
Tetraciclina	Susceptible	15	42.86%	21	40.38%	57	57.00%	-	-	93	37.35%
	Intermedio	1	2.86%	4	7.69%	12	12.00%	-	-	17	6.83%
	Resistencia intrínseca	7	20.00%	-	-	-	-	62	100.00%	69	27.71%
	Resistente	9	25.71%	37	71.15%	44	44.00%	-	-	90	36.14%
Tigeraciclina	Susceptible	18	51.43%	11	21.15%	44	44.00%	-	-	73	29.32%
	Intermedio	-	-	-	-	5	5.00%	-	-	5	2.01%
	Resistencia intrínseca	1	2.86%	-	-	-	-	62	100.00%	63	25.30%
	Resistente	1	2.86%	-	-	3	3.00%	-	-	4	1.61%
Susceptible	33	94.29%	52	100.00%	92	92.00%	-	-	177	71.08%	



Resistencia de microorganismos identificados en hemocultivos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

		<i>A. baumannii complex</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		TOTAL GENERAL	
		#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)	Sí	13	37.14%	38	73.08%	69	69.00%	49	79.03%	169	67.87%
	No	22	62.86%	14	26.92%	31	31.00%	13	20.97%	80	32.13%
Resistencia a carbapenémicos	Sí	13	37.14%	4	7.69%	3	3.00%	37	59.68%	57	22.89%
	No	22	62.86%	48	92.31%	97	97.00%	25	40.32%	192	77.11%
Multidrogo resistencia (MDR)	Sí	11	31.43%	38	73.08%	69	69.00%	38	61.29%	156	62.65%
	No	24	68.57%	14	26.92%	31	31.00%	24	38.71%	93	37.35%
Extensamente resistente (XDR)	Sí	5	14.29%	-	-	2	2.00%	6	9.68%	13	5.22%
	No	30	85.71%	52	100.00%	98	98.00%	56	90.32%	236	94.78%

En relación con el tratamiento establecido, en 14 casos (5.62%) no se implementó el uso de antibióticos. En los casos restantes, destaca que meropenem en monoterapia fue el fármaco más utilizado en general.

La monoterapia fue usada en el 32.53% de los casos, la terapia combinada en el 61.85%.

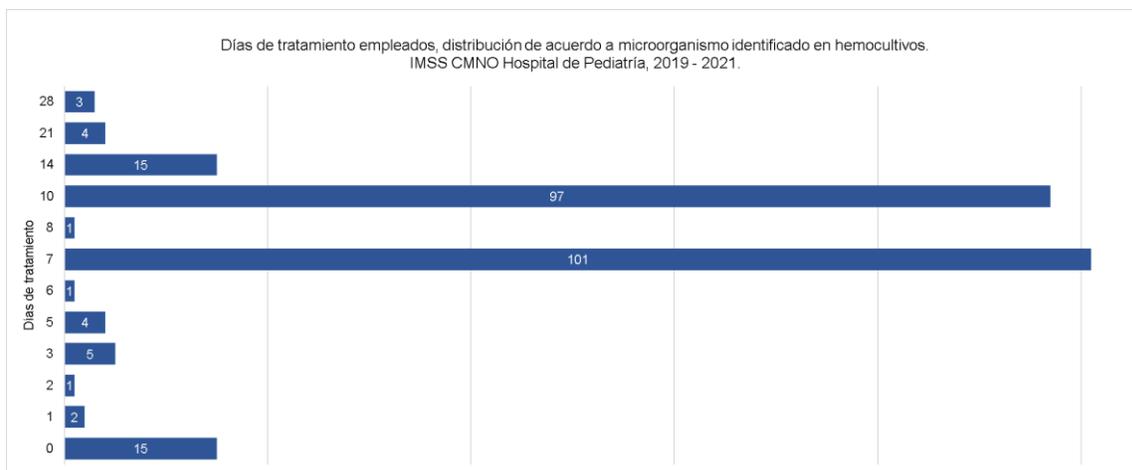
Tipo de tratamiento administrado, distribución de acuerdo a primer microorganismo reportado.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

	A. baumannii complex		E. coli		K. pneumoniae		P. aeruginosa		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Monoterapia	13	37.14%	15	28.85%	38	38.00%	15	24.19%	81	32.53%
Terapia combinada	16	45.71%	36	69.23%	58	58.00%	44	70.97%	154	61.85%
Sin tratamiento	6	17.14%	1	1.92%	4	4.00%	3	4.84%	14	5.62%

Esquema antibioticoterapia empleado, distribución de acuerdo a microorganismo identificado en hemocultivos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 -2021.

