



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO DE LA TESIS

Asociación de la resistencia antimicrobiana y la evolución de los pacientes con infecciones de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría en el año 2023

PRESENTA:

DR. JUAN ANTONIO GALLEGOS MARÍN

TUTOR DE TESIS:

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ISABEL MEDINA VERA



Ciudad de México 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

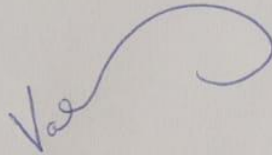
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

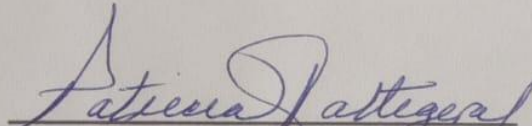
**Asociación de la resistencia antimicrobiana y la evolución de los pacientes
con Infecciones de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Instituto
Nacional de Pediatría en el año 2023**



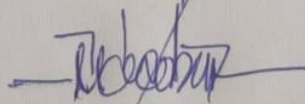
**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



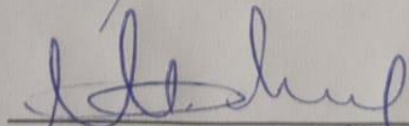
**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



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



**TUTOR DE TESIS
DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO**



**ASESOR METODOLÓGICO
DRA. ISABEL MEDINA VERA**

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
1. Pregunta de investigación.....	5
2. Resumen.....	5
3. Antecedentes.....	8
3.1 MDR y mortalidad.....	11
3.2 Epidemiología de las infecciones en la UCIP del Instituto Nacional de Pediatria (INP).....	17
4. Planteamiento del problema.....	17
5. Justificación.....	18
6. Objetivos.....	19
6.1 Objetivo general.....	19
6.2 Objetivos particulares.....	19
7. Hipótesis.....	19
8. Características del estudio.....	20
8.1 Ejes del estudio.....	20
8.2 Población objetivo.....	20
8.3 Población elegible (criterios geográficos y temporales).....	20
9. Criterios de selección.....	20
9.1 Criterios de inclusión.....	20
9.2 Criterios de exclusión.....	20
9.3 Criterios de eliminación.....	21
10. Variables.....	21
11. Definiciones.....	28
12. Material y métodos.....	33
12.1 Captación y registro de pacientes.....	33
12.2 Registro del perfil de susceptibilidad y tratamiento.....	35
13. Muestreo y tamaño de la muestra.....	39
14. Plan de análisis estadístico.....	39
15. Consideraciones éticas.....	39
16. Resultados.....	41
17. Discusión.....	46

18. Conclusiones.....	50
19. Referencias.....	51

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ALT	Alanina aminotransferasa
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CAUTI	Infección del tracto urinario asociada a sonda
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	Del inglés <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPIC	Del inglés <i>Extended Prevalence of Infection in Intensive Care</i>
IAAS	Infecciones asociadas a la atención de la salud
INP	Instituto Nacional de Pediatría
ITSAC	Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central
ITU	Infección del tracto urinario
MDR	Multidrogorresistentes
NAV	Neumonía asociada a ventilador
PBP	Proteína de unión a penicilina
PFGE	Electroforesis en gel de campos pulsados
TEM-1	Betalactamasa Temoneira 1
RAM	Resistencia antimicrobiana
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina sensible
SEMR	<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticilina resistente
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
VADV	Ventriculitis asociada a derivación ventricular
<i>vanA</i>	Gen de resistencia a vancomicina A

1. Pregunta de investigación

¿La resistencia antimicrobiana (RAM) de las bacterias causales de infecciones en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Instituto Nacional de Pediatría (INP) estará relacionada con la evolución de los pacientes?

2. Resumen

	Descripción
Título de tesis	Asociación de la resistencia antimicrobiana y la evolución de los pacientes con infecciones de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría en el año 2023
Autor y tutor	Autor: Juan Antonio Gallegos Marín Tutor: Agustín Rafael De Colosa Ranero
Introducción	Hay factores que contribuyen a los efectos adversos de la infección, principalmente la RAM, el uso excesivo de antibióticos, la estancia prolongada en la UCIP, el uso de dispositivos permanentes, las comorbilidades del paciente, la falta de prácticas de aislamiento, la fácil propagación de bacterias multidrogasresistentes (MDR), etc. A pesar de que hay mucha información en adultos sobre el desenlace y complicaciones de las infecciones por este tipo de microorganismos; en la población pediátrica las consecuencias clínicas de las infecciones causadas por estos patógenos son controvertidas. No existe evidencia suficiente en el INP, ni en nuestro país para confirmar una asociación directa entre el perfil de resistencia de las bacterias y la evolución y el desenlace en pacientes pediátricos de la UCIP.
Justificación	Si bien hay suficiente información publicada en diferentes unidades hospitalarias del mundo sobre infecciones, patrones de resistencia de las bacterias causantes y evolución desfavorable asociada en la UCI de adultos, ni en México ni en América Latina se cuenta con suficientes datos que sean consistentes en la población pediátrica, motivo por el que surge el interés y necesidad de realizar este estudio. La importancia de este trabajo radica en determinar si existe una asociación entre la RAM de las bacterias causales de las infecciones y la evolución clínica de los niños ingresados en la UCIP del INP y el impacto que tienen en la evolución desfavorable de los mismos, todo con el fin de utilizar dicha información para realizar intervenciones que puedan modificar dichos factores, disminuir los riesgos, optimizar los tratamientos, mejorar la evolución clínica y aumentar la supervivencia de los pacientes.
Planteamiento del problema	La RAM es un problema de salud pública internacional reconocido como uno de los principales retos para los servicios de salud hoy en día. Representa un fenómeno cada vez más frecuente y en evolución, además de una amenaza para el control y prevención de infecciones; complica el manejo del paciente, las estrategias de tratamiento e impacta directamente en la morbilidad y mortalidad de los mismos, particularmente en las UCIP.

El aumento de la RAM en las bacterias es un factor que contribuye a los efectos adversos durante el manejo de los pacientes. Aunque su frecuencia varía entre hospitales, existen varios factores específicos que contribuyen al incremento de esta tales como: el uso inadecuado de antibióticos, la estancia hospitalaria prolongada, el uso de dispositivos invasivos, comorbilidades, la falta de prácticas de aislamiento y la fácil diseminación de clones de riesgo, entre otros.

Existen diversos estudios en los que se describe un impacto significativo de la RAM en la evolución desfavorable de los pacientes; sin embargo, en la población pediátrica no existen datos contundentes, a pesar de que es reconocida la diferencia de condiciones entre países, en México no se han descrito la asociación de la RAM y la evolución clínica de los pacientes pediátricos en la UCIP. Por lo que la importancia de este trabajo radica en determinar si existe una asociación entre la RAM de las bacterias causales de las infecciones y la evolución clínica de los niños ingresados en la UCIP del INP.

Objetivo general y específicos

General:

Establecer la asociación de la resistencia antimicrobiana con la evolución de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos particulares:

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes de la UCIP con infecciones documentadas por cultivo.
- Categorizar las infecciones por microorganismos susceptibles y resistentes a antibióticos de acuerdo a las líneas de tratamiento y sitio de infección.
- Describir las infecciones más frecuentes, los microorganismos causales y los patrones de resistencia en los pacientes de la UCIP.
- Identificar la asociación entre la RAM y la curación tanto clínica como microbiológica en los pacientes de la UCIP.
- Identificar la asociación entre la RAM y la mortalidad en pacientes de la UCIP.

Diseño del estudio

Finalidad: Comparativo.

Secuencia temporal: Longitudinal.

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional.

Direccionalidad: Prospectivo.

Criterios de selección

Inclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes internados en la UCIP.
- Pacientes con bacteriemia, infección del tracto urinario, neumonía, infección de piel y tejidos blandos, infección de herida quirúrgica, infecciones del sistema nervioso central o infecciones intraabdominales.
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado firmado.
- En pacientes con la edad suficiente para leer y escribir que cuenten con asentimiento informado.

Análisis estadístico

Exclusión:

- Infecciones polimicrobianas.

Eliminación:

- Aislamiento de microorganismo que posteriormente sea considerado como contaminación.
- Retiro voluntario de padres o pacientes del protocolo.

Las variables continuas serán expresadas en promedios y en desviación estándar o en medianas y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes.

Se empleará la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de las variables. Para comparar las variables cuantitativas se empleará la prueba de t de student para muestras independientes o el estadístico U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de las variables, para comparar las variables dicotómicas se empleará el estadístico χ^2 .

3. Antecedentes

La sepsis pediátrica representa una de las razones más comunes de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP), y la prevalencia y la mortalidad en los países de altos ingresos se han vuelto comparables a las de los adultos. En 2013, el 10 % de las muertes en menores de 5 años en países de ingresos altos se atribuyeron a infecciones, y la mayoría de las muertes relacionadas con infecciones agudas ocurrieron en las UCIP. Informes recientes han demostrado el gran impacto de las comorbilidades con el aumento de las tasas de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) (1).

Las IAAS son un problema frecuente en los pacientes en estado crítico y representan una carga grave para la morbilidad y la mortalidad observadas en el entorno de la UCIP. En el estudio *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) realizado en mayo de 2007, que reclutó 1,265 UCI en 75 países, se consideró que el 51 % de los pacientes estaban infectados, una tasa de prevalencia considerablemente superior al 20 % del EPIC anterior (2).

Un factor importante que contribuye a los efectos adversos de la infección es la Resistencia a antimicrobianos (RAM). Aunque las tendencias de resistencia varían entre hospitales, existe evidencia de que la prevalencia de multidrogorresistencia (MDR) cada vez es mayor; particularmente en el entorno de la UCIP. Varios factores específicos contribuyen a estos porcentajes de RAM en este entorno particular, como: el uso excesivo de antibióticos, la estancia prolongada en la UCIP, el uso de dispositivos permanentes, la presencia de comorbilidades (incluyendo la inmunosupresión), la falta de prácticas de aislamiento, la fácil propagación de patógenos resistentes impacta significativamente la carga de resistencia en los enfermos críticos (2). Está bien establecido que el estado de inmunosupresión, principalmente los padecimiento onco-hematológicos son un factor de desenlaces desfavorables en infecciones por microorganismos resistentes (3, 4).

Hoy en día, este problema de salud pública internacional es reconocido como uno de los flagelos del siglo XXI. Varios estudios han buscado estimar la morbilidad y mortalidad de las infecciones por bacterias MDR. Un informe conjunto del Centro

Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), publicado en 2009 y basado en datos de 2007, estimó en aproximadamente 386,000 el número anual de infecciones por bacterias MDR en Europa, incluyendo 42,500 casos (11%) de infecciones del torrente sanguíneo. El número de muertes asociadas con estas infecciones se estimó en más de 25,000. Un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU., de 2013, proporcionó una descripción general de la morbilidad y mortalidad anual de las infecciones resistentes a los antibióticos en los EE. UU., estimando su número en aproximadamente 2 millones y el número de muertes asociadas con estas infecciones en 23,000. Estos dos estudios, aunque utilizaron métodos diferentes y no consideraron el mismo panel de microorganismos, subrayan la importante morbilidad y mortalidad de la RAM en la salud pública (5).

