



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN DEL TORRENTE
SANGUÍNEO POR BACILOS GRAM NEGATIVOS
MULTIDROGO RESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. LUIS EDUARDO PACHECO MEDINA

TUTOR:

DRA. MARTHA J. AVILÉS ROBLES

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Ciudad de México, 03 de junio de 2022

Hoja de recolección de firmas de la tesis titulada: "Factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos"

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud



Dra. Martha J. Avilés Robles
Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

DEDICATORIA

A mi **mamá y papá**, gracias por permitirme soñar, motivarme y alentarme a siempre alcanzar mis metas. Nunca dudaron de mí, soy orgulloso de ser su hijo y feliz de compartir este logro con ustdes.

A **mami**, que desde el cielo me acompañas, cada logro lo celebro contigo.

A mi familia, gracias por siempre estar pendientes de mí y apoyarme en todos los escenarios. A **Tata, Andrés, Tía Lupita y Tío Will**.

A la **Dra. Martha Avilés**, por su paciencia, tiempo y sabiduría. Siempre le estaré agradecido por aceptarme como su tesista, por enseñarme y guiarme en lo bonito que es la Infectología.

A **Pau**, mi compañera de vida, mi mejor amiga. Gracias por siempre creer en mí, por apoyarme en todos los retos que se nos han presentado, por todas esas noches de estudio, de guardias, de llanto y grandes risas. Soy feliz a tu lado. Te amo.

Siempre soñé con ser Pediatra egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez y continuar mi desarrollo profesional en él. Hoy estamos más cerca de esa meta.

ÍNDICE

Marco teórico	1
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	11
Pregunta de Investigación	12
Justificación	12
Objetivos	13
Hipótesis	13
Material y métodos (diseño, periodo, universo, población y muestra, definición de caso y de control)	13
Criterios de selección	14
Definición conceptual y operacional de variables	15
Técnicas y procedimiento de recolección de la información	20
Plan de análisis estadístico	20
Recursos humanos, materiales y financieros	21
Consideraciones éticas	21
Resultados del estudio	22
Discusión	28
Conclusión	31
Cronograma	32
Limitaciones	33
Bibliografía	34
Anexo	38

MARCO TEÓRICO

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son enfermedades infecciosas definidas por la presencia de microorganismos bacterianos o fúngicos en el torrente sanguíneo que provocan una respuesta inflamatoria caracterizada por la alteración de parámetros clínicos, de laboratorio y hemodinámicos. En este sentido, la definición de ITS y el de sepsis son dos caras de un mismo fenómeno, dado que la sepsis es un síndrome infeccioso desencadenado por una enfermedad infecciosa, mientras que la ITS es una sepsis generada por microorganismos viables que circulan en el torrente sanguíneo. Por supuesto, la ITS puede estar precedida, seguida o ser concomitante de una enfermedad infecciosa localizada como endocarditis, neumonía, infección del tracto urinario, meningitis u otras. Las ITS pueden ser clasificadas dentro de tres grupos: el primero son aquellos pacientes inmunocompetentes, los segundos son aquellos con alguna condición fisiológica que disminuye sus defensas (recién nacidos o adultos mayores) y tercero quienes tengan afección por alguna enfermedad de base o condición farmacológica que predisponga a las infecciones¹.

En la literatura médica internacional, históricamente se han empleado múltiples definiciones para caracterizar los distintos patrones de resistencia antimicrobiana de aquellos microorganismos que han adquirido relevancia en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud; por lo anterior, un grupo de expertos se reunieron para generar una iniciativa que estuvo conformada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en el idioma inglés) y el Centro Europeo para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en el idioma Inglés) en la cual se creó la siguiente terminología internacional que define y normaliza los patrones de resistencia de aquellas bacterias con relevancia en infecciones asociadas a cuidados de la salud (*Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*):

- 1.-Multidrogo resistentes (MDR): resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas.
- 2.-Extensamente resistentes (XDR): resistencia a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto en ≤ 2 categorías.
- 3.-Pandrogo resistentes (PDR): resistencia a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos².

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es una bacteria Gram negativa ubicua perteneciente a la familia *Pseudomonadaceae* que es capaz de sobrevivir en una amplia gama de ambientes³. Mundialmente, esta bacteria ha sido reconocida como un patógeno oportunista siendo el microorganismo que más se asocia a infecciones asociadas a cuidados de la salud y neumonías graves con ventilación mecánica invasiva⁴. Raramente afecta individuos previamente sanos, pero causa una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística e individuos inmunocomprometidos⁵.

El tratamiento de las infecciones causadas por *P. aeruginosa* se ha convertido en un verdadero reto debido a la habilidad que posee esta bacteria para resistir a muchos de los antibióticos que actualmente se encuentran disponibles⁶. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud enlistó a la *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos como una de las tres especies de bacterias para las cuales existe una necesidad imperiosa de desarrollar nuevos antibióticos efectivos contra las infecciones generadas por este agente³.

Microbiología

P. aeruginosa es la principal especie patogénica de la familia *Pseudomonadaceae* y se identifica fácilmente como un bacilo Gram negativo, recto o ligeramente curvado. Las principales características morfológicas en medios de laboratorio incluyen la producción de pigmentos, especialmente un pigmento de fenacina soluble de color azul, llamado piocianina. El nombre *aeruginosa* procede del color verde azulado que se observa en el interior de las colonias de muchos aislados clínicos. La mayoría de las cepas también producen un olor característico “similar a

la uva” o “similar al taco de maíz”. Puede crecer en una amplia variedad de medios que van desde los más simples hasta los complejos.

Desde el punto de vista de la ultraestructura, *P. aeruginosa* produce un flagelo polar único y muchas fimbrias o pili en la superficie celular³.

Epidemiología

En el área hospitalaria, *P. aeruginosa* puede colonizar superficies húmedas de los pacientes en la axila, oído y periné, así como también se aísla desde otros entornos húmedos, inanimados, que incluye agua en lavabos y sumideros. Las infecciones asociadas a cuidados de la salud se atribuyen normalmente a adquisición del microorganismo en el hospital, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, quimioterapia o cirugía³. Se ha sugerido que *P. aeruginosa* endógena llevada a las unidades de cuidados intensivos por pacientes desde la comunidad puede servir como fuente de infección grave. Hasta el 7% de los humanos sanos transporta *P. aeruginosa* en la garganta, mucosa nasal o sobre la piel, y se ha registrado tasas de portadores hasta del 24% en las heces⁷.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia característicos de *P. aeruginosa* están clasificados dentro de 3 grandes grupos: intrínsecos, adquiridos y adaptativos. El mecanismo de resistencia intrínseca se refiere a su capacidad innata para disminuir la eficacia de un antibiótico a través de características estructurales o funcionales los cuales están dados principalmente por poseer una membrana externa con baja permeabilidad, bombas de flujo constitutivas para excluir agentes antimicrobianos y la producción de enzimas como β -lactamasas y las modificadoras de aminoglucósidos. Los mecanismos adquiridos resultan de la incorporación de nuevos materiales genéticos que originalmente eran susceptibles a antibióticos⁸. Por último, los mecanismos adaptativos implican una mayor capacidad bacteriana para resistir la actividad antimicrobiana como resultado de alteraciones en la expresión de genes y/o proteínas debido a la exposición previa a un

desencadenante ambiental. En *P. aeruginosa*, el mecanismo mejor caracterizado de respuesta adaptativa es la generación de “biofilm”⁹.

En la tabla 1 se describen las categorías antimicrobianas y los agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*².

Tabla 1. Categorías antimicrobianas y agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR en Pseudomonas aeruginosa.