Esquema antibiótico	A. baumannii complex		E. coli		K. pneumoniae		P. aeruginosa		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sin antibiótico	6	17.14%	1	1.92%	4	4.00%	3	4.84%	14	5.62%
Meropenem	10	28.57%	10	19.23%	33	33.00%	10	16.13%	63	25.30%
Meropenem - Levofloxacino	4	11.43%	1	1.92%	8	8.00%	5	8.06%	18	7.23%
Meropenem - Vancomicina	1	2.86%	3	5.77%	6	6.00%	7	11.29%	17	6.83%
Meropenem - Amikacina	-	-	2	3.85%	9	9.00%	1	1.61%	12	4.82%
Colistina - Levofloxacino	1	2.86%	-	-	6	6.00%	4	6.45%	11	4.42%
Piperacilina - Tazobactam	-	-	4	7.69%	4	4.00%	2	3.23%	10	4.02%
Cefepime - Amikacina	-	-	7	13.46%	1	1.00%	2	3.23%	10	4.02%
Cefepime - Vancomicina	-	-	2	3.85%	4	4.00%	2	3.23%	8	3.21%
Cefepime	1	2.86%	1	1.92%	4	4.00%	2	3.23%	8	3.21%
Meropenem - Colistina	3	8.57%	-	-	2	2.00%	3	4.84%	8	3.21%
Cefotaxima - Vancomicina	1	2.86%	1	1.92%	4	4.00%	1	1.61%	7	2.81%
Cefotaxima	2	5.71%	2	3.85%	-	-	1	1.61%	5	2.01%
Meropenem - Colistina - Rifampicina	-	-	-	-	3	3.00%	2	3.23%	5	2.01%
Meropenem - Linezolid	1	2.86%	-	-	2	2.00%	1	1.61%	4	1.61%
Meropenem - Linezolid - Caspofungina	-	-	2	3.85%	1	1.00%	1	1.61%	4	1.61%
Meropenem - Vancomicina - Caspofungina	-	-	2	3.85%	1	1.00%	1	1.61%	4	1.61%
Colistina - Tigeciclina	1	2.86%	1	1.92%	-	-	1	1.61%	3	1.20%
Cefepime - Linezolid	1	2.86%	1	1.92%	1	1.00%	-	-	3	1.20%
Meropenem - Metronidazol	-	-	-	-	2	2.00%	1	1.61%	3	1.20%
Ampicilina - Amikacina	-	-	2	3.85%	1	1.00%	-	-	3	1.20%
Ceftriaxona	-	-	1	1.92%	1	1.00%	1	1.61%	3	1.20%
Meropenem - Amikacina - Fluconazol	-	-	2	3.85%	-	-	-	-	2	0.80%
Cefepime - Metronidazol	1	2.86%	-	-	1	1.00%	-	-	2	0.80%
Meropenem - Vancomicina - Fluconazol	-	-	2	3.85%	-	-	-	-	2	0.80%
Ciprofloxacino	-	-	1	1.92%	-	-	1	1.61%	2	0.80%
Meropenem - Colistina - Levofloxacino	-	-	-	-	-	-	2	3.23%	2	0.80%
Meropenem - Rifampicina - Linezolid	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Colistina - Rifampicina	1	2.86%	-	-	-	-	-	-	1	0.40%
Cefotaxima - Ampicilina	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%
Meropenem - Levofloxacino - Linezolid - Anfotericina conv.	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Vancomicina - Voriconazol	-	-	-	-	1	1.00%	-	-	1	0.40%
Colistina - Piperacilina Tazobactam	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Trimetoprim	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Amikacina - Anfotericina	1	2.86%	-	-	-	-	-	-	1	0.40%
Meropenem - Vancomicina - Anfotericina	-	-	-	-	1	1.00%	-	-	1	0.40%
Cefotaxima - Metronidazol	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Colistina - Linezolid	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Linezolid - Trimetoprim	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Levofloxacino - Linezolid	-	-	-	-	-	-	1	1.61%	1	0.40%
Meropenem - Fluconazol	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%
Meropenem - Linezolid - Metronidazol	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%
Cefotaxima - Amikacina	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%

El rango de tratamiento se documentó de los 0 a los 28 días, con un promedio de 8.47 días (desv. Est 4.07 días). En la mayoría de los casos se implementaron 7 días de tratamiento.