En un informe realizado de 2011 al 2014, con el objetivo de describir los patrones de RAM, la Red Nacional de Seguridad de la Atención Médica de los CDC analizó los datos de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central, ITU asociadas al catéter, neumonías asociadas al ventilador e infecciones del sitio quirúrgico. Estas IAAS se informaron en hospitales de cuidados intensivos, hospitales de cuidados intensivos a largo plazo e instalaciones de rehabilitación para pacientes hospitalizados. Se calcularon las proporciones medias agrupadas de patógenos resistentes a antimicrobianos seleccionados por año y tipo de IAAS; 4,515 hospitales informaron que al menos una IAAS ocurrió en 2011-2014. Hubo 408,151 patógenos de 365,490 IAAS reportadas a la Red Nacional de Seguridad en Salud, la mayoría de las cuales ocurrieron en hospitales con más de 200 camas. Quince grupos de microorganismos representaron el 87 % de los notificados; los más comunes incluyeron *Escherichia coli* (15%), *Staphylococcus aureus* (12%), especies de *Klebsiella* (8%) y *Staphylococcus coagulasa negativa* (8%). En general, la proporción de aislamientos con fenotipos de resistencia común fue mayor entre las IAAS asociadas a dispositivos en comparación con las infecciones del sitio quirúrgico. Aunque el porcentaje de resistencia para la mayoría de los fenotipos fue similar a los informes anteriores, se observó un aumento en la magnitud de los

porcentajes de resistencia entre los patógenos de *E. coli*, especialmente en relación con la resistencia a las fluoroquinolonas (6).

La RAM se puede clasificar según su mecanismo en 1) enzimas que inactivan antibióticos; 2) modificación del sitio blanco; 3) disminución en la permeabilidad de la membrana bacteriana, y 4) bombas de eflujo (7).

La resistencia a betalactámicos ocurre principalmente a través de la producción de enzimas que inactivan el medicamento mediante la hidrólisis del anillo betalactámico. Estas enzimas denominadas betalactamasas son codificadas por genes cromosomales o genes localizados en elementos genéticos móviles. La primera betalactamasa, Temoneira (TEM-1) fue identificada en 1940, en cepas de *E. coli*. Posterior al desarrollo de las cefalosporinas de tercera generación (C3G) que inicialmente fueron estables a las betalactamasas TEM, aparecieron las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) capaces de hidrolizar antibióticos monobactámicos y cefalosporinas de amplio espectro. *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* pueden presentar en sus cromosomas un gen que codifica para betalactamasas tipo AmpC, estas confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas, oximino-betalactámicos y cefamicinas, y no son inhibidas por ácido clavulánico. Dado que es una betalactamasa cromosomal la exposición a antibióticos betalactámicos incrementa su producción de 10 a 100 veces más y desarrollan resistencia, incluso durante el tratamiento. Las carbapenemasas además de favorecer resistencia a penicilinas de amplio espectro, oximino-cefalosporinas y cefamicinas tienen la capacidad de hidrolizar antibióticos carbapenémicos (7).

En las bacterias Gram positivas, la resistencia a antibióticos betalactámicos, también se da por betalactamasas (*Staphylococcus* spp. vs penicilinas); sin embargo, otro mecanismo importante es la modificación del sitio blanco; *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) expresa el gen *mecA*, el cual codifica para una proteína de unión a penicilina 2 (PBP2) que tiene poca afinidad por los antibióticos betalactámicos.

Por otro lado, la vancomicina usualmente se une a la D-alanina-D-alanina del péptido terminal precursor del peptidoglucano; en especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina los genes que confieren la resistencia codifican una proteína que está relacionada, pero es diferente (D-alanina-D-lactato) y con poca afinidad por el antibiótico. En el año 2002, se reportó la primera cepa de *S. aureus* resistente a vancomicina, el paciente del cual se aisló la bacteria también era portador de *Enterococcus* resistente a vancomicina, ambas bacterias portaban el mismo gen *vanA* (7).

La resistencia a aminoglucósidos y carbapenémicos puede emerger durante el tratamiento y se ha asociado con modificación en las proteínas de la membrana externa que disminuye la permeabilidad a los antibióticos. Otras características que influyen sobre la penetración del antibiótico son el tamaño de la molécula, la carga negativa y el grado de hidrofobicidad. En el caso de los antibióticos hidrofílicos, la penetración a la membrana celular externa es facilitada por la presencia de porinas; sin embargo, las bacterias son capaces de regular el número de porinas según la osmolaridad del ambiente; los medios hiperosmolares pueden reprimir la producción de porinas OmpF (grandes) y continuar expresando OmpC (pequeñas). Mutaciones que causan la pérdida de porinas específicas pueden ocurrir en los aislamientos clínicos y determinar el incremento en la resistencia a antibióticos betalactámicos. Las bombas de eflujo de agentes antimicrobianos son el principal mecanismo de resistencia a tetraciclinas. Especies como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *S. epidermidis* también muestran resistencia a macrólidos por la presencia de bombas de eflujo (7).

3.1 MDR y mortalidad

Los estudios de la MDR relacionada con la mortalidad en UCIP son limitados (Tabla 1) (6-10). Ahmed y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con 282 pacientes pediátricos reclutados de la UCIP del *Children's Hospital* (El Cairo, Egipto); con el objetivo de determinar la prevalencia y los factores de riesgo que predisponen a las infecciones por organismos MDR entre los pacientes de la UCIP (8).

Tabla 1. Estudios de infecciones por microorganismos MDR

País	Año	Estudio	Pacientes	Especies	Infecciones	Factores de riesgo	Mortalidad
Egipto	2019-2020	Prospectivo	282	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>K. pneumoniae</i>	Neumonía Bacteriemia ITU	<1 año OR 2.4; IC 95% (1.072-5.625), p= 0.043 Enfermedad pulmonar de base OR 2.4; IC 95% (1.014-5.761); p= 0.592.	Colonización por MDR p = 0.002
Londres	2016-2017	Prospectivo	452	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Bacteriemia	Edad < 2 años	Tratamiento empírico discordante: OR: 2.9 (IC: del 95 %: 1.2-7.0; p = 0.015).
Japón	2007-2016	Retrospectivo	223	SAMS SEMR <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Bacteriemia	Edad Sexo masculino	Tratamiento empírico discordante: HR: 3.99 (IC: del 95 %: 1,36-10.7; P= 0,01.

ITU: Infecciones del tracto urinario, SAMS: *S. aureus* metilina sensible, SEMR: *S. epidermidis* metilina resistente, OR: odds ratio, IC: Intervalo de confianza, MDR: Multidrogoresistente, HR: hazard ratio (6-10).

De los 282 pacientes evaluados, 26 (9.2 %) tenían infecciones por microorganismos MDR. El estudio reveló que la mayoría de los MDR se aislaron de esputo 19/32 (59.3 %), seguidos de sangre 10/32 (31.2 %) y orina 3/32 (9.4 %). El pulmón fue el sitio más afectado y fue colonizado principalmente por *Acinetobacter* spp. MDR (71.4 %), seguido de *Klebsiella* spp. MDR (41.6 %).

Los factores de riesgo para infecciones MDR fueron ser menor de 1 año [OR 2.4; IC 95% (1.072-5.625), p=0.043] y enfermedad pulmonar de base [OR 2.4; IC 95% (1.014-5.761); p=0.592]. Se asoció mayor mortalidad en pacientes colonizados con microorganismos MDR 9/26 (34.6 %) frente a pacientes no colonizados con MDR 32/256 (12.5 %), p=0.002. Además, los pacientes infectados con bacterias MDR tuvieron una estancia significativamente mayor en la UCIP que los no infectados, 16.5 días, (10.7–22) vs 5 (4–8) y tuvieron una ventilación más prolongada [mediana (RIC), 15.5 días (10-18) vs 3 (2-10), p=0.001 (8).

Folgori y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de describir la epidemiología de las IAAS en hospitales de Brasil e Italia y evaluaron los factores de riesgo para infecciones por bacterias MDR. Se incluyeron 538 IAAS confirmadas microbiológicamente en 454 pacientes ingresados a la UCIP por >48h. Las definiciones de las infecciones fueron acordes a los criterios de los CDC (11). La mediana de edad fue 7.8 meses; el 93.3% de los pacientes presentaron comorbilidades; las infecciones más frecuentes fueron bacteriemia 45.4% (n=244), neumonía 27.8% (n=149) e ITU 15.8% (n= 85). El 82.3% (n=443) fueron diagnosticadas en pacientes con dispositivos invasivos con más de dos días de colocados. La incidencia acumulada de infecciones fue de 3.6 eventos/100 admisiones a la UCIP, mientras que la tasa de infección fue de 3.6 eventos/1000 días paciente. La mortalidad a siete días fue de 2.3/1000 admisiones, y a los 30 días de 5.7/1000 admisiones (9).

Los microorganismos identificados fueron bacterias Gram negativas 55%, Gram positivas 32% y levaduras 7%; las especies más frecuentes fueron Enterobacterales 30.9%, *P. aeruginosa* 19.2% y *S. aureus* 11%. Se registró MDR en el 44% de los aislamientos. El 45% de las Enterobacterales fueron productoras BLEE; en bacilos Gram negativos la resistencia a carbapenémicos se registró en el 18.6%, siendo más frecuente en las especies de *P. aeruginosa* (42%) y *A. baumannii* (60%). Entre las bacterias Gram positivas el 56% de los *S. aureus* fueron SAMR, mientras que ningún *Enterococcus* spp. fue resistente a vancomicina (9).

Yue y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con el objetivo de estimar la prevalencia de IAAS y su epidemiología en China (2015).

El estudio se llevó a cabo en un hospital con ocho UCI (respiratoria, cardiovascular, neurológica, neonatal, hematológica, cirugía cardiorácica, neurocirugía y emergencias). En cinco años se diagnosticaron 5,411 IAAS en 6,254 pacientes. La incidencia acumulada de infección fue de 15.6 eventos/1000 días paciente. La frecuencia de IAAS fue significativamente mayor en las UCI de servicios quirúrgicos (cirugía cardiorácica, neurocirugía y emergencias) (64.15% vs 35.85%, $p < 0.05$). Las bacterias más identificadas fueron bacilos Gram negativos (74.4%), las principales fueron especies de *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P.*

aeruginosa y *Stenotrophomonas maltophilia*. Las bacterias Gram positivas y levaduras causaron el 13.8% y 11.5% de las infecciones, respectivamente. En la UCI neonatal la principal bacteria aislada fue *E. coli* (10).

A pesar de que hay mucha información en adultos sobre el desenlace y complicaciones de las infecciones por bacterias MDR, en la población pediátrica las consecuencias clínicas de las infecciones causadas por patógenos MDR siguen siendo controvertidas.

Paramythiotou y colaboradores realizaron una revisión con el objetivo de resumir los datos disponibles sobre el impacto de estas infecciones en la mortalidad de los pacientes de la UCI. Incluyeron 24 estudios, realizados exclusivamente en pacientes de la UCI, durante los años 2000-2015. La infección del torrente sanguíneo (ITS) fue la única infección examinada en ocho estudios, las infecciones respiratorias en cuatro y las infecciones variables en otros. Solo siete estudios proporcionaron datos comparativos sobre la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico. En diez estudios, la presencia de RAM no se asoció con una mayor mortalidad; por el contrario, no se encontró asociación directa de la RAM en la mortalidad, en ocasiones, esta fue mediada por un tratamiento antimicrobiano inadecuado. Por lo tanto, no se pudo confirmar una asociación directa entre las infecciones por bacterias MDR Gram negativas y la mortalidad en pacientes de la UCI (2). El tamaño de la muestra, la presencia de algunos factores de confusión puede influir en los resultados; sin embargo, son cinco las condiciones de mayor importancia :1) Si el patógeno es resistente (más difícil de tratar-menos opciones terapéuticas); 2) El adecuado antimicrobiano administrado (espectro, dosis, intervalo y tiempo de tratamiento); 3) Sitio infeccioso y gravedad de la infección; 4) Que haya un control adecuado del foco, y 5) Si el paciente tiene alguna inmunosupresión; son necesarios más estudios para dilucidar el impacto real de las infecciones causadas por bacterias resistentes en pacientes de la UCIP. Existen publicaciones en otras partes del mundo buscando la misma asociación (11); sin embargo, no se cuenta con suficiente información en México y mucho menos en pacientes pediátricos, por lo que es un proyecto completamente viable.

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados centrados en patógenos MDR en un intento de medir la eficacia clínica de los nuevos y viejos antibióticos en infecciones específicas asociadas a estos microorganismos. En una recopilación de ensayos clínicos realizada entre 2005 y 2020 en los que se comparó la tasa de mortalidad de pacientes adultos con infecciones por microorganismos MDR al día 28-30, se incluyeron un total de 962 pacientes adultos con edad media que osciló entre 60.2 y 69.2 años; las infecciones más frecuentes fueron; bacteriemia, neumonía asociada a la atención de la salud. *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fueron los microorganismos más frecuentes, se determinó que la mortalidad por todas las causas en el día 28 o 30 fue numéricamente menor en los pacientes que recibieron tratamiento con los nuevos antibióticos en infecciones causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenémico; sin embargo, en los ensayos que investigaron *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenémicos no hubo reducción en la mortalidad por todas las causas en el día 28 o el día 30 con combinaciones de antibióticos genéricos más antiguos en comparación con la monoterapia con colistina. Por lo que se concluye que se necesitan más ensayos clínicos controlados, aleatorizados y centrados en patógenos con un diseño más factible y un mayor número de pacientes para demostrar el beneficio clínico del tratamiento en las infecciones resistentes a los antibióticos disponibles (2, 5,11).

Otro factor determinante en la evolución clínica de los pacientes es la terapia empírica discordante. Si bien existen estudios en adultos que informan que un tratamiento antibiótico empírico discordante se asocia con malos resultados, esta área está relativamente inexplorada en niños y recién nacidos a pesar de la evidencia de una resistencia creciente a los regímenes de tratamiento de primera línea recomendados.

En un estudio en el que se recopilaron los datos y características clínicas de 452 niños con infección del torrente sanguíneo confirmada por hemocultivo positivo y que recibieron antibióticos empíricos tempranos en 25 hospitales de 19 países, de 2016 a 2017. El 60% (273/452) eran menores de 2 años. *S. aureus*, *E. coli* y

Klebsiella spp. fueron los aislamientos más comunes y se prescribieron 158 regímenes empíricos únicos. El 15% (69/452) de los pacientes recibieron un régimen discordante y el 7.7% (35/452) fallecieron. El 6% (23/383) de los pacientes con régimen concordante murieron en comparación con el 17.4% (12/69) de los pacientes con régimen discordante. Al ajustar por edad, sexo, presencia de comorbilidad, tipo de unidad, infecciones adquiridas en el hospital y tinción de Gram, las probabilidades de mortalidad a los 30 días fueron de 2.9 (intervalo de confianza del 95 %: 1.2-7.0; $p=0.015$) para los pacientes que recibieron tratamiento temprano discordante antibióticos empíricos (12).

En otro estudio publicado por Kyo y colaboradores, cuyo propósito fue investigar el impacto de la terapia antibiótica empírica inapropiada sobre la mortalidad en pacientes pediátricos con infección del torrente sanguíneo, se analizaron retrospectivamente los datos de pacientes con hemocultivos positivos en un hospital universitario japonés entre 2007 y 2016, se reportaron 247 eventos de bacteriemia en 223 pacientes pediátricos, 208 (84 %) eventos fueron adquiridos en el hospital y 16 (6 %) pacientes fallecieron dentro de los 28 días. Los microorganismos causales más frecuentes fueron bacterias Gram positivas (150 eventos, 61%), seguidos por bacilos Gram negativos 90 eventos, 36%) y *Candida* spp. (7 eventos, 3%) (13). Se prescribió antibioterapia empírica inapropiada dentro de las 48h en 34 (16%) eventos y se obtuvieron tasas de supervivencia a los 28 días significativamente mejores en los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico empírico adecuado en comparación con los que recibieron un tratamiento inadecuado ($p=0.004$). El análisis univariado mostró que la terapia empírica inapropiada dada dentro de las primeras 48 h [razón de riesgo, 3.99; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 1.36–10.7; $p= 0.01$] y edad (cociente de riesgos instantáneos, 0.86; IC 95%, 0.70–1.00; $p= 0.045$) se asociaron con una mayor mortalidad a los 28 días (13).

Algunos datos señalan que de un estimado de 13.7 millones (95% IU 10.9–17.1) de muertes relacionadas con infecciones en 2019, hubo 7.7 millones muertes (5.7–10.2) asociadas con los 33 patógenos bacterianos (tanto resistentes como susceptibles a los antimicrobianos) en 11 síndromes infecciosos, se estima que de las muertes asociadas con los 33 patógenos bacterianos comprenden el 13.6%

(10.2–18.1) de todas las muertes globales y el 56.2% (52.1–60.1) de todas las muertes relacionadas con sepsis en 2019. Cinco principales patógenos: *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*: fueron responsables del 54,9 % (52,9–56,9) de las muertes asociadas a infecciones bacterianas (14).

Por otro lado, Enterobacteriales como *K. pneumoniae*, bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, y *S. aureus* son los patógenos más frecuentemente asociados con brotes en las UCI (15, 16). Se han descrito varias estrategias moleculares para la detección de brotes, la tipificación por electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) es la que herramienta que con mayor facilidad puede establecer que un grupo de bacterias de la misma especie tiene un origen clonal; consiste en lisar a los microorganismos y digerir el DNA cromosomal con endonucleasas de restricción. Los patrones de restricción de DNA de los aislamientos son comparados entre ellos para determinar su relación. Conocer la relación clonal bacteriana permite establecer medidas de control de infecciones oportunas para prevenir la aparición de casos (17).

3.2 Epidemiología de las infecciones en la UCIP del Instituto Nacional de Pediatría (INP)

En la UCIP del INP, según datos obtenidos del reporte anual del comité de IAAS de 2022, se obtuvo una tasa global mensual de 27.2 IAAS por 1,000 días paciente; las infecciones más frecuentes fueron infección del torrente sanguíneo, neumonía asociada a ventilación e ITU asociada a catéter, tratándose así, del segundo servicio del INP con mayor incidencia de IAAS tan sólo detrás de cirugía general.

4. Planteamiento del problema

La RAM es un problema de salud pública internacional reconocido como uno de los principales retos para los servicios de salud hoy en día. Representa un fenómeno cada vez más frecuente y en evolución, además de una amenaza para el control y prevención de infecciones; complica el manejo del paciente, las estrategias de tratamiento e impacta directamente en la morbilidad y mortalidad de los mismos, particularmente en las UCIP. En 2013, el 10 % de las muertes infantiles menores de

5 años en países de ingresos altos se atribuyeron a infecciones, y la mayoría de las muertes relacionadas con infecciones agudas ocurrieron en las UCIP.

El aumento de la RAM en las bacterias es un factor que contribuye a los efectos adversos durante el manejo de los pacientes. Aunque su frecuencia varía entre hospitales, existen varios factores específicos que contribuyen al incremento de esta tales como: el uso inadecuado de antibióticos, la estancia hospitalaria prolongada, el uso de dispositivos invasivos, comorbilidades, la falta de prácticas de aislamiento y la fácil diseminación de clones de riesgo, entre otros.

En general, los patrones de resistencia identificados de forma más frecuente por género y especie son: SARM, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Enterobacterales* productoras de BLEE, *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos y BGNNF como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *B. cepacia* y *S. maltophilia*.

Existen diversos estudios en los que se describe un impacto significativo de la RAM en la evolución desfavorable de los pacientes; sin embargo, en la población pediátrica no existen datos contundentes, a pesar de que es reconocida la diferencia de condiciones entre países, en México no se han descrito la asociación de la RAM y la evolución clínica de los pacientes pediátricos en la UCIP.

5. Justificación

Si bien hay suficiente información publicada en diferentes unidades hospitalarias del mundo sobre infecciones, patrones de resistencia de las bacterias causantes y evolución desfavorable asociada en la UCI de adultos, ni en México ni en América Latina se cuenta con suficientes datos que sean consistentes en la población pediátrica, motivo por el que surge el interés y necesidad de realizar este estudio.

La importancia de este trabajo radica en determinar si existe una asociación entre la RAM de las bacterias causales de las infecciones y la evolución clínica de los niños ingresados en la UCIP del INP y el impacto que tienen en la evolución desfavorable de los mismos, todo con el fin de utilizar dicha información para realizar intervenciones que puedan modificar dichos factores, disminuir los riesgos,

optimizar los tratamientos, mejorar la evolución clínica y aumentar la supervivencia de los pacientes.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Establecer la asociación de la resistencia antimicrobiana con la evolución de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

6.2 Objetivos particulares

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes de la UCIP con infecciones documentadas por cultivo.
- Categorizar las infecciones por microorganismos susceptibles y resistentes a antibióticos de acuerdo a las líneas de tratamiento y sitio de infección.
- Describir las infecciones más frecuentes, los microorganismos causales y los patrones de resistencia en los pacientes de la UCIP.
- Identificar la asociación entre la RAM y la curación tanto clínica como microbiológica en los pacientes de la UCIP.
- Identificar la asociación entre la RAM y la mortalidad en pacientes de la UCIP.

7. Hipótesis

- La RAM se asocia significativamente con curación clínica en los pacientes de la UCIP.
- La RAM se asocia significativamente con curación microbiológica en los pacientes de la UCIP.
- La RAM impacta significativamente en la mortalidad de los pacientes de la UCIP.

8. Características del estudio

8.1 Ejes del estudio

Finalidad: Comparativo.

Secuencia temporal: Longitudinal.

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional.

Direccionalidad: Prospectivo.

8.2 Población objetivo

- Pacientes de la UCIP con infecciones documentadas microbiológicamente.

8.3 Población elegible (criterios geográficos y temporales)

- Pacientes de la UCIP del INP de abril de 2023 a diciembre 2023.

9. Criterios de selección

9.1 Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes internados en la UCIP.
- Pacientes con bacteriemia, infección del tracto urinario, neumonía, infección de piel y tejidos blandos, infección de herida quirúrgica, infecciones del sistema nervioso central o infecciones intraabdominales.
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado firmado.
- En pacientes con la edad suficiente para leer y escribir que cuenten con asentimiento informado.

9.2 Criterios de exclusión

- Infecciones polimicrobianas.

9.3 Criterios de eliminación

- Aislamiento de microorganismo que posteriormente sea considerado como contaminación.
- Retiro voluntario de padres o pacientes del protocolo.

10. Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Expresada en años, según la fecha de nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Sexo biológico	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres al nacimiento.	Cualitativa nominal	Hombre, mujer
Padecimiento base	Enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos por los que el paciente se encuentra bajo tratamiento o vigilancia médica.	Cualitativa nominal	Sí, no
Fecha de ingreso hospitalario	Día, mes y año de ingreso hospitalario del paciente.	Fecha	DD/MM/AAAA
Fecha de ingreso a UCIP	Día, mes y año de ingreso a la UCIP	Fecha	DD/MM/AAAA
Inmunosupresión	Cualquier condición que altere el sistema inmune tanto a nivel innato o adquirido (humoral y/o celular) que impacte en la adquisición y resolución de las infecciones. Dicha inmunosupresión estará determinada por los servicios tratantes que hayan establecido su diagnóstico de base.	Cualitativa nominal	Sí, no

Tipo/Grado de Inmunosupresión	Estratificación de las condiciones que alteren el sistema inmune.	Cualitativa nominal	Anemia aplásica Cáncer/TCH sin neutropenia Cáncer/TCH con neutropenia >500 cel/mm3 Cáncer/TCH con neutropenia <500 cel/mm3 Trasplante de Órgano Sólido Inmunodeficiencia primaria con afección de neutrófilos/fagocitos Inmunodeficiencia primaria humoral Inmunodeficiencia primaria celular Inmunodeficiencia primaria mixta Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Terapia esteroidea sistémica (no sustitutiva) por más de dos semanas Desnutrición Moderada a Grave (de acuerdo a índice Z) Otras inmunodeficiencias
--------------------------------------	---	---------------------	---

			Probable inmunosupresión (en estudio)
Dispositivos médicos invasivos	Dispositivo que penetra parcial o totalmente el cuerpo a través de un orificio corporal o superficie con el fin de sostener, modificar, monitorizar, sustituir, restaurar funciones y/o administrar tratamientos.	Cualitativa nominal	Sí, no
Catéter venoso central	Sondas intravasculares que se insertan en los grandes vasos venosos (yugular interna, subclavia y femoral) para administración de fluidos, fármacos, nutrición parenteral, o para la determinación de constantes fisiológicas.	Cualitativa nominal	Sí, no
Catéter arterial	Catéter arterial colocado en arteria de pequeño calibre (radial, pedía o tibial posterior) o en arteria de gran calibre (femoral, axilar) para monitorización de tensión arterial invasiva y toma de muestras sanguíneas, colocado en cualquier momento de su estancia.	Cualitativa nominal	Sí, no
Sonda urinaria	Tubo de drenaje introducido en uretra hacia la vejiga para permitir la evacuación vesical y la recolección de orina, al momento de su ingreso.	Cualitativa nominal	Sí, no
Intubación	Tubo endotraqueal utilizado para ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa nominal	Sí, no
Días con dispositivo	Días totales en los que el paciente cuente con el dispositivo invasivo	Cuantitativa discreta	Número de días.

	(tubo endotraqueal, catéter venoso central, sonda urinaria, válvula de derivación ventrículo peritoneal o derivación externa). Se registrara por cada tipo de dispositivo.		
Días de inicio de infección	Días totales desde inicio de síntomas de infección.	Cuantitativa discreta	Número de días.
Tipo de infección	Sitio anatómico de la infección.	Cualitativa nominal	Bacteriemia, ITU, infección de piel y tejidos blandos, infección de herida quirúrgica, neumonía, infección del sistema nervioso central, infecciones intraabdominales
Agente causal	Género, especie y subespecie de la bacteria causante de la infección documentada.	Cualitativa nominal	Enterobacteriales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>S. aureus</i>
Tratamiento empírico	Tratamiento antimicrobiano en pacientes con sospecha de infecciones sin contar con identificación y perfil de susceptibilidad.	Cualitativa nominal	Sí, no
Tratamiento empírico en monoterapia	Tratamiento empírico con 1 antibiótico.	Cualitativa nominal	Sí, no
Antimicrobiano empírico en	Antibiótico administrado	Cualitativa nominal	Tabla 3

monoterapia administrado			
Tratamiento empírico combinado	Tratamiento empírico con 2 o más antibióticos.	Cualitativa nominal	Sí, no
Antimicrobiano empírico en combinado administrado	Antibióticos administrados	Cualitativa nominal	Tabla 3
Tratamiento definitivo	Tratamiento antimicrobiano dirigido al microorganismo en pacientes con infecciones documentadas con agente causal y perfil de susceptibilidad.	Cualitativa nominal	Sí, no
Tratamiento definitivo en monoterapia	Tratamiento definitivo con 1 antibiótico.	Cualitativa nominal	Sí, no
Tratamiento definitivo combinado	Tratamiento definitivo con 2 o más antibióticos.	Cualitativa nominal	Sí, no
Antimicrobiano definitivo en monoterapia administrado	Antibióticos administrados	Cualitativa nominal	Tabla 3
Resistencia a primera línea de tratamiento	Microorganismo categorizado como resistente por medio de antibiograma a la primera línea de tratamiento (Tabla 3).	Cualitativa nominal	Sí, no
Resistencia a línea alternativa de tratamiento	Microorganismo resistente por medio de antibiograma a línea de tratamiento alternativo (en los casos que aplique) (Tabla 3).	Cualitativa nominal	Sí, no

Tratamiento definitivo adecuado	Tratamiento antimicrobiano dirigido a una bacteria susceptible al mismo según los parámetros de concentración mínima inhibitoria (CIM) establecidos por el <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> (CLSI).	Cualitativa nominal	Sí, no
Uso de mejor tratamiento disponible	Utilizar la primera opción terapéutica disponible en la unidad en función del agente causal y sitio anatómico de la infección.	Cualitativa nominal	Sí, no
Evolución clínica	<p>Evolución del paciente con el tratamiento antimicrobiano posterior a evidenciar la infección microbiológicamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolución clínica favorable: Se considerará cuando se evidencie curación clínica de la infección y curación microbiológica. - Curación clínica de la infección: Resolución clínica de los signos y síntomas relacionados con el proceso infeccioso posterior al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada microbiológicamente. - Curación microbiológica: Cultivos negativos posteriores al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada. ▪ Evolución clínica desfavorable: Se considerará 	Cualitativa nominal	Favorable Desfavorable

	cuando se presente falta de la resolución clínica favorable, con la posibilidad que se presente empeoramiento de la condición clínica del paciente, sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple o muerte que pueda establecerse que se relaciona con la infección.		
Curación clínica de la infección	Resolución de los signos y síntomas relacionados con la infección posterior al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada microbiológicamente	Cualitativa nominal	Sí, no.
Curación microbiológica	Cultivos negativos posteriores al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada.	Cualitativa nominal	Sí, no.
Tiempo del proceso infeccioso hasta su resolución	Días transcurridos desde la detección de la infección hasta la cura clínica y microbiológica	Cuantitativa discreta	Número de días.
Muerte asociada a la infección	Muerte causada por infección sin resolución clínica y/o microbiológica	Cualitativa nominal	Sí, no
Tiempo del proceso infeccioso que lleva a la muerte	Días transcurridos desde la detección de la infección hasta la muerte del paciente.	Cuantitativa discreta	Número de días.
Causa de egreso de la UCIP	Mejoría clínica o muerte	Cualitativa nominal	Mejora clínica o Muerte
Días de estancia en UCIP	Días que el paciente permanece internado en UCIP	Cuantitativa discreta	Número de días.
Mortalidad a los 30 días	Fallecimiento del paciente dentro de los primeros 30 días después	Cualitativa nominal	Sí, no

	de haberse identificado la infección.		
--	---------------------------------------	--	--

11. Definiciones.

Inmunosupresión:

Se consideró inmunosupresión cuando el paciente contó con un diagnóstico de alguna inmunosupresión primaria o secundaria, establecida por el servicio tratante, en el caso de que no contara con un diagnóstico previo y se sospechara, se establecía como Probable Inmunosupresión (en estudio). Dada la gran variedad de los estados de inmunosupresión, se estratificó en grupos generales y no como entidades específicas. El cáncer está definido como cualquier tumor sólido o hematológico. Se determinó si los pacientes contaron con o sin inmunosupresión así como el tipo/grado de la misma; sin embargo, en este estudio no se analizaron los riesgos para adquirir estos microorganismos; se evaluó la respuesta terapéutica a microorganismos sensibles y resistentes, considerando precisamente si hay factores de sesgo como la inmunosupresión.

Infección polimicrobiana:

Infección ocasionada por 2 o más microorganismos con diferentes géneros y/o especies, que tuvieron significado clínico y microbiológico, de acuerdo al sitio de aislamiento y conteo de colonias (para ITU y diversas secreciones).

Colonización:

Se clasificó a un microorganismo como colonizante con los criterios expuestos en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2. Discriminación entre colonización e infección de los microorganismos incluidos en el estudio según el escenario clínico

Interpretación	Tipo de infección						
	Bacteriemia	ITU	ISNC	IPTB	IHQX	NAV	IIA
Microrganismos con valor clínico	Enterobacterales* <i>P. aeruginosa</i> * <i>S. aureus</i> * *Siempre <i>Acinetobacter</i> spp.** <i>B. cepacia</i> ** <i>S. maltophilia</i> ** **Con datos clínicos compatibles	Cualquier microorganismo: Datos clínicos. EGO patológico. >100k UFC – Chorro medio/bolsa. >50 k UFC – Sonda urinaria.	<i>Enterobacterales</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> spp <i>Acinetobacter</i> spp <i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i>	Cualquier microorganismo Con datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo Con datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo Con datos clínicos y radiológicos compatibles. Y conteo significativo de colonias >50 k UFC	Cualquier microorganismo Con datos clínicos compatibles.
Microrganismos considerados contaminación	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i> En ausencia de datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo. Sin datos clínicos. EGO no patológico.	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i> En ausencia de datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo En ausencia de datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo En ausencia de datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo En ausencia de datos clínicos compatibles.	Cualquier microorganismo En ausencia de datos clínicos compatibles.

ITU: Infección del tracto urinario, NAV: neumonía asociada a ventilación, IPTB: Infección de piel y tejidos blandos, IHQX: infección de herida quirúrgica, ISNC: Infección en sistema nervioso central, IIA: Infección intraabdominal, UFC: Unidad formadora de colonias, EGO: examen general de orina. Microorganismos incluidos: Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Enterococcus* spp., y *S. aureus*.

Tratamiento empírico:

Tratamiento antimicrobiano inicial que se estableció en pacientes con sospecha de infección sin contar con identificación del microorganismo y su perfil de susceptibilidad.

Tratamiento definitivo:

Tratamiento antimicrobiano específico que se estableció en pacientes con infecciones documentadas con el microorganismo causal y su perfil de susceptibilidad.

Uso de mejor tratamiento disponible:

Para definir el mejor tratamiento disponible se realizó el análisis individual de cada infección por dos infectólogos, tomando en cuenta el agente, su patrón de resistencia, así como la farmacocinética y farmacodinamia de cada infección.

Tipos de infección:

Bacteriemia asociada a catéter: Paciente con catéter central con más de 48 h de su inserción con 1) presencia de patógeno aislado en uno o más cultivos de sangre

y el microorganismo no está relacionado con infección en otro sitio; o 2) presencia de uno o más de los siguientes síntomas: fiebre ($> 38^{\circ} \text{C}$), escalofríos o hipotensión y presencia de patógeno contaminante de piel aislado en dos cultivos obtenidos en ocasiones separadas y el patógeno no estuviera relacionado con infección en otro sitio; se consideran patógenos contaminantes en piel los siguientes *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp, *Staphylococcus* coagulasa-negativa, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp. y *Micrococcus* spp.). En pacientes menores de 12 meses los síntomas sugestivos de bacteriemia incluyen fiebre ($> 38^{\circ}$), hipotermia ($< 37^{\circ}$) y apnea.

Neumonía asociada a ventilador: Pacientes con ventilación mecánica por más de 48 h y que cumplieron las siguientes definiciones: para pacientes mayores de un año se define como neumonía la presencia de fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$); leucopenia (< 4000 cels/ mm^3) o leucocitosis (> 12000 cels/ mm^3) y al menos dos de los siguientes hallazgos:

- Espudo purulento de nuevo inicio o cambios de las características de la expectoración o incremento de las secreciones respiratorias o incremento de las necesidades de succión.
- Tos de nuevo inicio o empeoramiento o disnea u ortopnea.
- Estertores o sonidos bronquiales.
- Empeoramiento del intercambio de gas (desaturación de oxígeno, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 240$ o incremento en los requerimientos de oxígeno.
- En estudios de imagen dos o más radiografías de pecho con al menos uno de los siguientes datos: (i) infiltrado nuevo o progresivo, (ii) consolidación, (iii) cavitación o (iv) neumatocelos. En pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca una sola placa de tórax es aceptable.

Para niños menores de un año de edad el diagnóstico se estableció si hubo presencia de empeoramiento del intercambio de oxígeno (saturación, incremento en los requerimientos de oxígeno o aumento de los parámetros ventilatorios) con al menos 3 de los siguientes: (a) inestabilidad térmica; (b) leucopenia (< 4000 cel/ mm^3) o leucocitosis (>15000 cels/ mm^3) con desviación de la curva a la izquierda ($>10\%$ de bandas); (c) esputo de nueva aparición o cambios en sus características; (d)

apnea, taquipnea, respiración nasal o retracción xifoidea; (e) sibilancias, estertores o roncus; (f) tos y bradicardia (< 100 latidos por minuto) o taquicardia (> 170 latidos por minuto) (1).

Infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria: Paciente portador con sonda urinaria, y más de 48h con ella, más uno de los siguientes: Fiebre (>38°C), urgencia urinaria, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina obtenido con sonda urinaria estéril con más de 100,000 UFC/mL de orina con no más de dos tipos de microorganismos. En pacientes menores de 12 meses de edad, además del cultivo de orina con > 10⁵ UFC/mL de orina se requirió uno o más de los siguientes síntomas: fiebre (>38°C), hipotermia, apnea, bradicardia, letargia y vómito (1).

Evolución clínica: Evolución del paciente con el tratamiento antimicrobiano posterior a evidenciar la infección microbiológicamente.

- **Evolución clínica favorable:** Se consideró cuando se evidencie curación clínica de la infección y curación microbiológica.
 - **Curación clínica de la infección:** Resolución clínica de los signos y síntomas relacionados con el proceso infeccioso posterior al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada microbiológicamente.
 - **Curación microbiológica:** Cultivos negativos posteriores al tratamiento antimicrobiano de un paciente con infección documentada.
- **Evolución clínica desfavorable:** Se consideró cuando se presentó falta de la resolución clínica favorable, con la posibilidad que se presente empeoramiento de la condición clínica del paciente, sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple o muerte que pueda establecerse que se relaciona con la infección.

Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura central medida con sonda rectal, vesical, oral o central) >38.5°C o <36°C, taquicardia, definida como una frecuencia cardíaca media de más de dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad, o para niños menores de un año de edad, bradicardia definida como una frecuencia cardíaca media <percentil 10 para la edad, frecuencia respiratoria media más de dos desviaciones estándar por encima de lo

normal para la edad o ventilación mecánica por un proceso pulmonar agudo y recuento de leucocitos elevado o reducido para la edad, o >10 por ciento de neutrófilos inmaduros) en presencia de infección sospechada o comprobada constituye sepsis.

Choque séptico: Sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración de ≥ 40 mL/kg de líquido isotónico en una hora.

Falla orgánica múltiple: Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico. Las anormalidades progresivas de los siguientes parámetros específicos de órganos se usan comúnmente para diagnosticar y clasificar:

- **Cardiovascular:** Hipotensión o dependencia de un fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial, o dos de los siguientes: acidosis metabólica, lactato arterial elevado, oliguria o llenado capilar prolongado.
- **Respiratorio:** Tensión de oxígeno arterial/fracción de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) < 300 , tensión de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) > 65 mmHg o 20 mmHg por encima de la PaCO_2 inicial, necesidad de > 50 % de FiO_2 para mantener la saturación de oxígeno ≥ 92 %, o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- **Neurológico:** Puntaje de coma de Glasgow ≤ 11 , o cambio agudo en el estado mental.
- **Hematológico:** Recuento de plaquetas $< 80\,000/\mu\text{L}$ o una disminución del 50% del valor más alto registrado en los últimos tres días o coagulación intravascular diseminada (CID), una coagulopatía de consumo diagnosticada por hallazgos clínicos de hemorragia y microtrombos y anomalías de laboratorio que incluyen trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación (PT y aPTT), y evidencia de fibrinólisis (fibrinógeno bajo con productos de degradación de fibrina elevados), que es una manifestación hematológica común en la sepsis.
- **Renal:** Creatinina sérica ≥ 2 veces el límite superior normal para la edad o aumento del doble en la creatinina basal.

- Hepático: Bilirrubina total ≥ 4 mg/dL (no aplicable a recién nacidos) o alanina aminotransferasa (ALT) >2 veces el límite superior normal para la edad.

12. Material y métodos

12.1 Captación y registro de pacientes

Los pacientes fueron detectados a través de la revisión de los resultados de los cultivos positivos que se consideraron clínicamente significativos de muestras de sangre, orina, muestras respiratorias, líquido cefalorraquídeo, secreción de herida quirúrgica, secreción de piel y tejidos blandos, secreción intraabdominal y que se hayan detectado cualquiera de los siguientes patógenos: Enterobacteriales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *S. aureus* y *Enterococcus* spp.

Posteriormente, se registraron las variables del estudio y se siguió su evolución clínica. En caso de que el paciente egresara de la UCIP, se dio seguimiento a los pacientes en otras áreas hospitalarias con la finalidad de registrar la evolución clínica favorable o desfavorable. Los datos se registraron en una base. Los diferentes tratamientos establecidos para cada paciente se clasificaron con la tabla de tratamientos de primera línea o alternativos (cualquiera que no sea el tratamiento de primera línea), para cada tipo de patógeno y tipo de infección según su localización (tabla 3).

Este protocolo de investigación se derivó de un estudio prospectivo ya autorizado por los comités institucionales de investigación, ética y bioseguridad (INP 2023/013).

Tabla 3. Tratamientos disponibles en el INP en función del microorganismo, patrón de resistencia y sitio anatómico de la infección

Patógeno	Infección de tejidos blandos Infección HQx	Neumonía	ITU	Bacteriemia	Infección SNC
Cocos Gram positivos					
SAMS	CEFALOTINA Clindamicina TMP/SMX Linezolid	CEFALOTINA Clindamicina TMP/SMX Linezolid	CEFALOTINA TMP/SMX Fosfomicina (C)	CEFALOTINA Linezolid Vancomicina	VANCOMICINA Linezolid TMP/SMX Fosfomicina Rifampicina
SAMR	VANCOMICINA Linezolid Clindamicina	VANCOMICINA Linezolid	VANCOMICINA Linezolid Fosfomicina (C) TMP/SMX	VANCOMICIN A Linezolid TMP/SMX	VANCOMICINA Linezolid Fosfomicina TMP/SMX Rifampicina
<i>Enterococcus</i> spp. S-Ampicilina	AMPICILINA Linezolid Vancomicina	AMPICILINA Linezolid	AMPICILINA Fosfomicina (C)	AMPICILINA Vancomicina Linezolid	AMPICILINA Vancomicina Linezolid
R-Ampicilina	VANCOMICINA Linezolid	VANCOMICINA Linezolid	VANCOMICINA Linezolid Fosfomicina (C)	VANCOMICIN A Linezolid Fosfomicina	VANCOMICINA Linezolid Fosfomicina
R-Vancomicina	LINEZOLID Fosfomicina	LINEZOLID Fosfomicina	LINEZOLID Fosfomicina	LINEZOLID Fosfomicina	LINEZOLID Fosfomicina
Bacilos Gram negativos					
<i>E. coli</i> (Sensible)	AMPICILINA Cefalotina	AMPICILINA Cefalotina Ceftriaxona	AMPICILINA Cefalotina Cefuroxime Ceftriaxona Amikacina (C) Fosfomicina (C) Nitrofurantoina (C)	AMPICILINA Cefalotina Ceftriaxona	AMPICILINA Cefalotina Ceftriaxona
Enterobacterales BLEE	MEROPENEM Fluoroquinolonas PTZ	MEROPENEM Fluoroquinolonas	MEROPENEM Amikacina (C) Fosfomicina (C) Nitrofurantoina (C) Ciprofloxacino PTZ b	MEROPENEM Fluoroquinolonas as Fosfomicina	MEROPENEM Fluoroquinolonas Fosfomicina
Enterobacterales AmpC	CEFEPIME Meropenem	CEFEPIME Meropenem	CEFEPIME Meropenem Amikacina (C) Fosfomicina (C) Nitrofurantoina (C)	CEFEPIME Meropenem	CEFEPIME Meropenem

Enterobacterales R-Carbapenémicos	Meropenem dosis alta/infusión (CIM <8 ug/mL) Colistina Amikacina Fluoroquinolonas Tigeciclina	Meropenem dosis alta/infusión (CIM <8 ug/mL) Colistina (IV+Inh) Amikacina Fluoroquinolonas Tigeciclina Fosfomicina	Meropenem dosis alta/infusión (CIM <8 ug/mL) Colistina Amikacina (C) Fluoroquinolonas Tigeciclina Fosfomicina (C) Nitrofurantoina (C)	Meropenem dosis alta/infusión (CIM <8 ug/mL) Colistina Amikacina Fluoroquinolon as Tigeciclina Fosfomicina	Meropenem dosis alta/infusión (CIM <8 ug/mL) Colistina (IV+IVn) Amikacina Fluoroquinolonas Tigeciclina Fosfomicina
<i>P. aeruginosa</i>	CEFTAZIDIMA CEFEPIME Meropenem PTZ Ciprofloxacina Amikacina Colistina Fosfomicina	CEFTAZIDIMA CEFEPIME Meropenem PTZ Ciprofloxacina Amikacina Colistina (IV+Inh) Fosfomicina	CEFTAZIDIMA CEFEPIME Meropenem PTZ Ciprofloxacina Amikacina Colistina Fosfomicina	CEFTAZIDIMA CEFEPIME Meropenem PTZ Ciprofloxacina Amikacina Colistina Fosfomicina	CEFTAZIDIMA CEFEPIME Meropenem PTZ Ciprofloxacina Amikacina Colistina (IV+IVn) Fosfomicina
<i>Acinetobacter</i> spp.	CEFEPIME Meropenem Colistina Fluoroquinolonas Amikacina Tigeciclina	CEFEPIME Meropenem Fluoroquinolonas Colistina (IV+Inh) Amikacina Tigeciclina	CEFEPIME Meropenem Fluoroquinolonas Colistina Amikacina Tigeciclina	CEFEPIME Meropenem Colistina Fluoroquinolon as Amikacina Tigeciclina	CEFEPIME Meropenem Fluoroquinolonas Colistina (IV+IVn) Amikacina Tigeciclina
<i>B. cepacia</i>	TMP-SMX Meropenem Fluoroquinolonas	TMP-SMX Meropenem Fluoroquinolonas	TMP-SMX Meropenem Fluoroquinolonas	TMP-SMX Meropenem Fluoroquinolon as	TMP-SMX Meropenem Fluoroquinolonas
<i>S. maltophilia</i>	TMP-SMX Levofloxacina Tetraciclinas Colistina	TMP-SMX Levofloxacina Tetraciclinas Colistina (IV+Inh)	TMP-SMX Levofloxacina Tetraciclinas Colistina	TMP-SMX Levofloxacina Tetraciclinas Colistina	TMP-SMX Levofloxacina Tetraciclinas Colistina (IV+IVn)

En negritas y mayúsculas se presentan los antibióticos de primera elección. SAMS. *S. aureus* meticilina sensible, SAMR: *S. aureus* meticilina resistente, C: Cistitis. En caso de colistina, Inh: Inhalado, IV: Intravenoso, IVn: Intraventricular. TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol, PTZ: Piperacilina -tazobactam. BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, ITU: Infección de tracto urinario, CIM: Concentración inhibitoria mínima.

12.2 Registro del perfil de susceptibilidad y tratamiento

El perfil de susceptibilidad antimicrobiana se categorizó de acuerdo con el CLSI que se señalan en las tablas 4-10 (18) (19). Utilizando esta información se registró la resistencia a primera línea de tratamiento, resistencia a líneas alternativas de tratamiento, tratamiento definitivo adecuado y mejor tratamiento disponible.

Tabla 4. Puntos de corte CLSI *S. aureus*

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Oxacilina	< 2	-	> 4
Vancomicina	< 2	4 – 8	>16
Linezolid	< 4	-	> 8
Clindamicina	< 0.5	1 – 2	> 4
Trimetoprim Sulfametoxazol	< 2 / 38	-	> 4/76
Rifampicina	< 1	2	>4

Tabla 5. Puntos de corte CLSI *Enterococcus* spp.

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina	<8	-	>16
Vancomicina	<4	8 – 16	> 32
Linezolid	<2	4	>8
Fosfomicina	< 64	128	>256

Tabla 6. Puntos de corte CLSI Enterobacterales

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina	< 8	16	>32
Cefazolina	< 2	4	>8
Cefuroxima	<8	16	>32
Ceftriaxona	<1	2	>4
Ceftazidima	<4	8	>16
Cefepime	<2	4-8	>16
Piperacilina/tazobactam	< 16/4	32/4 – 64/4	>128/4
Ciprofloxacino	<0.25	0.5	>1
Levofloxacino	<0.5	1	>2
Amikacina	<16	32	>64
Fosfomicina	<64	128	>256
Meropenem	<1	2	>4
Colistina	-	<2	>4

Tabla 7. Puntos de corte CLSI *P. aeruginosa*

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ceftazidima	<8	16	>32
Cefepime	<8	16	>32
Piperacilina/tazobactam	<16/4	32/4 – 62/4	>128/4
Meropenem	<2	4	>8
Ciprofloxacino	<0.5	1	>2
Amikacina	<16	32	>64
Colistina	-	2	>4

Tabla 8. Puntos de corte CLSI *Acinetobacter* spp

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Cefepime	<8	16	>32
Meropenem	<2	4	>8
Ciprofloxacino	<1	2	>4
Levofloxacino	<2	4	>8
Amikacina	<16	32	>64
Colistina	-	2	>4

Tabla 9. Puntos de corte CLSI *B. cepacia*

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Trimetoprim sulfametoxazol	<2/38	-	>4/76
Meropenem	<4	8	>16
Levofloxacino	<2	4	>8

Tabla 10. Puntos de corte CLSI *S. maltophilia*

Antibiótico	Puntos de corte uL/mL		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Trimetoprim sulfametoxazol	<2/38		>4/76
Levofloxacino	<2	4	>8
Minociclina	<4	8	>16

13. Muestreo y tamaño de la muestra

Se reclutaron todos los casos de la población elegible que cumplan los criterios de selección, por lo que no se utilizó ningún método de muestreo.

14. Plan de análisis estadístico

Las variables continuas se expresadas en promedios y en desviación estándar o en medianas (percentiles 25-75) y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de las variables.

Para comparar las variables cuantitativas entre aquellos que presentaron resistencia antimicrobiana y no se empleó la prueba de *t* de student para muestras independientes o el estadístico U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de las variables, para comparar las variables dicotómicas se empleó el estadístico χ^2 .

Se calculó el riesgo relativo y su intervalo de confianza para evolución desfavorable, además se evaluó el peso de posibles variables que pudieran tener un peso importante para la variable desenlace (evolución desfavorable)) en donde se buscó ajustar el riesgo relativo con la presencia de estas variables a través de un análisis multivariado de regresión logística.

15. Consideraciones éticas

La participación del paciente en el estudio no involucró ningún riesgo, para fines del protocolo no se tomaron muestras especiales; solo se requirió que sus padres o tutor autorizaran que se consultara y utilizara información de la evolución durante la estancia en la UCIP, así como solicitar y estudiar el agente causal bacteriano de la infección que presente el paciente durante su estancia en la UCIP y que sea aislado a través de cultivos realizados por cuidado estándar. Los procedimientos se realizaron bajo el consentimiento informado del padre, madre o tutor y en respeto a las leyes y normas vigentes establecidas en la Ley General de Salud y el Reglamento de la L.G.S. en materia de investigación y acatando los estándares bioéticos internacionales. Se presentó al padre, madre o tutor de cada

paciente, la carta de consentimiento informado en el que se explicó la naturaleza del proyecto, garantizando que la identidad del paciente se mantuvo en secreto, y que se continuó realizando todos los estudios de diagnóstico propios del cuidado estándar del paciente. En pacientes mayores de 12 años que tuvieron la facultad de leer y que su condición médica lo permitió, se aplicó el asentimiento informado para autorizar la toma de muestra y el acceso a su expediente electrónico. También se solicitó el asentimiento de pacientes menores de 12 años a través de un asentimiento diseñado conforme a este grupo de edad.

16. Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 32 eventos de infecciones en la UCIP, de los cuales se excluyeron nueve por ser infecciones polimicrobianas y uno en el que no se obtuvo acceso al expediente electrónico (figura 1).

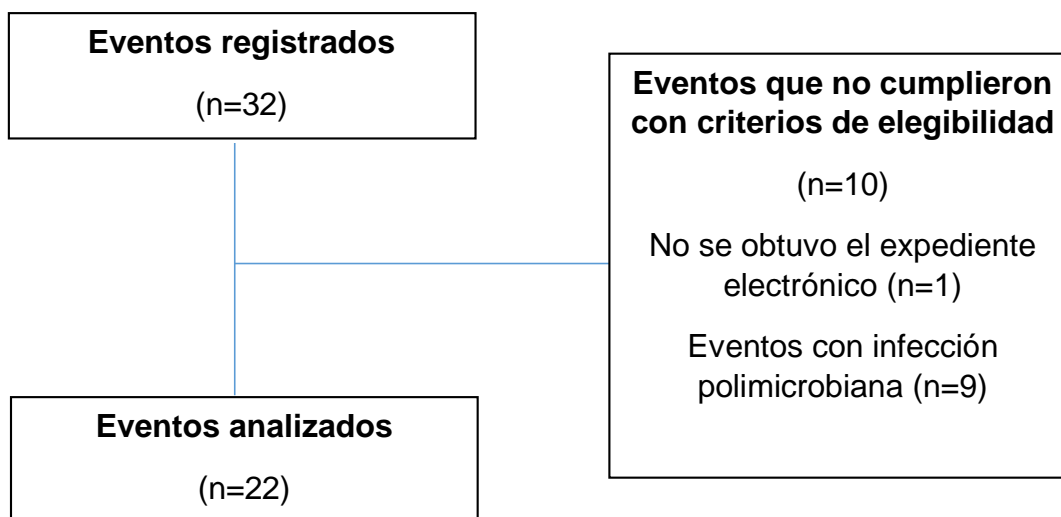


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

De los 22 eventos incluidos, el 59.1% (n=13) fueron de sexo masculino y 40.9% (n=9) femenino, la mediana de edad fue de 7 (1-12.2) años (tabla 11).

Tabla 11. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Características	Número (%)
Género	
Masculino	13 (59.1)
Femenino	9 (40.9)
Mediana de edad, años	7 (1-12.2)

El 86.3% de los pacientes tuvo un trastorno inmunológico de base (n=19), los más prevalentes fueron cáncer y/o trasplante de células hematopoyéticas con menos de 500 neutrófilos 15.8% (n=3), inmunodeficiencia primaria con afección a fagocitos 15.8% (n=3), desnutrición moderada a grave 10.5% (n=2), terapia esteroidea sistémica 10.5% (n=2) e inmunosupresión en estudio 10.5% (n=2).

Las infecciones más comunes fueron bacteriemia 81.8% (n=18), neumonía 9.1% (n=2) e infección del tracto urinario 9.1% (n=2).

Las especies aisladas fueron *K. pneumoniae* 32% (n=7), *E. coli* 14% (n=3), *E. cloacae* 4% (n=1), *S. marcescens* 4% (n=1), *K. oxytoca* 4% (n=1); en cuanto a los BGNNF se detectaron *P. aeruginosa* 18% (n=4), *A. baumannii* 9% (n=2) y *B. cepacia* 5% (n=1). Sólo se identificó un *S. aureus* 5% (figura 2).

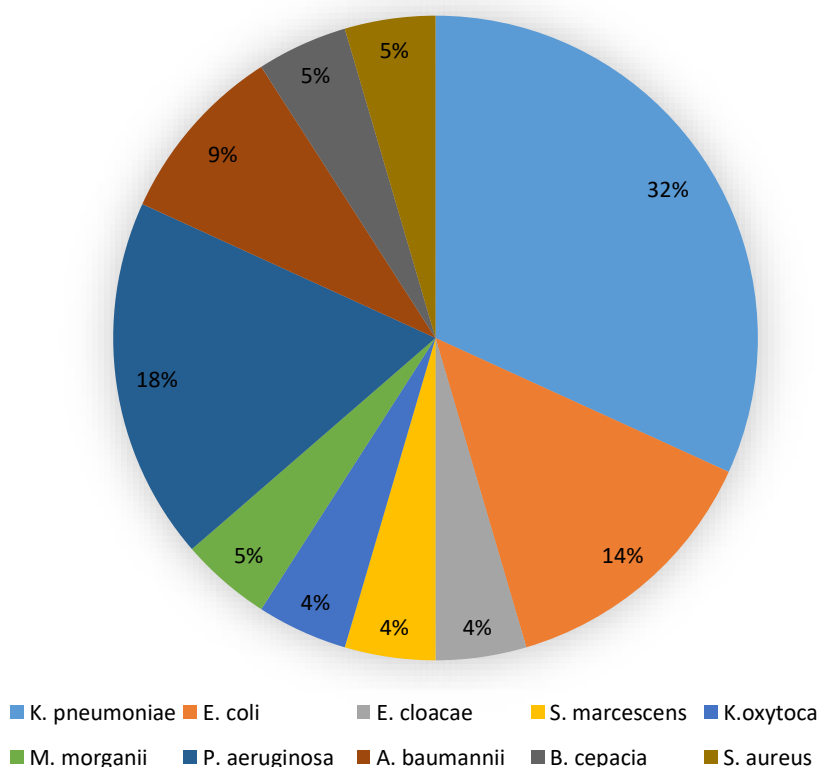


Figura 2. Distribución de las especies detectadas en las infecciones de la UCIP

El 28.6% (4/14) de las enterobacterias fueron productoras de BLEE; 28.6% (n=4), resistentes a carbapenémicos y en tres de ellas este fenotipo fue mediado por carbapenemasas, dos por KPC y una, OXA 48. En cuanto a los BGNNF; los cuatro aislamientos de *P. aeruginosa* fueron resistentes a carbapenémicos y en ninguno de ellos se identificaron carbapenemasas, mientras que los de *A. baumannii* y *B. cepacia* fueron susceptibles a los antimicrobianos de primera línea. El aislamiento de *S. aureus* fue sensible a la meticilina (tabla 11).

Tabla 11. Distribución y resistencias de los BGN

Patógeno	N° total (%)	Sensible	BLEE	Resistentes a carbapenémicos	Carbapenemasas
Bacilos Gram negativos	21 (100)				
<i>K. pneumoniae</i>	7 (33.3)	2	2	3	2 KPC, 1 OXA- 48
<i>E. coli</i>	3 (14.2)	-	2	1	-
<i>E. cloacae</i>	1 (4.8)	1	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	1 (4.8)	1	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	1 (4.8)	1	-	-	-
<i>M. morgani</i>	1 (4.8)	1	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	4 (19)	-	-	4	-
<i>A. bereziniae</i> <i>A. lactucae</i>	2 (9.5)	2	-	-	-
<i>B. cepacia</i>	1 (4.8)	1	-	-	-

En el seguimiento de los pacientes se observó una mortalidad del 31.8% (n=7); el 71.4% (n=5) de las muertes fueron secundarias a infección, todas bacteriemia (RR 3.2, 0.06-15.1, p=0.12); tres resistentes a carbapenémicos (dos cepas de *P. aeruginosa* y una *K. pneumoniae* productora de KPC) y dos *E. coli* fenotipo BLEE. El riesgo relativo de muerte por infección en pacientes con aislamientos resistentes a la primera línea de tratamiento fue de 3.2 (0.6-15.1, p=0.12), los cinco pacientes fallecieron a pesar de recibir el mejor tratamiento disponible (RR 1.4 (1.04-1.9, p=0.16) (tabla 12).

Tabla 12. Asociación con mortalidad de los pacientes

	Mortalidad			Mortalidad por infección		
	n (%)	RR (IC95%)	p	n (%)	RR (IC95%)	p
Resistente	4 (57.1)	2.8 (0.8 – 9.4)	0.08	3 (60)	3.2 (0.6 – 15.1)	0.12
Sensible	3 (42.9)			2 (40)		
Mejor tratamiento disponible	1 (14.3)	0.5 (0.08 – 3.6)	0.51	0 (0)	1.4 (1.04 – 1.9)	0.16
No	6 (85.7)			5 (100)		
Tratamiento combinado	5 (71.4)	2.5 (0.6-10.2)	0.17	3 (60)	1.5 (0.30-7.29)	0.61
Sí	2 (28.6)			2 (40)		
No						

Todos los pacientes que murieron tuvieron bacteriemia; tres fueron ITSAC y el agente causal fue un BGN resistente a carbapenémicos, ambos pacientes recibieron el mejor tratamiento antimicrobiano disponible, aunque en uno no fue posible retirar el catéter.

Solo el 6.7% de las infecciones con microorganismos resistentes tuvieron cura microbiológica; en comparación con el 93.3% de las infecciones con un aislamiento susceptible (RR 12.8, 1.8-87.4, p= 0.00). El 80% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible lograron cura microbiológica (RR 1.3 (0.37-4.99, p=0.16).

Respecto al tratamiento combinado, 46.7% de los pacientes que lo recibieron tuvieron cura microbiológica a comparación del 53.3% restante que no lo recibió (RR 1.3, 0.38-4.61, p=0.64) (tabla 13).

Tabla 13. Asociación con cura microbiológica de los pacientes

	Cura microbiológica		
	n (%)	RR (IC 95%)	p
Resistente	1 (6.7)	12.8 (1.89-87.47)	0.00
Sensible	14 (93.3)		
Mejor tratamiento disponible	3 (20)	1.3 (0.37-4.99)	0.65
No	12 (80)		
Sí			
Tratamiento combinado	7 (46.7)	1.3 (0.38-4.61)	0.64
Sí	8 (53.3)		
No			

17. Discusión

La aparición y propagación de bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos se ha convertido en una importante amenaza para la salud pública a nivel mundial. Las infecciones por BGN MDR se asocian con mayores costos hospitalarios, hospitalizaciones prolongadas y mortalidad (21).

Debido a que el espectro de organismos que causan bacteriemia, así como su resistencia a los antibióticos, varía entre regiones geográficas y entornos de atención médica, el conocimiento de la epidemiología y la susceptibilidad a los antimicrobianos a nivel local, nacional e internacional es obligatorio para guiar la terapia empírica adecuada y prevenir resultados adversos (22).

Estudios que abordan específicamente la bacteriemia por Gram negativos se han centrado en la población adulta, se han realizado pocos estudios sobre los resultados clínicos de las infecciones del torrente sanguíneo por Gram negativos en hospitales pediátricos (22).

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio (86.3%) tenían un trastorno inmunológico de base, principalmente cáncer con neutropenia, muy similar a otros estudios, Folgori y colaboradores reportaron en un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con bacteriemia documentada por BGN una prevalencia de 84.9% de enfermedades de base, que con mayor frecuencia era hematológica/oncológica o cardíaca (22), a diferencia por ejemplo de cohortes con pacientes adultos con infecciones por BGN MDR donde los padecimientos más prevalentes fueron diabetes y enfermedades cardíacas 25% y 15.2% respectivamente (21).

El 81.8% de los eventos de infección registrados en nuestro estudio fueron bacteriemia, seguido de neumonía e ITU 9.1%, en contraste con otros estudios, Hariyanto y colaboradores realizaron una cohorte retrospectiva en una UCI de adultos en la que registraron eventos de infección y analizaron la asociación de la susceptibilidad de los microorganismos con la mortalidad de los pacientes; la infección más frecuente fue neumonía (70%), seguida por bacteriemia e infección del sistema nervioso central con 19% y 7%, respectivamente (23). Si bien la frecuencia de las infecciones puede variar entre los estudios, la mayoría de estos

eventos son registrados en UCI y son IAAS, lo cual es un motivo de preocupación para los clínicos dada la alta incidencia de las mismas.

Concordante con algunos reportes, los Enterobacteriales fueron los microorganismos más frecuentes (63.6%) en nuestro estudio, siendo las especies más comunes *K. pneumoniae* 32% y *E. coli* 14%, seguido de BGNNF 31.9%, correspondiendo el 18% a *P. aeruginosa* y por último SAMS 4.5%. La frecuencia de especies bacterianas depende de múltiples factores, principalmente la región geográfica y población estudiada.

Folgori en su estudio reportó como las especies bacterianas más frecuentes *K. pneumoniae* (27%), *E. coli* (19%) y *P. aeruginosa* (15%) (22), así como Gandra, en un estudio retrospectivo en la India, reportó también la mortalidad asociada a infecciones MDR y documentó como las especies bacterianas más prevalentes *E. coli* y *K. pneumoniae* en un 37.4% y 26.9% (25), respectivamente; lo cual es muy similar a las especies identificadas en nuestra serie.