Categoría antimicrobiana	Agente antimicrobiano
Aminoglucósido	Gentamicina Tobramicina Amikacina Netilmicina
Carbapenémicos antipseudomónicos	Imipenem Meropenem Doripenem
Cefalosporina antipseudomónicas	Ceftazidima Cefepime
Fluoroquinolonas antipseudomónicas	Ciprofloxacino Levofloxacino
Penicilinas antipseudomónicas más inhibidores de beta-lactamasas	Ticarcilina más ácido clavulánico Piperacilina más tazobactam
Monobactámicos	Aztreonam
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina
Polimixinas	Colistina Polimixina B
Crterios para definir MDR, XDR y PDR en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. MDR: no susceptible a ≥ 1 agente en ≥ 3 categorías antimicrobianas. XDR: resistencia a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto en ≤ 2 categorías. PDR: no susceptible a todos los agentes antimicrobianos listados.	

Enterobacteriaceae

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* son anaerobios facultativos, Gram negativos, no formadores de esporas, que fermentan glucosa y otros azúcares, reducen el nitrato a nitrito y producen catalasa. La mayoría son móviles gracias a flagelos peritricos³. Son una de las principales causas de infecciones asociadas a cuidados de la salud. Recientemente el Centro de Control y Prevención de enfermedades de los Estados Unidos reportó que más del >21.3% de las

infecciones asociadas a cuidados de la salud secundario a algún dispositivo invasivo fue ocasionado por *Enterobacteriaceae*, siendo *Escherichia coli* la causa más común de infección del tracto urinario relacionado con sonda vesical¹⁰.

Históricamente, los carbapenémicos han sido la terapia antimicrobiana más efectiva para estos organismos. Sin embargo, desde hace 2 décadas, las ***Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (CRE)** se han identificado cada vez más como causantes de infecciones asociadas a cuidados de la salud en población adulta con peores desenlaces clínicos, incluyendo tasas de mortalidad hasta 40-65%¹¹. En población pediátrica, ha sido infrecuente documentar CRE, pero reportes recientes sugieren que puede representar un problema emergente en los centros hospitalarios los siguientes años¹². Las *Enterobacteriaceae* que exhiben con mayor frecuencia resistencia a carbapenémicos son *Klebsiella pneumoniae* seguido de *Enterobacter*. La resistencia a carbapenémicos se desarrolla por dos mecanismos generales: **enzimático o no enzimático**; el primero de ellos involucra la producción de carbapenemasas, enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antibióticos carbapenémicos y los segundos incluyen la producción de β -lactamasas de espectro extendido y/o cefalosporinas AmpC en conjunto con la disminución de la permeabilidad de membrana¹¹.

Mundialmente, la resistencia a carbapenémicos ha incrementado de 0% en 1999-2000 a 0.47% en 2010-2011 entre los cultivos de *Enterobacteriaceae* en niños de los Estados Unidos¹³. Mundialmente, la frecuencia de resistencia a meropenem entre los cultivos de *K. pneumoniae* y *E. coli* es de aproximadamente 4% y <1%, respectivamente¹⁴.

Los factores de riesgo para la infección por CRE en niños incluye enfermedades crónicas de base, hospitalizaciones frecuentes o prolongadas, uso de dispositivos invasivos, exposición previa a antibióticos de amplio espectro, edad y viaje a regiones endémicas¹¹.

En la tabla 2 se describen las categorías antimicrobianas y los agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR en el caso de *Enterobacteriaceae*².

Tabla 2.- Categorías antimicrobianas y agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR en *Enterobacteriaceae*.

Categoría antimicrobiana	Agente antimicrobiano
Aminoglucósido	Gentamicina Tobramicina Amikacina Netilmicina
Cefalosporinas inhibidoras de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	Ceftarolina (aprobada únicamente para <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Klebsiella oxytoca</i>)
Penicilinas antipseudomónicas más inhibidores de beta-lactamasas	Ticarcilina más ácido clavulánico Piperacilina más tazobactam
Carbapenémicos	Ertapenem Imipenem Meropenem Doripenem
Cefalosporinas de espectro NO extendido (1ª y 2ª generación)	Cefazolin Cefuroxima
Cefalosporinas de espectro extendido (3ª y 4ª generación)	Cefotaxima o ceftriazona Ceftazidima Cefepima
Cefamicinas	Cefoxitin Cefotetan
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino
Inhibidores de la vía del folato	Trimetoprima más sulfametoxazol
Monobactamicos	Aztreonam
Penicilina	Ampicilina
Penicilinas más inhibidores de beta-lactamasas	Amoxicilina más ácido clavulánico Ampicilina más sulbactam
Gliciliclinas	Tigeciclina
Fenicoles	Cloranfenicol
Ácido fosfónico	Fosfomicina
Pilimixina	Colistina
Tetraciclinas	Tetraciclina Doxiciclina Minociclina
<p> Criterios para definir MDR, XDR y PDR en <i>Enterobacteriaceae</i>. MDR: no susceptible a ≥ 1 agente en ≥ 3 categorías antimicrobianas. XDR: resistencia a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto en ≤ 2 categorías. PDR: no susceptible a todos los agentes antimicrobianos listados. </p>	

ANTECEDENTES

A nivel mundial, las infecciones por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes han representado un problema serio y creciente desde los años noventa. En la literatura internacional son escasos los estudios descritos, únicamente seis, que indagan acerca de las infecciones del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos apegándose a las definiciones creadas en el año 2012 por el ECDC y el CDC que definen y normalizan los patrones de resistencia de aquellas bacterias con relevancia en infecciones asociadas a cuidados de la salud.

El más representativo de ellos data del año 2019, realizado por Aizawa y col., cuyo propósito fue investigar el impacto y los factores de riesgo asociados a las ITS por BGN MDR en pacientes pediátricos. Se realizó un estudio de casos y controles, multicéntrico (8 hospitales de Japón), de abril de 2010 a marzo de 2017, en el cual se incluyó a pacientes menores de 18 años con un hemocultivo positivo para BGN. Excluyeron el aislamiento de *Haemophilus* spp., *Salmonella* spp. y *Yersinia* spp. por no encontrarse en la definición del CDC o ser considerados microorganismos transmitidos por vía alimentaria. El aislamiento repetido de un BGN dentro de un periodo de 4 semanas fue considerado como un único episodio de ITS; así mismo, se consideró como un episodio separado el aislamiento de un BGN distinto posterior a las 72 horas del aislamiento del primer microorganismo. Se investigaron las siguientes variables: edad, sexo, número de días posterior a la admisión hospitalaria en el cual se documentó un hemocultivo positivo con BGN, presencia de enfermedad de base o evento de fiebre y neutropenia (definido como una cuenta absoluta de neutrófilos $<500 \text{ mm}^3$ o una cuenta de neutrófilos totales que se prevea que disminuya a $<500 \text{ cells/mm}^3$ en las siguientes 48 horas en pacientes hemato/oncológicos), en los últimos 30 días el uso de antibiótico, corticoesteroide, agente inmunosupresor o aplicación de quimioterapia, cirugía en los últimos 30 días, sesión de hemodiálisis o diálisis peritoneal en los últimos 30 días, presencia de ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter urinario o nutrición parenteral

total, localización de la infección (ITS primaria, asociado a catéter, ITU, infección gastrointestinal, respiratoria, sistema nervioso central, piel o tejidos blandos) y departamento en el cual se ubicaba el paciente (hemato/oncología, unidad de terapia intensiva pediátrica o neonatal, urgencias o general).

Se incluyó un total de 629 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión con una edad media de 2 años, siendo 50.7% hombres y el 94% tenían alguna enfermedad de base. El 24.5% (154) fueron ITS por BGN MDR. Al aplicar el análisis de regresión logística a las variables previamente mencionadas se demostró que el haber recibido quimioterapia los 30 días previos [$p < 0.001$, OR 43.904 (4.698-411.079)], ser de mayor edad [$p < 0.003$, OR 1.054 (1.018-1.092)] y estar en el departamento de cuidados intensivos neonatales [$p < 0.001$, OR 1.019 (1.005-1.076)] estuvieron asociadas al desarrollo de una ITS por BGN MDR. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.167$) al comparar todas las causas de mortalidad, al día 28 de la ITS por BGN, entre el grupo de MDR y no-MDR, incluso al limitar el análisis en neonatos ($p < .426$)¹³.