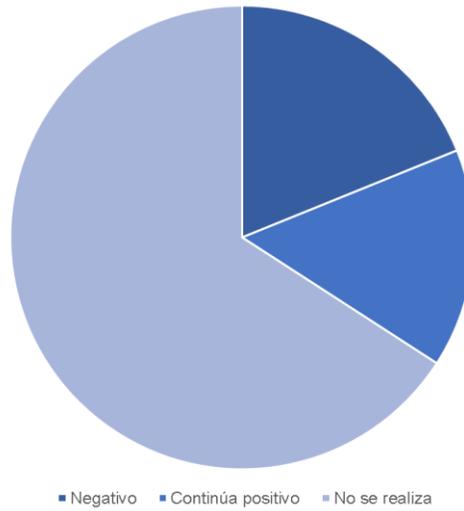


Días de tratamiento empleados, distribución de acuerdo a microorganismo identificado en hemocultivos.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

Días de tratamiento	A. baumannii complex		E. coli		K. pneumoniae		P. aeruginosa		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	6	17.14%	1	1.92%	5	5.00%	3	4.84%	15	6.02%
1	-	-	1	1.92%	-	-	1	1.61%	2	0.80%
2	1	2.86%	-	-	-	-	-	-	1	0.40%
3	1	2.86%	-	-	2	2.00%	2	3.23%	5	2.01%
5	-	-	-	-	1	1.00%	3	4.84%	4	1.61%
6	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%
7	9	25.71%	30	57.69%	39	39.00%	23	37.10%	101	40.56%
8	-	-	1	1.92%	-	-	-	-	1	0.40%
10	10	28.57%	15	28.85%	46	46.00%	26	41.94%	97	38.96%
14	4	11.43%	2	3.85%	6	6.00%	3	4.84%	15	6.02%
21	1	2.86%	1	1.92%	1	1.00%	1	1.61%	4	1.61%
28	3	8.57%	-	-	-	-	-	-	3	1.20%

En 164 casos no se realizó toma de hemocultivo subsecuente. Únicamente en el 18.88% se observó el nulo crecimiento de microorganismos.

Negativización de hemocultivos posterior a tratamiento, distribución de acuerdo a primer microorganismo reportado.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.



Negativización de hemocultivos posterior a tratamiento, distribución de acuerdo a primer microorganismo reportado.
IMSS CMNO Hospital de Pediatría, 2019 - 2021.

	A. baumannii complex		E. coli		K. pneumoniae		P. aeruginosa		Total general	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Negativo	8	22.86%	8	15.38%	26	26.00%	5	8.06%	47	18.88%
Continúa positivo	11	31.43%	2	3.85%	19	19.00%	6	9.68%	38	15.26%
No se realiza	16	45.71%	42	80.77%	55	55.00%	51	82.26%	164	65.86%

Relacionado a defunciones, se documentaron 49 que corresponden al 19.68%.

DISCUSION

La resistencia bacteriana es un problema de salud mundial, sobretodo en infecciones por bacilos Gram negativos, con pocas estrategias terapéuticas para el manejo en caso de multidrogoresistencia.

Los principales patógenos encontrados en pacientes pediátricos intrahospitalarios son los mismos agentes descritos de prioridad crítica de la OMS para la búsqueda de nuevos antibióticos; por orden de frecuencia en esta unidad contamos el agente más frecuente es ***K. pneumoniae* 40.16%**, **seguido por *P. aeruginosa* 24.9%**, ***E. coli* 20.88%** y ***A. baumannii* 14.06%**.

En nuestra unidad médica de alta especialidad, se encontró que los aislamientos en hemocultivos de ***Enterobacterias* (*E. coli* y *K. pneumoniae*)** se presenta una elevada resistencia a cefalosporinas (de tercera generación hasta 69% y cuarta generación 71%), y de estas hasta el 73% son formadoras de BLEE, siendo mayor número en comparación con el Reporte hospitalario de la Red PUCRA en 2018, donde se considera que al menos el 60% de los aislamientos tienen la capacidad de producir estas enzimas. En la UMAE HP se determinó mediante antibiograma un fenotipo multidrogoresistente mayor, con una frecuencia del 69-73%, y resistencia a carbapenémicos del 3 al 7.6%.