Respecto a los mecanismos de resistencia, reportamos 28.6% tanto para BLEE como para resistencia a carbapenémicos en las enterobacterias, dos por KPC y una, OXA 48, y respecto a *P. aeruginosa* los cuatro fueron resistentes a carbapenémicos; sin embargo, no se identificaron enzimas en ninguno de ellos, esto puede explicarse por los múltiples mecanismos de resistencia que *P. aeruginosa* puede expresar, principalmente pérdida de porinas y en segundo plano bombas de eflujo.

Los aislamientos de *A. baumannii* y *B. cepacia* fueron susceptibles a los antimicrobianos de primera línea, esto contrasta con lo reportado en otros centros hospitalarios de la región en los que *A. baumannii* es MDR (27).

Folgori en su estudio reportó un porcentaje de MDR entre especies aisladas de BGN del 39%, de los cuales el 28.6% con fenotipo BLEE y 16.1% resistentes a carbapenémicos de estos: seis cepas de *P. aeruginosa* productoras de MBL tipo VIM y cuatro cepas de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 (22).

En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos con infecciones por BGN reportaron una alta prevalencia de metalo beta lactamasas

(MBL) (31.6%) en sus aislamientos, seguido de KPC que representó el 23% (26), muy similar a lo descrito por Hantayo en el que la mayoría de los aislados cultivados fueron Gram negativos (84,5%) y hasta la mitad de estos MDR (51%) (23).

El objetivo principal de nuestro estudio asociar de las infecciones por bacterias con la mortalidad de pacientes pediátricos, observamos una mortalidad del 31.8%; el 71.4% de estas muertes fueron secundarias a infección, todos bacteriemia (RR 3.2, 0.06-15.1, $p=0.12$), así mismo, el riesgo relativo de muerte por infección con aislamientos resistentes a la primera línea de tratamiento fue de 3.2 (0.6-15.1, $p=0.12$), si bien no fue estadísticamente significativa, una probable explicación es el tamaño reducido de la muestra, aún así se pudo observar esta tendencia, lo que llama la atención es que los cinco pacientes que fallecieron recibieron el mejor tratamiento disponible (RR 1.4 (1.04-1.9, $p=0.16$).

Otro punto importante a destacar es que de los pacientes que fallecieron por bacteriemia, tres cumplieron criterios para ITSAC, y en uno de estos no fue posible retirar el catéter, el control del foco infeccioso es uno de los aspectos necesarios a considerar, ya que tiene impacto tanto en la cura clínica como microbiológica de la infección, y puede ser uno de los factores que influyan en la mortalidad de los pacientes a pesar de que reciban el mejor tratamiento disponible para el microorganismo y/o tipo de infección.

Las comparaciones con otros estudios son contrastantes, ya que existen publicaciones en adultos donde la asociación entre infecciones por microorganismos MDR y mortalidad pareciera tener un efecto “protector”; OR 0.78 (IC 95%: 0.479-1.257) (23) y OR 0.35 (IC del 95%: 0.16, 0.79) $p = 0.011$ (26), aunque en la primera referencia no es posible interpretarlo de forma contundente ya que resultó no estadísticamente significativo.

El estudio de Folgori es el más parecido al nuestro ya que se realizó en pacientes pediátricos, aunque con una muestra más grande ($n=119$), la tasa de mortalidad entre los pacientes con un microorganismo resistente a los antibióticos fue del 22.6%, los factores que determinaron como significativamente asociados con la mortalidad fueron la resistencia a los antibióticos (OR: 4.26, IC 95%: 1,07–

16,9) y la adquisición hospitalaria de la infección (OR: 1.13, IC 95%: 1.05–1.22) (22) lo cual es similar a lo encontrado en nuestro protocolo y en el estudio retrospectivo de Gandra realizado en población adulta los pacientes con infecciones MDR tuvieron probabilidades de mortalidad significativamente mayores (OR 1.74, IC 95% 1.06–2.87), al igual que los pacientes con infecciones XDR (OR 2.87, IC 95% 1.80–4.57) (25).

Existe poca información publicada en la que se reporte cura microbiológica posterior al tratamiento antimicrobiano, en nuestro análisis encontramos que el 80% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible logró cura microbiológica (RR 1.3 (0.37-4.99, $p=0.16$), además, otro dato a consideración fue se observó que con tratamiento combinado existió menor proporción de cura microbiológica a comparación de los que no lo recibieron 46.7% vs 53.3% (RR 1.3, 0.38-4.61, $p=0.64$), si bien con un riesgo relativo no estadísticamente significativos, esto se puede deber a la limitante del tamaño reducido de nuestra muestra. En otros estudios, por medio de análisis univariado, se encontró que la monoterapia con tigeciclina fue un factor asociado con mayor mortalidad en general (OR 3.64 (IC 95% 1.13, 11.73) $p = 0.030$) (26).

El incremento en las tasas de resistencia de los BGN a nivel mundial se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más preocupantes, sobre todo mediadas por enzimas tipo carbapenemasas para las cuales hoy en día existen pocas opciones terapéuticas, como nuevos betaláctamicos con inhibidores, cefiderocol, combinaciones con aztreonam, entre otros que no están disponibles en nuestro centro hospitalario y lo que impide el administrar el mejor tratamiento sugerido por las guías internacionales (20), por lo que este estudio además de la asociación de la mortalidad con la resistencia, evidencia la necesidad de gestionar la distribución de nuevos antimicrobianos aprobados en pediatría y tener un diálogo estrecho con el PROA.

18. Conclusiones

La infección más frecuente en la UCI fue bacteriemia, seguido por neumonía e ITU, y los Enterobacterales fueron los agentes causales principales. Solo el 6.7% de las infecciones con microorganismos resistentes tuvieron cura microbiológica, comparado con el 93.3% de las infecciones con aislamiento susceptible.

En esta serie se observó que el 22.7% de los pacientes murieron a causa de una infección, a pesar que la muestra es pequeña, el RR de muerte debida a una infección por un microorganismo resistente es al menos 2 veces mayor que aquellas por microorganismos susceptibles, pese a que los pacientes que fallecieron recibieron el mejor tratamiento disponible en el INP.

19. Referencias.

1. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebey-López M, Klobassa DS, Philipsen R, de Groot R, Inwald DP, Nadel S, Paulus S, Pinnock E, Secka F, Anderson ST, Agbeko RS, Berger C, Fink CG, Carrol ED, Zenz W, Levin M, van der Flier M, Martínón-Torres F, Hazelzet JA, Emonts M; EUCLIDS consortium. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22(1):143.
2. Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2016;5(2):111-20.
3. Chen J, Ma H, Huang X, Cui Y, Peng W, Zhu F, Ma S, Rao M, Zhang P, Yang H, Su L, Niu R, Pan P. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 19;11(1):161.
4. Zhang Y, Guo LY, Song WQ, Wang Y, Dong F, Liu G. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):248.
5. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:56.
6. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288-1301.
7. Opal S, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacterias. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's*

- Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. Págs. 235-51.
8. Rezk, A.R., Bawady, S.A. & Omar, N.N. Incidence of emerging multidrug-resistant organisms and its impact on the outcome in the pediatric intensive care. *Egypt Ped Ass Gaz.* 2021; 69: 25.
 9. Folgore L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Lara PH, de Castro Peixoto NC, Alves Guimarães BG, Sharland M, Araujo da Silva AR, Ciofi Degli Atti M. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1302-1309.
 10. Yue D, Song C, Zhang B, Liu Z, Chai J, Luo Y, Wu H. Hospital-wide comparison of health care-associated infection among 8 intensive care units: A retrospective analysis for 2010-2015. *Am J Infect Control.* 2017;45(1):e7-e13.
 11. Thomas P, Lodise, Matteo Bassetti, Ricard Ferrer. All-cause mortality rates in adults with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a comprehensive review of pathogen-focused, prospective, randomized, interventional clinical studies, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 20:5, 707-719.
 12. Cook A, Hsia Y, Russell N, Sharland M, et al. Association of Empiric Antibiotic Regimen Discordance With 30-Day Mortality in Neonatal and Pediatric Bloodstream Infection-A Global Retrospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(2):137-143.
 13. Kyo M, Ohshimo S, Kosaka T, Fujita N, Shime N. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality in pediatric patients with bloodstream infection: a retrospective observational study. *J Chemother.* 2019;31(7-8):388-393.
 14. Briassoulis P, Briassoulis G, Christakou E, Machaira M, Kassimis A, Barbaressou C, Nikolaou F, Sdougka M, Gikas A, Ilia S. Active Surveillance of Healthcare-associated Infections in Pediatric Intensive Care Units: Multicenter ECDC HAI-net ICU Protocol (v2.2) Implementation, Antimicrobial Resistance and Challenges. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(3):231-237.

15. Rosenthal VD, Belkebir S, Zand F, et al. Six-year multicenter study on short-term peripheral venous catheters-related bloodstream infection rates in 246 intensive units of 83 hospitals in 52 cities of 14 countries of Middle East: Bahrain, Egypt, Iran, Jordan, Kingdom of Saudi Arabia, Kuwait, Lebanon, Morocco, Pakistan, Palestine, Sudan, Tunisia, Turkey, and United Arab Emirates-International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *J Infect Public Health*. 2020;13(8):1134-1141.
16. Rosenthal VD, Jin Z, Valderrama-Beltran SL, et al. Multinational prospective cohort study over 24 years of the risk factors for ventilator-associated pneumonia in 187 ICUs in 12 Latin American countries: Findings of INICC. *J Crit Care*. 2022 29;74:154246.
17. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*. 1995;33(9):2233-9.
18. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31 th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory standards Institute; 2021.
19. CDC. Oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* on PulseNet (OPN): Laboratory Protocol for Molecular Typing of *S. aureus* by Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE). Atlanta: National Center for Infectious Diseases. 2002.
20. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18.
21. Tseng, WP., Chen, YC., Chen, SY. et al. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob Resist Infect Control* 7, 93 (2018).
22. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J. et al. 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.

23. Hariyanto H, Yahya CQ, Cucunawangsih C, Pertiwi CLP. ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND MORTALITY. *Afr J Infect Dis.* 2022 May 6;16(2):13-20.
24. Ciapponi, A., Bardach, A., Sandoval. et al (2023). Systematic Review and Meta-analysis of Deaths Attributable to Antimicrobial Resistance, Latin America. *Emerging Infectious Diseases*, 29(11), 2335-2344.
25. Sumanth Gandra, Katie K Tseng, Anita Arora. et al. The Mortality Burden of Multidrug-resistant Pathogens in India: A Retrospective, Observational Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue 4, 15 August 2019, Pages 563–570.
26. Tsachouridou O, Pilalas D, Nanoudis S. et al. Mortality due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in an Endemic Region: No Better than a Toss of a Coin. *Microorganisms.* 2023 Jun 30;11(7):1711.
27. Castillo BJI, Casillas VN, Llaca DJ, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in pediatric population: epidemiological overview. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2023;36(1):42-46.