De acuerdo a un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de Ivády y cols., realizado en Hungría de 2010 a 2011, en el cual se incluyeron pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con el objetivo de describir aquellos factores de riesgo asociados a la adquisición de ITS por BGN MDR. Fueron 134 sujetos de estudio de los cuales 45 (33.6%) fueron MDR. Los factores que se encontraron asociados en el análisis multivariado fueron el ser del sexo masculino [$p < 0.021$, OR 3.13 (1.19-8.23)], el tratamiento previo con cefalosporias [$p < 0.033$, OR 3.55 (1.11-11.4)], admisión al servicio de hemato-oncología [$p < 0.01$, OR 4.59 (1.46-14.4)], y falla orgánica múltiple [$p < 0.01$, OR 5.72 (1.62-20.2)]¹⁴.

La ITS es una complicación común en neonatos que genera periodos prolongados de hospitalización en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y además se encuentra relacionado con el incremento en los costos de la atención médica así como en la morbilidad. A pesar que los patógenos más comunes de la

UCIN son los cocos Gram positivos, la incidencia de las ITS generadas por BGN ha incrementado en las últimas décadas y además se han documentado tasas elevadas de mortalidad a consecuencia de estos microorganismos. Por lo anterior Tsai y cols., diseñaron un estudio de casos y controles realizado en Japón que abarcó de enero de 2004 a diciembre de 2011 con el fin documentar en pacientes neonatos los factores de riesgo para la adquisición de una ITS por BGN MDR, describiendo los siguientes: exposición previa a cefalosporinas de tercera generación [$p < 0.01$, OR 5.97 (2.37-15.08)] y carbapenémicos [$p < 0.017$, OR 3.6 (1.26-10.29)], así como presentar una enfermedad renal de base [$p < 0.006$, OR 7.08 (1.74-28.83)]. Además, se reportó 393 ITS por BGN de los cuales 70 (18.6%) fueron por MDR¹⁵.

En la literatura mexicana Ares y cols., documentaron en un estudio realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI que las ITS son más frecuentes por BGN comparado con organismos Gram positivos (51.2% vs. 43.7%, respectivamente); lo cual concuerda con otros estudios desarrollados en América Latina¹⁶.

En el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez (INSHIMFG) se han desarrollado trabajos de investigación que tienen como objetivo principal conocer los factores de riesgo y situación epidemiológica institucional de aquellas ITS causadas por BGN MDR con el propósito de generar estrategias que tengan un impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad por estos agentes microbianos, sin embargo, los esfuerzos se han limitado al abordaje de *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Guzmán y cols., identificaron los factores de riesgo asociados a la adquisición de ITS por *Pseudomonas aeruginosa* MDR en pacientes pediátricos del INSHIMFG; para ello se desarrolló un estudio de casos y controles, de 2012 a 2018. Los casos fueron representados por los pacientes en los que se evidenció ITS con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Los controles fueron los pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* susceptible a carbapenémicos. Se incluyeron 130 pacientes que cumplieron con los

criterios de inclusión (46 casos y 84 controles). Los factores asociados a ITS por PAMDR fue el uso previo de antibióticos de amplio espectro [$p < 0.01$, OR 8.2 (1.86-36.65)], la estancia en cuidados intensivos pediátricos [$p < 0.01$, OR 4.9 (1.21-20.39)] y uso de sonda urinaria [$p < 0.01$, OR 2.9 (0.96-8.81)]. Así mismo, se encontró que la ITS por PAMDR resultó más frecuente en pacientes con enfermedad oncológica de base, el antibiótico más utilizado hasta 4 semanas antes del evento infeccioso fue cefalosporina en un 56% y el antibiótico más utilizado como tratamiento dirigido fue meropenem en un 58.4%¹⁷.

Por último, se describió que la mortalidad por ITS por PAMDR fue del 51.8% ($p < 0.01$) y la mortalidad global a los 30 días no reportó diferencias entre los grupos. Moreno y cols., culminaron en 2017 un estudio de casos y controles entre enero de 2013 a diciembre de 2017 con el propósito de describir los factores de riesgo asociados a mortalidad por ITS por PAMDR en pacientes pediátricos del INSHIMFG, en él se concluye que el uso de apoyo aminérgico se asoció a un incremento de 16.5 veces el riesgo de mortalidad por PAMDR ($p < 0.01$); con una mortalidad a los 30 días del 21.4% y una sobrevida a los 30 días del 77.9%¹⁸.

El conocimiento del panorama epidemiológico a nivel Institucional es un elemento obligado en todos los programas en los que se desea aplicar factores modificables y/o prevenibles; en la población pediátrica de nuestro hospital no se ha determinado los factores de riesgo asociados a la ITS por BGN (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Enterobacteriaceae*); comentado lo anterior y considerando la implicación que tendría para la salud pública Institucional, este aspecto debe investigarse.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección del torrente sanguíneo es la causa más común de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica; así mismo se encuentra asociado con una estancia hospitalaria prolongada e incremento en los costos de la atención médica^{19,20}.

Los bacilos Gram negativos multidrogo resistentes, representan una amenaza seria y creciente desde los años noventa en la población pediátrica; ya que los pacientes infectados por estos microorganismos tienen un mayor riesgo de mortalidad^{21,22,23}.

Líneas de investigación internacionales han ido dirigidas a explorar los factores de riesgo que se encuentran asociados a ITS por BGN MDR en pacientes pediátricos. Sin embargo, es un reto la comparación de los resultados, ya que son escasos los reportes que utilizan la definición creada en el año 2012 por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCD) mediante el cual se normaliza una terminología internacional que define los perfiles de resistencia.

En nuestro país se encuentra información limitada sobre el conocimiento de los factores de riesgo asociados a ITS por BGN MDR. Únicamente se ha descrito en un estudio realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI que las ITS son más frecuentes por BGN y se ha indagado en los factores de riesgo asociados al desarrollo de ITS por *pseudomonas aeruginosa* MDR en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Por lo que, a pesar de la alta incidencia y mortalidad asociada a ITS por BGN MDR, los factores de riesgo continúan sin ser definidos. Así mismo, reconocer a la población que se beneficiaría del inicio temprano de un tratamiento empírico apropiado es relevante porque su retraso se asocia con peores desenlaces clínicos. De igual forma permitiría identificar a la población de bajo riesgo para presentar infecciones por BGN MDR la cual no se beneficiaría de la exposición a determinado tratamiento antibiótico, ya que éste no ofrecería mayores beneficios e incrementaría el riesgo de efectos adversos o el desarrollo de resistencia antibiótica.

En vista de los antecedentes antes mencionados, relacionados con el vacío del conocimiento en la población pediátrica de México y dada la relevancia que esto tiene en la identificación de factores modificables o prevenibles, surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos?

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un centro pediátrico de referencia nacional en el cual únicamente se ha descrito los factores asociados a mortalidad e infección del torrente sanguíneo por *pseudomonas aeruginosa* multi drogo resistente en población pediátrica. Por lo tanto, la presente investigación pretende estudiar a los bacilos Gram negativos multi drogo resistentes con la intención de identificar los factores de riesgo asociados a ITS en nuestra institución. Esta información tiene la finalidad de ofrecer un panorama epidemiológico a nivel local con el propósito de alertar a las autoridades y personal de salud de aquellos factores prevenibles o modificables para así generar estrategias que tengan un impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad, y por ende el ahorro de miles de pesos que utiliza el Sistema de Salud de México en el tratamiento de esta condición.

Así mismo, las conclusiones arrojadas por esta investigación servirán de referencia para futuros proyectos que involucren la construcción de un árbol de decisión terapéutico institucional con base en los factores de riesgo para presentar ITS por BGN MDR.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir los factores de riesgo asociados a la infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con ITS por bacilos Gram negativos MDR.
2. Estimar la mortalidad de ITS por bacilos Gram negativos MDR y no MDR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*).

HIPÓTESIS

La estancia en terapia intensiva (pediátrica o neonatal), ser paciente con inmunocompromiso o el haber recibido quimioterapia en los últimos 30 días, la presencia de catéter venoso central y el uso previo de antibióticos de amplio espectro (en los últimos 30 días) son los factores de riesgo asociados a la adquisición de infección del torrente sanguíneo por BGN MDR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Ambispectivo, observacional, transversal y analítico. Casos y controles.

Periodo:

Enero 2016 a diciembre 2021.

Universo, población y muestra:

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez, que se localiza dentro de la Ciudad de México y cuyo

ámbito de acción comprende todo el territorio nacional. El universo de la presente investigación fueron los pacientes pediátricos pertenecientes a esta Institución. La población se conformó por pacientes que tuvieron de 0 a menos de 18 años de edad y que cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, el muestro fue por conveniencia.

Definición de caso:

Pacientes con ITS documentada con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos MDR según antibiograma con base en el patrón de resistencia propuesto por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, así como el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades².

Definición de control:

Pacientes con ITS documentada con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos drogo sensible según antibiograma.

La relación de casos/controles será de 1:2.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

1. Pacientes menores de 18 años de edad.
2. Aquellos con hemocultivo positivo por alguno de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Exclusión:

1. Identificación de BGN en hemocultivos que no requiera de tratamiento antimicrobiano (contaminación).
2. Hemocultivos con más de una identificación microbiológica.

Eliminación:

1. Información incompleta en el expediente del paciente.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Independiente, Cuantitativa, Discreta	Tiempo que ha vivido una persona en años.	Tiempo de vida que tiene el paciente al momento de la infección del torrente sanguíneo por BGN MDR.	Edad en años o meses.
Sexo	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Condición masculina o femenina, que se puede observar a través de los rasgos genitales o por los efectos inducidos por la testosterona o los estrógenos.	Fenotipo descrito en el expediente clínico al momento de recabar la información.	Masculino o femenino.
Infección del torrente sanguíneo por BGN MDR	Dependiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	ITS documentada con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> o <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) MDR según antibiograma con base en el patrón de resistencia propuesto por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.	Hemocultivo positivo para <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	Sí o no.
Catéter venoso central	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Dispositivo endovenoso que se sitúa en el extremo distal de la vena cava superior, justo antes de la entrada de la aurícula derecha.	Presencia de catéter venoso central al momento de la documentación o 15 días previos a la ITS por BGN MDR	Sí o no
Catéter urinario	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Dispositivo invasivo en la vía urinaria, a través de la uretra al interior de la vejiga	Presencia de sonda urinaria al momento de la documentación o 15	Sí o no

		con fines diagnósticos y/o terapéuticos.	días previos a la ITS por BGN MDR	
Lugar de estancia hospitalaria	Independiente, Cualitativa, Nominal, Policotómica	Sitio de documentación de hemocultivo positivo para BGN MDR.	Para fines de este proyecto de investigación el sitio de documentación del inicio de los síntomas será representado por la siguientes áreas: Hemato-Oncología, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica o Neonatal, Cirugía y Hospitalización.	Sí o no
Cirugía en los últimos 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Procedimiento para extirpar o reparar una parte del cuerpo, o para determinar la presencia de una enfermedad.	Antecedente de procedimiento quirúrgico previo (30 días) al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no
Hemodiálisis en los últimos 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	La hemodiálisis es un tratamiento para filtrar las toxinas y el agua de la sangre, como lo hacían los riñones cuando estaban sanos.	Antecedente de hemodiálisis previa (30 días) al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no
Diálisis peritoneal en los últimos 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	La diálisis peritoneal es un tratamiento para la insuficiencia renal que utiliza el revestimiento del abdomen o vientre del paciente para filtrar la sangre dentro del organismo.	Antecedente de diálisis peritoneal previa (30 días) al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no
Quimioterapia en los último 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al	Antecedente de quimioterapia previa (30 días) al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no

		impedir su multiplicación.		
Uso previo de antibióticos de amplio espectro en los últimos 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Administración previa a la ITS de cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, carbapenémicos o quinolonas.	Administración al paciente de cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, carbapenémicos o quinolonas en los 30 días previos al evento de infección por BGN MDR	Sí o no
Enfermedad de base	Independiente, Cualitativa, Nominal, policotómica.	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.	Antecedente de alguna enfermedad ya diagnosticada: oncológico, reumatológico, cardiopata, neumópata, neurológico.	Sí o no.
Paciente oncológico	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica.	Paciente que recibe tratamiento especializado por la rama de la medicina encargada del cáncer.	Antecedente de alguna enfermedad que oncológica diagnosticada.	Sí o no.
Nutrición parenteral total	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	La nutrición parenteral (NP) es una nutrición intravenosa (IV) administrada a través de un catéter ubicado en una vena.	Antecedente de uso de nutrición parenteral total.	Sí o no.
Corticoide usado en los últimos 30 días	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Sustancia química, natural o sintética, que tiene una actividad similar a la de las hormonas derivadas del colesterol y producidas en la corteza de las glándulas suprarrenales.	Antecedente (últimos 30 días) de uso de corticoide previo al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no.

Ventilación mecánica	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Dispositivo invasivo en la vía aérea para asistir la ventilación mecánica pulmonar espontánea	Antecedente de ventilación mecánica previa (30 días) al diagnóstico ITS por BGN MDR.	Sí o no.
Días de estancia intrahospitalaria (DEIH) hasta documentar el inicio de la sintomatología	Independiente, cuantitativa, discreta	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital.	Días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta la documentación del inicio de la sintomatología.	Número de días.
Evento de fiebre y neutropenia	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	En el contexto de un paciente con cáncer que recibe quimioterapia: Temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora. Cuenta de neutrófilos totales <500 cells/mm ³ .	Cuenta de neutrófilos totales <500 cells/mm ³ o una cuenta que se prevea que disminuya a <500 cells/mm ³ en las siguientes 48 horas al diagnóstico de ITS por BGN MDR.	Sí o no
Foco de infección	Independiente, Cualitativa, Nominal, Policotómica.	La infección se define como la presencia y multiplicación de un microorganismo en los tejidos del huésped; representa la interacción del agente patógeno (y sus factores de virulencia) con el huésped.	ITS primaria, ITS asociado a catéter, ITU, gastrointestinal.	Sí o no.
Infección del torrente sanguíneo primaria	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	La infección del torrente sanguíneo primaria se produce sin una fuente definida de infección.	Se desconoce el foco del sitio de infección causante de la infección del torrente sanguíneo.	Sí o no.
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Infección del torrente sanguíneo secundario a catéter venoso central.	Infección del torrente sanguíneo secundario a catéter venoso central justificado por	Sí o no.

			hemocultivo positivo proveniente del mismo.	
Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (Pediátrica o Neonatal)	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Sitio de documentación de hemocultivo positivo para BGN MDR.	Sitio de documentación de hemocultivo positivo para BGN MDR: terapia intensiva (pediátrica o neonatal).	Sí o no.
Choque séptico	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Pacientes con sepsis y que requieren vasopresores para mantener una presión arterial media por arriba de su percentila para la edad así como cifras de lactato mayores de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.	Pacientes con sepsis y que requieren vasopresores para mantener una presión arterial media por arriba de su percentila para la edad así como cifras de lactato mayores de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.	Sí o no.
Inmunocompromiso	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Debilitamiento del sistema inmune y su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades; secundario a ciertos medicamentos o enfermedades.	Condición secundaria a medicamentos (p. ej. Medicamentos que preparan a un paciente para recibir un trasplante o posterior a él) o ciertas enfermedades (p.ej. SIDA, linfoma, etc.)	Sí o no.
Mortalidad	Independiente, Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Cese de las funciones vitales.	Cese de las funciones vitales en pacientes infectados por BGN MDR en un período de 30 días posterior a la ITS.	Sí o no

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron las carpetas del laboratorio clínico de bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el fin de identificar a los pacientes con aislamiento de BGN y con base en su perfil de susceptibilidad se clasificaron como casos (BGN MDR) o controles (BGN drogo sensible). Posteriormente, se revisó el expediente clínico del cual se recopiló, por medio de una hoja de recolección de datos, la información de interés de los pacientes, así como la evolución y desenlace del evento infeccioso. Se contó como un mismo episodio la infección del torrente sanguíneo causada por la misma BGN en un plazo de 4 semanas entre sí, de igual forma si se detectó una BGN diferente luego de 72 horas se consideró como un episodio separado. Finalmente, se construyó una base de datos en el programa Excel para resguardar la información.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se organizaron en tablas de Excel. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Prisma GraphPad8. Se calcularon medidas de estadística descriptiva para conocer la muestra estudiada; la identificación de factores de riesgo se realizó a través de estadística inferencial mediante la elaboración de un análisis bivariado en el cual se empleó la prueba de χ^2 para el análisis de las variables categóricas; así mismo se calculó la razón de momios con intervalos de confianza del 95%. Finalmente, se llevó a cabo una regresión logística múltiple de las variables que hayan resultado estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Se calcularon las medias del intervalo de días desde el ingreso hospitalario hasta la documentación de la ITS de los pacientes, y éstas se compararon mediante la prueba t de Student para datos no pareados. Se consideró una $p < 0.05$ como una diferencia estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95%.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

El Investigador principal es el Dr. Luis Eduardo Pacheco Medina quien se encuentra actualmente cursando el tercer año de la especialización en Pediatría en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El asesoramiento temático y metodológico de la presente tesis estuvo a cargo de la Dra. Martha J. Avilés Robles, Jefa del Servicio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se utilizó computadoras, libros, artículos de revistas médicas, impresora, así como los programas electrónicos de uso básico como Word y Excel para la elaboración de gráficas y presentación de los resultados.

Se empleó computadora, internet, hojas, lápices y la compra del software Prisma GarphPad8 arrojando un presupuesto aproximado de 5,000 pesos. El material de papelería utilizado en este trabajo se recicló para minimizar el impacto ambiental.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1987), donde en los apartados del artículo 17, título segundo, capítulo primero, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, dado que se empleó técnicas y métodos de investigación documental que no implicaron ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo tanto no se requirió consentimiento informado. De igual manera, como marca el artículo 16, que habla sobre la confidencialidad, se protegió la privacidad de cada uno de los pacientes y los resultados no fueron utilizados para perjuicio alguno.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

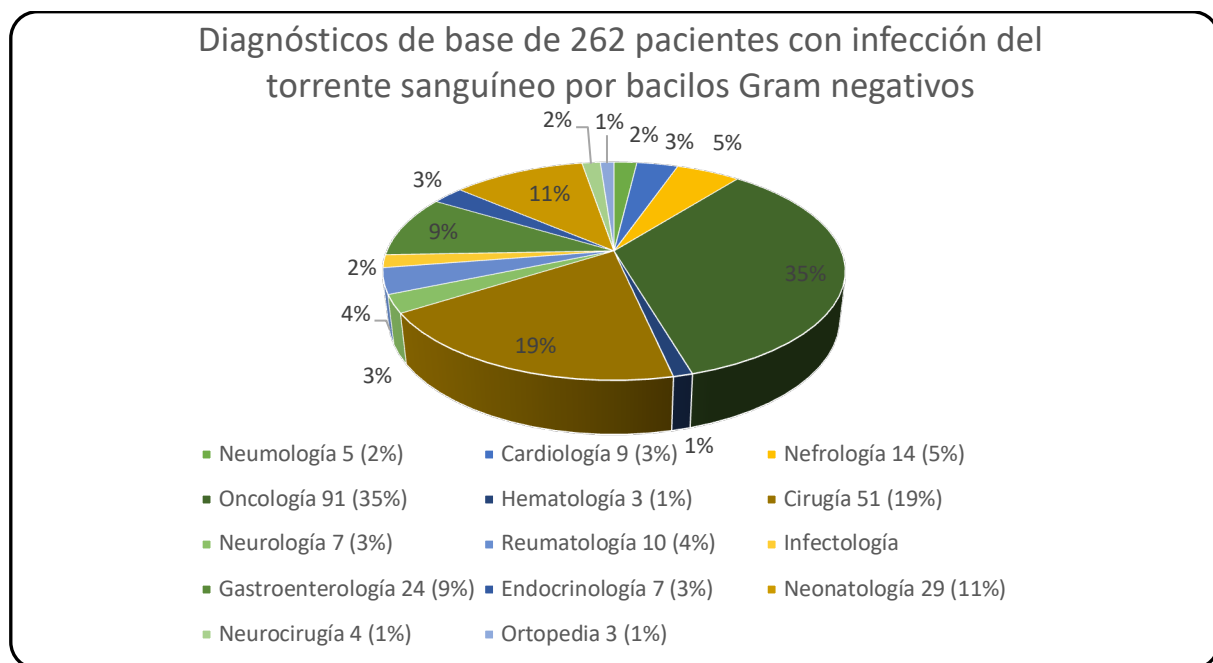
En las libretas tituladas “pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos” del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se identificaron a los primeros 302 pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con hemocultivo positivo para alguno de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*, en un período comprendido de 2016 a 2021. Se excluyó a 25 pacientes, 13 de ellos se debió a que la identificación del BGN en los hemocultivos no requirió de tratamiento antimicrobiano al tratarse de contaminación, y 12 pacientes presentaron hemocultivos positivos con aislamiento de más de dos gérmenes. Por otra parte, se eliminaron 15 pacientes por información incompleta en el expediente. Se analizó un total de 262 pacientes con ITS por bacilos Gram negativos, identificándose 102 casos (pacientes con ITS documentada con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos MDR según antibiograma con base en el patrón de resistencia propuesto por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, así como el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades) y 160 controles (Pacientes con ITS documentada con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos drogo sensible según antibiograma).

En el periodo comprendido del estudio se encontró 8 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, 4 cumplían con la definición de casos y 4 con la de controles, por la cantidad escasa de datos en estos aislamientos se decidió no incluir su información en el análisis estadístico final de los 262 pacientes.

Características clínicas y demográficas

De la población estudiada, el sexo femenino fue el predominante, representando el 50.76% (133), mientras que el 49.24% (129) fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 5.97 años, con una desviación estándar (DE) 5.82 años, mínimo 3 días y máximo 18 años.

En la **gráfica 1**, se muestran los diagnósticos de base más frecuentes, siendo los pacientes con enfermedades oncológicas los que presentaron la frecuencia más alta en el 35% (91), seguidos los de cirugía general en el 19.62% (51) y los de neonatología en el 11.15% (29).



Gráfica 1.- Diagnósticos de base de las infecciones del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos.

Dentro de las Infecciones del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos, el aislamiento de *Escherichia coli* representó el 40.07% (105), *Klebsiella pneumoniae* el 31.6% (83) y *Pseudomonas aeruginosa* el 28.24% (74).

Por otra parte, de los 102 pacientes que presentaron ITS por BGN MDR el aislamiento de *Escherichia coli* representó el 52.9% (54), *Klebsiella pneumoniae* el 32.3% (33), y *Pseudomonas aeruginosa* el 14.7% (15). En el grupo de los controles *Escherichia coli* reflejó el 31.8% (51), *Klebsiella pneumoniae* el 31.2% (50), y *Pseudomonas aeruginosa* el 26.8% (59).

Las infecciones del torrente sanguíneo primarias representaron el mayor porcentaje con un 79.38% (208), seguidas de ITS asociadas a catéter en un 20.61% (54).

La media de días del tratamiento antimicrobiano empleado para combatir la infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos fue de 11.19 ± 4.45 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 47 días.

De los 262 pacientes analizados, únicamente el 2.74% (7) documentó recibir infusión de meropenem.

Factores de riesgo para Infecciones del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes

En la tabla 1 se pueden observar los resultados del análisis bivariado con los posibles factores de riesgo asociados a ITS por BGN MDR. Los principales factores fueron el uso previo de antibióticos de amplio espectro en los últimos 30 días ($p < 0.001$), la estancia en terapia intensiva ($p < 0.001$), paciente con inmunocompromiso ($p < 0.0497$), quimioterapia en los últimos 30 días ($p < 0.0493$), corticoide usado en los últimos 30 días ($p < 0.029$), cirugía en los últimos 30 días ($p < 0.001$), ventilación mecánica ($p < 0.001$), infección del torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central ($p < 0.001$), catéter urinario ($p < 0.001$) y nutrición parenteral ($p < 0.001$).

La media de días desde la admisión hospitalaria hasta el inicio de los síntomas de la infección del torrente sanguíneo fue de 11.20 ± 1.97 días para los bacilos Gram negativo multisensibles y de 16.39 ± 2.2 días para los bacilos Gram negativos multidrogo resistentes ($p = 0.089$).

Tabla 1.- Comparación de las Infecciones del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos MDR y multisensibles en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2016 a 2021.

Variable	MDR, n (%) Total 102	No MDR, n (%) Total 160	Valor de p
Uso previo de antibióticos de amplio espectro en los últimos 30 días	74 (72.55%)	15 (9.38%)	<0.001*
Estancia en terapia Intensiva	52 (50.98%)	21 (13.12%)	<0.001*
Paciente con inmunocompromiso	39 (38.2%)	81 (50.63%)	0.0497*
Quimioterapia en los último 30 días	24 (23.53%)	56 (35.00%)	0.0493*
Corticoide usado en los últimos 30 días	19 (18.63%)	15 (9.38%)	0.0298*
Hemodiálisis en los últimos 30 días	3 (2.94%)	4 (2.5%)	0.8290
Diálisis peritoneal en los últimos 30 días	0 (0.0%)	1 (0.63%)	0.424
Cirugía en los últimos 30 días	45 (44.12%)	12 (7.5%)	<0.001*
Ventilación mecánica	29 (28.43%)	16 (10%)	<0.001*
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central	67 (65.9%)	44 (27.5)	<0.001*
Catéter urinario	31 (30.39%)	14 (8.75%)	<0.001*
Nutrición parenteral total	23 (22.55%)	4 (2.5%)	<0.001*
Neutropenia	26 (25.49%)	58 (36.25%)	0.0688
Muerte	9 (8.82%)	15 (9.38%)	0.8801
Muerte por ITS MDR	8 (7.84%)	7 (4.38%)	0.2387
Días de estancia intrahospitalaria (DEIH) hasta documentar el inicio de la sintomatología	16.392±2.2	11.206± 1.97	0.0897

*Estadísticamente significativo (p<0.05)

En la **tabla 2** se demuestra que con base en el análisis de regresión logística la estancia en terapia intensiva con un OR de 7.53 (IC 95% 2.49-22.77, $p < 0.001$), el uso de antibióticos de amplio espectro con un OR de 78.43 (IC 95% 25.09-245.15, $p < 0.001$), corticoesteroides con un OR de 6.33 (IC 95% 1.33-30.17, $p > 0.02$) y un evento quirúrgico en los últimos 30 días con un OR de 9.33 (IC 95% 2.98-29.20, $p < 0.001$) son factores de riesgo asociados a la adquisición de una infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tabla 2.- Análisis de regresión logística de las variables estadísticamente significativas con base en el análisis univariado.

Variable	Odds ratio (95% IC)	Valor de p
Uso previo de antibióticos de amplio espectro en los últimos 30 días	78.43 (25.09-245.15)	<0.001*
Estancia en terapia Intensiva	7.53 (2.49-22.77)	<0.001*
Paciente con inmunocompromiso	0.29 (0.067-1.27)	0.101
Quimioterapia en los último 30 días	1.82 (0.40-8.10)	0.430
Corticoide usado en los últimos 30 días	6.33 (1.33-30.17)	0.020*
Cirugía en los últimos 30 días	9.33 (2.98-29.20)	<0.001*
Ventilación mecánica	0.25 (0.03-1.69)	0.158
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central	1.98 (0.71-5.55)	0.189
Catéter urinario	2.59 (0.42-15.82)	0.301
Nutrición parenteral total	4.82 (0.77-29.93)	0.091
Días de estancia intrahospitalaria (DEIH)	0.99 (0.96-1.01)	0.528

hasta documentar el inicio de la sintomatología		
--	--	--

*Estadísticamente significativo ($p < 0.05$)

Complicaciones y mortalidad

Dentro de las complicaciones, los pacientes con infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes presentaron una mayor frecuencia de choque séptico en un 50% y de ingreso a la unidad de terapia intensiva en un 51.96% comparado con las ITS por BGN MDR que los presentaron en un 11.25% ($p < 0.001$) y 13.75% ($p < 0.001$), respectivamente.

La mortalidad en las infecciones del torrente sanguíneo por BGN fue similar en ambos grupos, reportándose del 8.82% en las ITS por BGN MDR y del 9.3% en las ITS por BGN No MDR ($p = 0.880$). De la misma manera, la mortalidad directamente relacionada con la ITS fue del 7.84% en las ITS por BGN MDR y del 4.38% en las ITS por BGN No MDR ($p = 0.239$).

DISCUSIÓN

La infección del torrente sanguíneo es la causa más común de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica; así mismo se encuentra asociado con una estancia hospitalaria prolongada e incremento en los costos de la atención médica^{19,20}.

Los bacilos Gram negativos multidrogo resistentes, representan una amenaza seria y creciente desde los años noventa en la población pediátrica; ya que los pacientes infectados por estos microorganismos tienen un mayor riesgo de mortalidad^{21,22,23}.

Líneas de investigación internacionales han ido dirigidas a explorar los factores de riesgo que se encuentran asociados a ITS por BGN MDR en pacientes pediátricos. Sin embargo, es un reto la comparación de los resultados, ya que son escasos los reportes que utilizan la definición creada en el año 2012 por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCD) mediante el cual se normaliza una terminología internacional que define los perfiles de resistencia.

En nuestro país se encuentra información limitada sobre el conocimiento de los factores de riesgo asociados a ITS por BGN MDR. Únicamente se ha descrito en un estudio realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI que las ITS son más frecuentes por BGN y se ha indagado en los factores de riesgo asociados al desarrollo de ITS por *pseudomonas aeruginosa* MDR en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Por lo que a pesar de la alta incidencia y mortalidad asociada a ITS por BGN MDR, los factores de riesgo continúan sin ser definidos.

Con base en lo anterior, nuestro estudio con un diseño ambispectivo, observacional, transversal y analítico, casos y controles, apegado a la definición creada en el año 2012 por el CEPCD, nos permite que los resultados sean comparativos con la literatura internacional.

En este estudio encontramos que los factores de riesgo documentados para la adquisición de una Infección del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes son la estancia en terapia intensiva, el uso de antibióticos de amplio espectro, corticoesteroides y un evento quirúrgico en los últimos 30 días.

De acuerdo con nuestra revisión de la literatura esto representa la primera información en la población pediátrica de México lo cual toma relevancia en la identificación de factores modificables o prevenibles.

A nivel internacional el estudio más representativo de este tipo de datos del año 2019, realizado por Aizawa y col., cuyo propósito fue investigar el impacto y los factores de riesgo asociados a las ITS por BGN MDR en pacientes pediátricos; el factor que concuerda con nuestros hallazgos es el estar en el departamento de cuidados intensivos neonatales [$p < 0.001$, OR 1.019 (1.005-1.076)], otros factores que documentaron en el análisis multivariado fueron el ser de mayor edad [$p < 0.003$, OR 1.054 (1.018-1.092)] y el haber recibido quimioterapia los 30 días previos [$p < 0.001$, OR 43.90 (4.698-411.079)]. En nuestra población, a pesar de que el 35% de los pacientes tenían un diagnóstico oncológico de base, no observamos que el haber recibido quimioterapia previa se asociara a ITS por BGN MDR.

En nuestro estudio observamos que el antecedente del uso previo de antibióticos de amplio espectro los 30 días previos tiene 78.43 veces más riesgo de presentar una ITS por BGN MDR, lo cual se ha encontrado con anterioridad en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de Ivády y cols., realizado en Hungría de 2010 a 2011, en el cual se incluyeron pacientes pediátricos menores de 18 años y donde observaron que el uso previo de cefalosporinas presentaba 3.55 veces más riesgo de desarrollar una ITS por BGN MDR.

La estancia en unidades de cuidados intensivos se ha asociado a un mayor riesgo de adquirir infecciones por BGN MDR. En nuestro estudio la estancia en UTIP presentó 7.5 veces más riesgo de ITS por BGN MDR, similar a lo reportado por

Ivády y cols., quienes observaron que los pacientes en la UTIP y la sala de hematología fueron mas propensos a presentar ITS por BGN MDR que los pacientes de la UCIN.

En la literatura mexicana Ares y cols., documentaron en un estudio realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI que las ITS son más frecuentes por BGN comparado con organismos Gram positivos (51.2% vs. 43.7%, respectivamente), siendo el más común *Klebsiella pneumoniae* (30.4%). En nuestro estudio el BGN más frecuente fue *E. coli* (40.7%)¹⁶.

De forma interesante, observamos en nuestro estudio que las ITS por BGN MDR no se asociaron a una mayor mortalidad cuando se compararon con las ITS por BGN No MDR. Este mismo hallazgo se observó en el estudio Japonés de Aizawa y col., en donde no observaron un incremento en la mortalidad a los 28 días en los 8 hospitales pediátricos que participaron en dicho estudio. De la misma manera, en el estudio de Ivády y col. la tasa de letalidad y la letalidad asociada a la sepsis fueron ambas más altas en los pacientes en el grupo de ITS por BGN MDR que en el grupo de ITS por BGN No MDR pero sin presentar diferencia estadísticamente significativa. Esto sugiere que si bien las infecciones del torrente sanguíneo por BGN MDR no incrementan la mortalidad, si podrían tener impacto en otros desenlaces de interés como podrían ser el tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos, el tiempo de cura clínica (desaparación de la sintomatología) y los costos directos e indirectos asociados a la atención del evento infeccioso. Estos desenlaces deberan analizarse en estudios posteriores.

El conocimiento del panorama epidemiológico a nivel Institucional es un elemento obligado en todos los programas en los que se desea aplicar factores modificables y/o prevenibles; en la población pediátrica de nuestro hospital la estancia en terapia intensiva, el uso de antibióticos de amplio espectro, corticoesteroides y un evento

quirúrgico en los últimos 30 días son los factores de riesgo asociados a la ITS por BGN (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Enterobacteriaceae*).

CONCLUSIONES

En la población menor de 18 años del Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez y que estudiamos:

- Los factores de riesgo documentados para la adquisición de una Infección del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes son la estancia en terapia intensiva [OR 7.53 (2.49-22.77)], el uso de antibióticos de amplio espectro [OR 78.43 (25.09-245.15)], corticoesteroides [OR 6.33 (1.33-30.17)] y un evento quirúrgico en los últimos 30 días [OR 9.33 (2.98-29.20)].
- Existe una mayor frecuencia de choque séptico e ingreso a la unidad de terapia intensiva en los pacientes que presentaron una Infección del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes.
- La mortalidad por una Infección del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistente es similar a la mortalidad por una Infección del Torrente Sanguíneo por bacilos Gram negativos No multidrogo resistente
- El conocer los factores de riesgo para ITS por BGN MDR ofrece un panorama epidemiológico a nivel local con el propósito de alertar a las autoridades y personal de salud de aquellos factores prevenibles o modificables para así generar estrategias que tengan un impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad.

CRONOGRAMA

Año	2021-2022						
Actividades	Mes						
	Enero- Abril	Mayo- Junio	Julio- Octubre <small>(Revisión de las libretas de susceptibilidad)</small>	Nov- Marzo <small>(Revisión del expediente clínico)</small>	Abril	Mayo	
Elaboración del protocolo de investigación							
Revisión del protocolo de investigación							
Recolección de datos (1.- Revisión de libretas de susceptibilidad, 2.- Revisión del expediente clínico)							
Organización de datos y análisis de resultados							
Redacción del informe final							

LIMITACIONES

Las limitaciones de los estudios de casos y controles son debidas a que la gran mayoría de los datos son obtenidos de forma retrospectiva y se puede incurrir en diferentes sesgos inherentes a este tipo de diseño; entre ellos se encuentra el **sesgo de información** caracterizado por un error derivado de la forma en que se obtuvo la información de la población participante, el **sesgo de selección** cuando existe un error en la selección de los individuos a participar y se favorece la posibilidad de pertenecer a un grupo específico. Nuestro muestreo al ser por conveniencia debemos considerar que existió la posibilidad de que el número de participantes no es suficiente para demostrar estadísticamente los hallazgos, ya que es indispensable el cálculo del tamaño muestral para asegurar la validez de los resultados. De igual forma es importante señalar que no se contó con un porcentaje de los expedientes solicitados lo que nos imposibilitó matener una proporción establecida en un principio de 1 caso por cada 2 controles.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*. 2016 Apr 2;7(3):248-51. doi: 10.1080/21505594.2016.1152440. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890622; PMCID: PMC4871637.
- 2.- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- 3.- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
- 4.- Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 May;19(3):216-28. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be.
- 5.- Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 1;171(11):1209-23. doi: 10.1164/rccm.200408-1044SO.
- 6.- Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Oct;22(4):582-610. doi: 10.1128/CMR.00040-09.
- 7.- Kropec A, Huebner J, Riffel M, Bayer U, Benzing A, Geiger K, Daschner FD. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1993;19(3):161-5. doi: 10.1007/BF01720533, Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospé R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Zéni F, Auboyer C, Bertrand JC, Pozzetto B. Prospective study of nosocomial

colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001 Mar;27(3):503-12. doi: 10.1007/s001340100870.

8.- Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* 2011 Aug;19(8):419-26. doi: 10.1016/j.tim.2011.04.005.

9.- Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect.* 2003 Nov;5(13):1213-9. doi: 10.1016/j.micinf.2003.08.009.

10.- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Nov;29(11):996-1011. doi: 10.1086/591861.

11.- Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2016 Jan;18(1):2. doi: 10.1007/s11908-015-0510-9. PMID: 26711126; PMCID: PMC4975038.

12.- Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6):852–859.

13.- Aizawa Y, Shoji T, Ito K, Kasai M, Sakurai H, Toyofuku E, Minami K, Hoshino T, Horikoshi Y. Multidrug-resistant Gram-negative Bacterial Bloodstream Infections in Children's Hospitals in Japan, 2010-2017. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jul;38(7):653-659. doi: 10.1097/INF.0000000000002273.

14.- Ivády B, Kenesei É, Tóth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, Ujhelyi E, Mikos B, Sápi E, Varga-Heier K, Guóth G, Szabó D. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection.* 2016 Jun;44(3):309-21. doi: 10.1007/s15010-015-0857-8.

15.- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative

bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):e322-9. doi: 10.1542/peds.2013-1248.

16.- Ares MÁ, Alcántar-Curiel MD, Jiménez-Galicia C, Rios-Sarabia N, Pacheco S, De la Cruz MÁ. Antibiotic resistance of gram-negative bacilli isolated from pediatric patients with nosocomial bloodstream infections in a Mexican tertiary care hospital. *Chemotherapy*. 2013;59(5):361-8. doi: 10.1159/000362085.

17.- Guzmán Gutiérrez, GM. (2020). Factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteriemia por *Pseudomonas Aeruginosa* multi-drogo resistente en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez”. Tesis de Especialidad en Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

18.- Moreno Miranda, R. (2019). Factores asociados a mortalidad por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente en pacientes pediátricos. Tesis de Especialidad en Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

19.- Spaulding AB, Watson D, Dreyfus J, Heaton P, Grapentine S, Bendel-Stenzel E, Kharbanda AB. Epidemiology of Bloodstream Infections in Hospitalized Children in the United States, 2009-2016. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 30;69(6):995-1002. doi: 10.1093/cid/ciy1030.

20.- Seni, J., Mwakyoma, A.A., Mashuda, F. et al. Deciphering risk factors for blood stream infections, bacteria species and antimicrobial resistance profiles among children under five years of age in North-Western Tanzania: a multicentre study in a cascade of referral health care system. *BMC Pediatrics*. 2019; 19(1): 32. doi.org/10.1186/s12887-019-1411-0.

21.- Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, Laxminarayan R; Prevention Epicenters Program, US Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Nov 24;6(4):352-359. doi: 10.1093/jpids/piw064.

22.- Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R; CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the

United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Dec;3(4):320-8. doi: 10.1093/jpids/piu010.

23.- Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, Bertaina C, Lucignano B, Ranno S, Carretto E, Muraca M, Sharland M, Bernaschi P. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Sep;33(9):929-32. doi: 10.1097/INF.0000000000000339.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos del protocolo de investigación "Factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos multidrogo resistentes en pacientes pediátricos"

1.- Datos del generales:

Nombre: _____ Registro: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de ingreso hospitalario: _____ Fecha egreso hospitalario: _____ Diagnóstico(s) de base: _____

2.- Factores de riesgo:

Fecha del inicio de los síntomas: _____ Número de días con fiebre: _____
Número de días desde la admisión hospitalaria hasta la fecha del inicio de los síntomas: _____
El paciente se encuentra hospitalizado en la **UTIP o UCIN** al inicio de los síntomas [sí(1)/no(0)]: _____. De encontrarse en otra área, ¿cuál es ésta? _____

Durante los 30 días previos al evento infeccioso, ¿el paciente utilizó **antibióticos de amplio espectro**? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿utilizó **corticoesteroide**? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿recibió **quimioterapia**? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿recibió **sesión de hemodiálisis**? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿recibió **sesión de diálisis peritoneal**? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿se realizó **cirugía mayor**? [sí(1)/no(0)]: _____.

El paciente cursa con: **ventilación mecánica invasiva** [sí(1)/no(0)]: _____, **catéter venoso central** [sí(1)/no(0)]: _____, **sonda urinaria** [sí(1)/no(0)]: _____, **nutrición parenteral total** [sí(1)/no(0)]: _____, **fiebre y neutropenia** [sí(1)/no(0)]: _____, **inmunocompromiso** [sí(1)/no(0)]: _____.

3.- Información referente al aislamiento del BGN MDR:

¿El diagnóstico infeccioso que se encontró asociado al aislamiento del bacilo Gram negativo MDR se trató únicamente de un evento primario? [sí(1)/no(0)]: _____; ¿cuál es el sitio concomitante de infección (asociado a catéter, ITU, infección del sitio de herida quirúrgico, infección de piel y/o tejidos blandos, neumonía, infección del sistema nervioso central, otro)?: _____.

Tratamiento antimicrobiano recibido para el evento infeccioso: ampicilina/subactam (), cefepima (), ceftazidima (), ceftriaxona (), ciprofloxacino (), doripenem (), gentamicina (), imipenem (), meropenem (), piperazilina/tazobactam (), ampicilina (), cefoxitín (), ertapenem (), tigeciclina (). Duración del tratamiento antimicrobiano: _____.

Cultivos, microorganismos y susceptibilidades

# Cultivo y registro	Tipo de muestra*	Fecha Toma	Fecha Positividad	Microorganismo
1.		__/__/__	__/__/__	
2.		__/__/__	__/__/__	
3.		__/__/__	__/__/__	

*Tipo de muestra. (1=Hemocultivo periférico, 2=Hemocultivo central, 3=Otro, especificar sitio de aislamiento)

Microorganismos Gram negativos

Microorganismo*	AM	AMS	BLEE	FEP	FOX	CAZ	CRO	CIP	COLISTINA	DOR	ETP	GM	IMP	MEM	TZP	TGC

*Usar - S- Sensible; I - Intermedio; R - Resistente; NR - No Realizado **Abreviaciones Antimicrobianos:** AM: ampicilina, AMS: ampicilina/subactam, FEP: cefepima, FOX: cefoxitín, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacina, DOR: doripenem, ETP: ertapenem, GM: gentamicina, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP piperazilina/tazobactam, TGC: tigeciclina.

3.- Complicaciones:

El paciente, ¿ingresó a UTIP o UCIN? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿cursó con choque séptico? [sí(1)/no(0)]: _____, ¿falleció? [sí(1)/no(0)]: _____, la muerte, ¿fue directamente relacionada a la infección? [sí(1)/no(0)]: _____.

Códigos para el correcto llenado de la hoja de recolección de datos:

Sexo (1:Masculino, 2:Femenino).

Diagnóstico de base: (1:Neumópata, 2:Cardiópata, 3:Nefrópata, 4:Oncológico, 5:Hematológico, 6:Quirúrgico, 7:Neurológico, 8:Reumatológico, 9:Infectológico, 10:Previo sano).

Hospitalizado en UTIP o UCIN al inicio de los síntomas: (0:No, 1:Sí).

El paciente usó de **antibióticos de amplio espectro** (0:No, 1:Sí), **corticoesteroide** (0:No, 1:Sí), recibió **quimioterapia** (0:No, 1:Sí), **sesión de hemodiálisis** (0:No, 1:Sí), **sesión de diálisis peritoneal** (0:No, 1:Sí), se realizó **cirugía mayor** (0:No, 1:Sí).

El paciente cursa con: **ventilación mecánica invasiva** (0:No, 1:Sí), **catéter venoso central** (0:No, 1:Sí), **sonda urinaria** (0:No, 1:Sí), **nutrición parenteral total** (0:No, 1:Sí), **fiebre y neutropenia** (0:No, 1:Sí), **inmunocompromiso** (0:No, 1:Sí).

El **diagnóstico infeccioso** que se encontró asociado al aislamiento del bacilo Gram negativo MDR se trató únicamente de un evento primario: (0:No, 1:Sí). El sitio concomitante de infección es 1:asociado a catéter, 2:ITU, 3:infección del sitio de herida quirúrgico, 4:infección de piel y/o tejidos blandos, 5:neumonía, 6:infección del sistema nervioso central).

Antimicrobiano iniciado resultó ser efectivo contra el microorganismo (0:No, 1:Sí).

Choque séptico (0:No, 1:Sí). Muerte (0:No, 1:Sí).

El paciente ingresó a UTIP o UCIN (0:No, 1:Sí), cursó con choque séptico (0:No, 1:Sí), falleció (0:No, 1:Sí), la muerte fue directamente relacionada a la infección (0:No, 1:Sí).