Respecto a ***P. aeruginosa*** se reportó una resistencia a carbapenémicos del 59.68%, con un fenotipo multidrogoresistente del 61%, de manera superior a lo reportado a nivel nacional donde la resistencia a meropenem fue solo del 33%.

Respecto a ***A. baumannii*** se reportó una resistencia a carbapenémicos del 37%, con un fenotipo multidrogoresistente hasta en 31% de los casos, y extensamente resistentes en un 14%, en comparación con las cifras a nivel nacional donde se reportan resistencias más elevadas, con porcentajes de resistencia a carbapenémicos entre el 56% y 92%.

En cuanto al tratamiento de estas bacteriemias la monoterapia con meropenem se utilizó en un 25% de los casos, seguido por terapias combinadas, dentro de las cuales en primer lugar se encuentra meropenem en sinergia con levofloxacin que fue utilizada en 7.23%, meropenem con amikacina en 4.8%, colistina con levofloxacin 4.4%, meropenem más colistina en 3.2%, entre otros. El rango de tratamiento se documentó de los 0 a los 28 días, con un promedio de 8.47 días. En la mayoría de los casos se implementaron 7 días de tratamiento.

Relacionado a defunciones, se documentaron 49 que corresponden al 19.68% de los pacientes que integraron este estudio; de estas la causa más frecuente fue ***P. aeruginosa*** con un 24%, seguido de ***K. pneumoniae*** 21%, ***E. coli*** 19%, ***A. baumannii*** 8%.

CONCLUSIONES:

1. En la UMAE Hospital de pediatría del periodo 2019 al 2021 por orden de frecuencia en esta unidad contamos como el agente más frecuente a ***K. pneumoniae* 40.16%, seguido por *P. aeruginosa* 24.9%, *E. coli* 20.88% y *A. baumannii* 14.06%.**
2. En la UMAE Hospital de pediatría del periodo 2019 al 2021, el principal agente causal de bacteriemia fue ***K. pneumoniae***, donde se encontró una elevada resistencia a cefalosporinas de tercera hasta 69% y cuarta generación 71%, y de estas hasta 73% son formadoras de BLEE.
3. En general de estos agentes se reportó 23% de resistencia a los carbapenémicos. Por agente específico: ***K. pneumoniae* 3% , seguido por *P. aeruginosa* 50% , *E. coli* 7.6% y *A. baumannii* 37.14%**
4. En cuanto a los fenotipos de resistencia de las bacteriemias por estos agentes en general, se encontró BLEE 67.8 %, MDR 62.65%, XDR 5.2%.
5. El grupo de edad con mayor número de bacteriemia por los agentes descritos, corresponde al conformado por pacientes de 1 a 5 meses. La causa más frecuente de defunción fue ***P. aeruginosa*** con un 24%. El antecedente más frecuente en los hemocultivos donde se aislaron estos agentes fue el uso de catéter venoso central 79% de los casos. El tratamiento más utilizado en monoterapia fue meropenem 32.53%, tratamiento combinado meropenem con levofloxacino 61.8% y la duración de esquema antimicrobiano con un promedio de 8 días.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos : una crisis global. Antibiotic resistance : A global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(10):692–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
2. Salud OM de la. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. *Página Web OFICIAL*. 2017. p. 1–6.
3. García-betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2020;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>
4. Bengtsson-palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. 2018;(October 2017):68–80.
5. Virta M. Antibiotic resistance in the wild : an eco- evolutionary perspective. 2017;
6. Bacteria P. Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in Antibiotic-Producing and Pathogenic Bacteria. 2019;1–55.
7. Gonc A, Radhouani H, Igrejas G. Molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase- producing *Escherichia coli* isolates from red foxes in Portugal. *Arch Microbiol*. 2013;195:141–4.
8. Gibson MK, Forsberg KJ, Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *Internatonal Soc Microb Ecol*. 2015;207–16.
9. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica Enterobacterias con resistencia transferible a colistina. *Alerta epidemiológica*. 2016;
10. Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases*.
11. Lalaoui R, Javelle E, Bakour S, Ubeda C. Infections Due to Carbapenem-Resistant Bacteria in Patients With Hematologic Malignancies. 2020;11(July).

12. Fraimow, Henry. Nahra R. Infecciones por Gram negativos resistente [Internet]. 2013. p. 896–921. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.010%0A>
13. Moyano AJ, Sola C, Bocco L, Luján AM, Smania AM. Mucoïdy , Quorum Sensing , Mismatch Repair and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Chronic Airways Infections. 2010;5(9).
14. Hall, Clayton. Hinz A et al. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Antibiotic Resistance Gene *ndvB* Expression Requires the RpoS Stationary-Phase Sigma Factor. *Appl Environ Microbiol*. 2018;1–18.
15. Ponce de León S et al. Programa Universitario de investigación en salud. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los hospitales de la Red del PUCRA. Ciudad de México, México; 2018.
16. Organizaci L. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. 2017;23:1–6.
17. Gales, Ana C. Vignoli R. Mecanismos de resistencia a antibioticos. Curso online “Interpretación del Antibiograma en la práctica clínica diaria.” 2016;
18. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. Institute; C and LS, editor. Wayne, PA; 2020.
19. Sanctis G De, Ferraris A, Ducatenzeiler L, Benso J, Fernández-otero L, Angriman F. Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por. 2016;239–45.
20. Treçarichi EM, Tumbarello M, Treçarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence* [Internet]. 2017;8(4):470–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1292196>

XI. ANEXOS: “Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021”

Anexo 1. Cuestionario para recolección de datos

Folio de paciente:

Variables Independientes:

Edad	Días de estancia	Sexo	Intervenciones quirúrgicas	Invasiones (catéter venoso periférico, sonda urinaria, válvulas de derivación ventrículo peritoneal, dren)	Uso de Antibióticos (últimos 3 meses)	Tipo de hemocultivo	Bacteria aislada	Tratamiento antibacteriano o establecido	Días de tratamiento
		M F	Si o No	Si o No	Si o No	Central o periférico	A. baumannii, P. aeruginosa, E. coli o Klebsiella spp		

Dependientes:

Antibiótico	Concentración mínima inhibitoria	Susceptible o resistente
Ampicilina		
Amikacina		
Gentamicina		
Piperacilina/Tazobactam		
Cefepime		
Ceftazidima		
Imipenem		
Meropenem		
Ciprofloxacino		
Levofloxacino		

Anexo 2. CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo 2. CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

Guadalajara, Jalisco a Noviembre 2021

I. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Investigador Responsable: Dr. José Ecil Santos Hernández
Título del Estudio: "Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021"

II. JUSTIFICACIÓN DE LA DISPENSA:

Por medio del presente solicito al Comité de ética en investigación, dispensa para prescindir del consentimiento informado, ya que nuestro estudio es considerado como una investigación sin riesgo sustentado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación 2014, artículo 17, basado en registros, expedientes electrónicos y físicos con datos anónimos, identificados únicamente por número de folio. Sin la dispensa la investigación será impracticable, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no hay forma de ubicar a los tutores legales de los pacientes participantes y de solicitar y firmar consentimiento informado, el estudio preservará en todo momento la privacidad de la información recabada, sin registrar nombre y número de afiliación. Por lo que apegándonos a la pauta 10 de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) solicitamos esta dispensa.

Dr. José Ecil Santos Hernández

Nombre y firma de investigador responsable

Anexo 3 Carta de Confidencialidad

Anexo 3 Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a Noviembre 2021

El C. José Ecil Santos Hernández Infectólogo Pediatra, investigador responsable del proyecto titulado "Patrones de resistencia bacteriana de los patógenos prioridad crítica de la OMS en hemocultivos del hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, de Enero 2019 a Octubre 2021", la C. Rosa Ortega Cortés investigador asociado y la C. Lucero Obdulia González Romero estudiante colaborador de segundo año de infectología pediátrica con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, C. P 44340, Guadalajara, Jalisco; a Octubre 2021, se comprometen a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

ACEPTO

Nombre y firma


José Ecil Santos Hernández

Anexo 4 Dictamen de SIRELCIS

7/1/22 7:50

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Martes, 11 de enero de 2022**

Dr. José Ecil Santos Hernández

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Patrones de resistencia bacteriana en patógenos prioridad crítica de la OMS en el Hospital de Pediatría CMNO 2019 al 2021** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2022-1302-002

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.E. Ruth Alejandra Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL