



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“BACTERIEMIA POR GRAM NEGATIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA 2011 A 2015: CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y
RESISTENCIA ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
SÁNCHEZ SANTA CRUZ ELVIA NETZI**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN: PEDIATRÍA

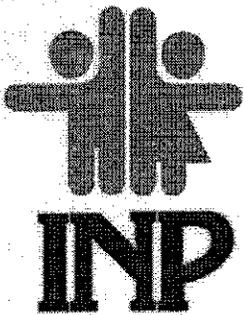
TUTOR:

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO
ADSCRITO DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

TUTORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

LN ANAHI ANZO



CIUDAD DE MÉXICO, 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

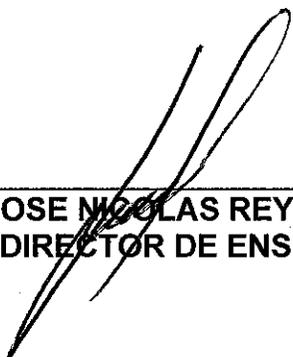
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

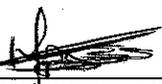
**“BACTERIEMIA POR GRAM NEGATIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA 2011 A 2015:
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y RESISTENCIA”**



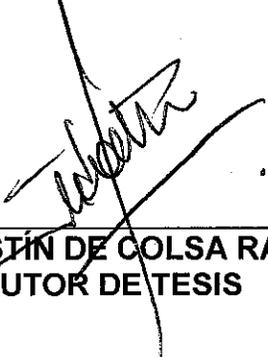
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



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



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**

CONTENIDO

1.0. Antecedentes.....	4
1.1 Epidemiología microbiológica.....	4
1.2 Resistencia antimicrobiana.....	5
1.3 Manifestaciones clínicas.....	6
1.4 Diagnóstico.....	6
1.5 Tratamiento.....	6
1.6 Pronóstico.....	7
2.0. Planteamiento del Problema.....	9
3.0. Justificación.....	9
4.0. Objetivos.....	9
4.1 Objetivo General.....	9
4.2 Objetivos Específicos.....	9
5.0. Material y Método.....	9
5.1 Diseño del Estudio.....	9
5.2 a. Población universo.....	9
b. Población objetivo.....	9
c. Población elegible.....	10
5.3 Criterios de Selección.....	10
a. Inclusión.....	10
b. Exclusión.....	10
5.4 Tamaño de Muestra.....	10
5.5 Variables.....	11
6.0. Resultados.....	12
7.0. Discusión.....	19
8.0. Referencias bibliográficas.....	22
9.0. Cronograma de actividades.....	24

"BACTERIEMIA POR GRAM NEGATIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA 2011- 2015: CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y RESISTENCIA"

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Agustín de Colsa Ranero

COLABORADORES: Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar, Dr. Iván Tinoco Martín

TUTORES METODOLÓGICOS: Dra. Patricia Cravioto Quintana, LN Anahi Anzo

TESISTA: Dra. Netzi Sánchez Santa Cruz, Residente de Tercer año de Pediatría
Para obtener el grado de Especialidad en Pediatría

1.0. ANTECEDENTES

1.1 EPIDEMIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA

La bacteriemia corresponde al 10-15% de las infecciones nosocomiales, y es el segundo sitio de infección más frecuente, representando un 20% de todas las infecciones y la octava causa de mortalidad en Estados Unidos (1). Aproximadamente 250,000 casos de bacteriemia nosocomial ocurren anualmente en Estados Unidos. En un estudio reciente realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, la incidencia de bacteriemia fue de 39 por cada 1000 ingresos. A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano, se ha demostrado que la bacteriemia prolonga la estancia hospitalaria, incrementa de forma considerable los gastos en salud y es directamente una causa de mortalidad, la cual en pediatría se ha estimado cercana a 27% (26). Globalmente, la proporción de bacteriemias ocasionadas por bacilos gram negativos difiere según la localización geográfica. Según el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY de 1997 a 2002 la proporción de bacteriemia causada por bacilos gram negativos es mayor en Europa (43%) y América Latina (44%), comparada con aquella identificada en América del Norte (8%). (8)

En Estados Unidos, el Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales reportó que de 1986 a 2003, la proporción de infecciones en torrente sanguíneo en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos causadas por bacilos gram negativos se mantuvo estable en un 25-30%. (5)

Datos subsecuentes obtenidos de la Red de Seguridad de Cuidados de la Salud Nacional de Estados Unidos, así como diversos estudios en este país y hospitales europeos han demostrado que de 2003 a 2009, aproximadamente un cuarto de las bacteriemias asociadas a infección de catéter venoso central fueron causadas por bacilos gram negativos. (6)

De los aislamientos bacterianos identificados en estudios multicéntricos en América latina, los agentes etiológicos más comunes de bacteriemia son *Staphylococcus aureus* (20.7%), *E. coli* (19.0%), y *Klebsiella spp.* (12.3%) (11). Según el Programa de Vigilancia Antimicrobiana (SENTRY) de América latina 2008-2010, las prevalencias muestran *P. aeruginosa* (31.2%), *S. aureus* (20.0%), *Acinetobacter spp.* (17.7%), *Klebsiella spp.* (10.2%) (23).

En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, se describe que *Klebsiella pneumoniae* (30.4), *E. coli* (18.9%), *Enterobacter cloacae* (15.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (9.9%) y *Acinetobacter baumannii* (4.6%) son los bacilos Gram negativos más frecuentemente aislados en pacientes pediátricos.

En relación con otros estudios de bacteriemias nosocomiales en pacientes pediátricos realizados en América Latina, se reporta en México una mayor prevalencia de bacilos gram negativos que Gram positivos en una relación de 51.2 vs. 43.7%, respectivamente. (22)

Entre los pacientes en unidades de cuidados intensivos, la proporción de bacteriemia por Gram negativos causada por *P. aeruginosa* es más frecuente. Estos pacientes comúnmente están o han estado recientemente bajo terapia antimicrobiana prolongada y de amplio espectro, lo que incrementa el riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* y otros bacilos no fermentadores como *Acinetobacter spp.*, que tienen resistencia intrínseca o adquirida a antibióticos comunes (2).

Diversos estudios han demostrado tendencias estacionales en las bacteriemias por Gram negativos; por ejemplo, la incidencia de infección por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. se ha visto incrementada en un 17% por cada aumento de al menos 5.6°C en la temperatura. (10)

1.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El término multidrogo-resistente (MDR) se define como la falta de susceptibilidad adquirida a al menos un agente de tres o más grupos de antimicrobianos (ej. de grupos de antimicrobianos: aminoglucósidos, carbapenémicos, cefamicinas, fluoroquinolonas, monobactámicos, penicilinas). Extensamente resistente (XDR) se refiere a la falta de susceptibilidad de al menos un agente en todas excepto dos o menos grupos de antimicrobianos (siguen siendo susceptibles a solo uno o dos grupos); y pandrogo-resistente (PDR) se refiere a la falta de susceptibilidad a todos los grupos de antimicrobianos (21).

El tratamiento de la bacteriemia por gram negativos es cada vez más complejo por el aumento en la prevalencia de cepas multidrogo-resistentes. Normalmente, las enterobacterias susceptibles se vuelven resistentes a agentes antimicrobianos al adquirir genes de resistencia de otras bacterias o a través de selección y mutación. Otros patógenos como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Stenotrophomonas maltophilia* tienen resistencia inherente y pueden adquirir mecanismos de resistencia adicionales.

Uno de los patrones de resistencia más frecuentes y de gran importancia son las beta-lactamasas de espectro-extendido (BLEE). Estas confieren resistencia a beta-lactámicos. Los plásmidos que portan estas beta-lactamasas, típicamente cuentan con otros genes de resistencia, por lo tanto, estos organismos son frecuentemente multidrogo-resistentes.

De forma inicial, la mayoría de las infecciones por organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido fueron descritas por *K. pneumoniae*. Sin embargo, en los últimos años, otros patógenos como *E. coli* o *Enterobacter* spp. BLEE ha emergido como una importante causa de bacteriemia nosocomial y comunitaria. Como resultado, *E. coli* es ahora la principal causa de infección por BLEE a nivel mundial. (16).

Según la Red de Seguridad de Cuidados de la Salud Nacional (NHSN) en Estados Unidos entre 2009 y 2010, la prevalencia de resistencia a antibióticos de amplio espectro es la siguiente: (15)

- *K. pneumoniae*: 29 y 13% resistente a cefalosporinas de tercera o cuarta generación y carbapenémicos respectivamente.
- *E. coli*: 42, 19, y 2% resistente a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera o cuarta generación.
- *Enterobacter* spp.: 37% resistente a cefalosporinas de tercera o cuarta generación.
- *P. aeruginosa*: 31, 26, y 26% resistente a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera o cuarta generación y carbapenémicos.
- *A. baumannii*: 67% resistente a carbapenémicos.

El patrón de resistencia de *E. coli* en América Latina es el siguiente: Ceftriaxona 37%, cefepime 23%, gentamicina 27%, tobramicina 32%, y piperazilina/tazobactam 5%, para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* hay resistencia a Imipenem en 44 y 75%, Meropenem 38 y 75%, y Amikacina 20 y 67% respectivamente.

De los países participantes en el Programa SENTRY en América Latina, la tasa de organismos BLEE fue de 18.1%, 12.8%, 23.8% y 48.4% para *E. coli* y 60.4%, 49.9%, 59.2%, y 33.3% para *Klebsiella* spp. en Argentina, Brasil, Chile, y México respectivamente. *Klebsiella* resistente a meropenem fue mayor en Brasil (11.1%), seguido de Argentina (8.2%), Chile (5.0%), y México (0.8%).

De este estudio (América Latina, 2008-2010), en general 24.7% y 52.7% de *E. coli* y *Klebsiella* spp. mostraron un fenotipo BLEE. Amikacina, carbapenémicos y colistina mostraron sensibilidad general mayor del 98.6% frente a *E. coli*.; ciprofloxacina mostró la mayor tasa de resistencia (40.2%), seguido por cefuroxime y ceftriaxona (24.3% y 23.9% respectivamente). *P. aeruginosa* resistente a meropenem se observó en 53.8%, 46.7%, 33.3% y 28.8% en Argentina, Brasil, Chile y México.

La resistencia de *Acinetobacter* spp. a Imipenem incrementó de 6.4%-84.9%, 12.6%-50%, y 0%-50% en Argentina, Brasil y Chile de 1997 a 2010. Únicamente la colistina mostró cobertura en un 77% contra los cinco Gram negativos más frecuentemente aislados en los países latinoamericanos. (23)

De los cinco gram negativos más frecuentemente aislados en un Hospital de Tercer nivel en México, más de 45% y 60% de *K. pneumoniae* y *E. coli* respectivamente, fueron resistentes a cefalosporinas, y 64% de los aislamientos de *E. coli* fueron resistentes a fluoroquinolonas.

Casi un cuarto de los aislamientos para *P. aeruginosa* fueron resistentes a imipenem, y 38.2% a piperazilina/tazobactam. Meropenem y ciprofloxacino fueron los antimicrobianos más activos para *P. aeruginosa* (resistencia de 2.1 y 4.2% respectivamente). Para *A. baumannii*, más de 95% de los aislamientos fue sensible a cefepime, carbapenémicos, aminoglucósidos y tigeciclina. En general, los antibióticos más activos para los cinco bacilos más frecuentes fueron meropenem y amikacina. La tigeciclina fue muy activa contra *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, y *A. baumannii*. (22)

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pediátricos con bacteriemia significan un reto diagnóstico y terapéutico; comúnmente se presentan con fiebre, sin embargo, en ocasiones pueden estar eutérmicos o incluso hipotérmicos. (1)

La fiebre es la presentación más común (26%) con un cultivo positivo y sin foco infeccioso aparente, seguido por infecciones de vía aérea (12%). Infecciones óseas y articulares, cardíacas, renales, gastrointestinales y quirúrgicas son también relevantes en pacientes pediátricos con bacteriemia. Aislamientos de *Salmonella* spp., y *Pseudomonas* spp. son más comunes en pacientes inmunosuprimidos, con patología inmunológica u oncológica.

Una bacteriemia por gram negativos raramente ocurre de forma espontánea sin datos de infección en otro sitio. Por lo tanto, manifestaciones clínicas adicionales, o factores de riesgo evidentes (proceso infeccioso de origen gastrointestinal, neutropenia profunda, mucositis, uso de dispositivos intravasculares entre otros) suelen estar presentes.

La infección de vías urinarias puede ser el origen en 7-8% de los niños menores de 6 meses y niñas menores de 2 años con fiebre y bacteriemia.

Además de pacientes oncológicos, o con algún otro tipo de inmunodeficiencia, pacientes esplenectomizados pueden presentar bacteriemia espontánea sin una infección primaria aparente. Finalmente, las infecciones asociadas a catéter suelen presentarse con fiebre sin foco infeccioso clínico evidente. Todos estos pacientes pueden no tener el sitio de infección primaria obvio a la exploración, y ser la fiebre la única manifestación de bacteriemia.

La fiebre en pacientes con infección asociada a catéter suele ser de alto grado (especialmente si se relaciona con bacilos Gram negativos) y en ocasiones puede presentarse tras la infusión de medicamentos a través de estos dispositivos. En escolares, adolescentes y adultos, sintomatología vegetativa asociada a fiebre suele estar presente durante la bacteriemia, entre ellos piloerección y escalofrío. (25)

Sepsis, definida como la presencia de infección confirmada o sospechada asociada a datos de respuesta inflamatoria sistémica (taquicardia o bradicardia, taquipnea, fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia), se presenta hasta en un 82% de los casos de bacteriemia; sepsis grave que implica disfunción orgánica, y el choque séptico, definido por la presencia de disfunción cardiovascular que no responde a maniobras de reanimación hídricas iniciales, suelen ser consecuencia de una bacteriemia no controlada, teniendo una mortalidad de hasta 38%. (28)

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de bacteriemia por bacilos gram negativos se realiza al tener crecimiento de los mismos en uno o más hemocultivos. Se considera relacionado directamente al catéter si el crecimiento del hemocultivo central se produce 2 horas antes del hemocultivo periférico, o el recuento de colonias es mayor en el hemocultivo central (este método no se realiza en nuestro medio), o ante presencia de hemocultivos positivos, con cultivo de punta de catéter positivo (en caso de haber retirado el catéter).

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la bacteriemia por bacilos gram negativos requiere cobertura antibiótica urgente y apropiada para los microorganismos más frecuentes, buen manejo de soporte, monitorización continua y control del sitio de infección primaria.

La terapia antimicrobiana puede dividirse en dos fases de tratamiento: el manejo empírico y el dirigido. El tratamiento empírico se inicia cuando la infección es sospechada pero aún no está confirmada. El tratamiento dirigido ocurre una vez que se ha confirmado el tipo de infección, el agente causal y al tener el patrón de susceptibilidad antimicrobiana del patógeno.

Para el manejo empírico, la cobertura antibiótica intravenosa de amplio espectro frente a los patógenos más frecuentes debe iniciarse ante la mínima sospecha clínica de bacteriemia.

El antibiótico de elección debe considerarse según los antecedentes del paciente, comorbilidades, clínica, y según los resultados de cultivos previos y patrones de resistencia antibiótica local.

la ceftriaxona, una cefalosporina de tercera generación, tiene un amplio espectro de actividad contra organismos gram negativos (principalmente), y es frecuentemente recomendada en las guías de tratamiento empírico por su efectividad. Sin embargo, para *K. pneumoniae* y *E. coli*, los bacilos Gram negativos causales de bacteriemia más frecuentes, la tasa de resistencia se ha visto incrementada de manera importante en los últimos años, (22) siendo cada vez más limitado su uso como tratamiento empírico, particularmente en nuestro medio.

Para pacientes sin datos de sepsis grave o choque séptico, los antibióticos recomendados dependen de la presencia de inmunosupresión o exposición hospitalaria.

Pacientes inmunocompetentes sin exposición hospitalaria pueden recibir un solo antibiótico de amplio espectro, no se contempla de primera instancia un antimicrobiano con actividad antipseudomónica. Se utiliza comúnmente una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftriaxona, ceftazidima, cefepime) ó un inhibidor de beta-lactamasas (piperacilina-tazobactam). Aunque los carbapenémicos pueden utilizarse, se reservan para casos que requieren cobertura de organismos resistentes (Ej. BLEE).

Pacientes con hospitalización reciente o inmunosupresión pueden recibir un antibiótico de amplio espectro con actividad antipseudomónica (ceftazidime, cefepime), inhibidores de beta-lactamasas a dosis antipseudomónica (piperacilina-tazobactam) ó carbapenémicos antipseudomónicos (imipenem, meropenem, doripenem).

En pacientes con sepsis grave o choque séptico, la cobertura adicional para bacterias gram positivas resistentes (ej. vancomicina) es también utilizada mientras se obtiene la determinación microbiológica específica.

Pacientes con bacteriemia asociada a la atención en salud por gram negativos, la terapia empírica con actividad antipseudomónica es prudente dada la frecuencia de este patógeno en esta población, especialmente en pacientes en unidades de cuidado intensivo y quienes han tenido infección reciente por *P. aeruginosa*.

La cobertura antimicrobiana para organismos multidrogo-resistentes (BLEE, productores de carbapenemasas) está indicada en pacientes con historia de infecciones por gram negativos multidrogo-resistentes, infección asociada a atención en salud en hospitales con alta prevalencia de los mismos y en casos de bacteriemia por gram negativos asociada a sepsis severa o choque séptico que se encuentran recibiendo ya tratamiento para bacilos gram negativos.

Una vez que los resultados definitivos del hemocultivo y la información de susceptibilidad estén disponibles, el tratamiento debe ajustarse al patógeno específico aislado. Si se había iniciado terapia combinada de forma empírica, el antibiótico debe cambiarse a monoterapia con el agente de menor espectro al que el organismo sea susceptible.

No se han realizado estudios controlados y aleatorizados que evalúen la duración óptima del tratamiento antibiótico en bacteriemia por gram negativos; la duración del tratamiento debe estar determinada por la respuesta clínica del paciente, así como el sitio primario y extensión de la infección. En la mayoría de los casos, el tratamiento va de 7 a 14 días; inicialmente debe administrarse de forma parenteral, pero una vez que haya mejorado la condición clínica y el paciente se encuentre afebril por más de 48 horas (dependiendo de severidad inicial y de factores de riesgo), podría valorarse la administración oral del mismo.

Adicional al manejo antibiótico, es necesario identificar y tratar el origen de la infección, incluyendo la remoción de catéteres cuando esté indicado, drenaje de abscesos, etc. Determinar el sitio de infección es crítico en la toma de decisiones terapéuticas, ya que el probable patógeno involucrado y en consecuencia el manejo empírico apropiado, dependen del sitio de infección primaria y depende de la población a tratar. (18)

1.6. PRONÓSTICO

La mortalidad reportada en pacientes con bacteriemia por gram negativos va del 12 al 38%. (19). El choque séptico causado por bacilos gram negativos tiene una mortalidad de hasta un 38%; esta varía según si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico adecuado y oportuno. (3).

En un estudio retrospectivo de bacteriemia por gram negativos en pacientes neutropénicos en Grecia, los factores asociados a mayor tasa de mortalidad incluyen: Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), choque séptico, coagulación intravascular diseminada (CID), anuria, presencia de catéter venoso central, sitio de infección primaria desconocido, tratamiento antibiótico inapropiado (20). La infección por organismos multidrogo-resistentes se ha visto asociada a estancia hospitalaria prolongada,

así como la tasa de mortalidad es de 22.6% comparada con 9.6% de infecciones por bacterias sensibles (25).

La bacteriemia ocasionada por gram negativos está re-emergiendo en el ámbito hospitalario, y la resistencia antibiótica entre estos patógenos incrementa. Dada esta realidad, es importante conocer la prevalencia de las resistencias, así como iniciar un plan de acción para prevenir la diseminación a través de prácticas meticulosas de control de infección, así como optimizar el uso de los agentes disponibles conociendo el patrón de resistencia local, todo para reducir el impacto de la bacteriemia en términos económicos, de morbilidad y mortalidad (27).

2.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la literatura mundial, los bacilos gram negativos pueden ocupar un segundo lugar en frecuencia como causa de bacteriemia de acuerdo al tipo de población de cada centro hospitalario. Pacientes oncológicos, con inmunodeficiencias primarias, secundarias o pacientes con estancias hospitalarias prolongadas y multi-invasión presentan mayor riesgo de infección por bacilos gram negativos. Cerca del 60% de la población hospitalizada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) cuenta con alguno de los factores de riesgo descritos, lo que explica la importancia de los bacilos gram negativos en nuestra institución como causa de bacteriemia. A la fecha existen múltiples reportes que caracterizan esta condición en pediatría, sin embargo, aunque en el INP se emiten reportes periódicos de susceptibilidad antimicrobiana, no existe el análisis de los aislamientos de torrente sanguíneo (bacteriemia); por lo que a la fecha no se conoce con certeza el perfil de sensibilidad ni la frecuencia exacta de los gram negativos que causan bacteriemia en nuestro Instituto. Conocer esta información será fundamental para orientar de manera más precisa un tratamiento empírico para el manejo inicial y oportuno de este tipo de infecciones, que con un inadecuado manejo en cuestión de horas pueden ser letales. Por lo tanto, la finalidad de este estudio será responder ¿Cuál es la caracterización microbiológica de los bacilos Gram negativos (BGN) más frecuentemente asociados a bacteriemia en la población del Instituto Nacional de Pediatría, así como sus patrones de resistencia?

3.0. JUSTIFICACIÓN

No existen datos locales que caractericen esta frecuente y seria condición clínica. La caracterización de los bacilos Gram negativos (BGN) más frecuentemente asociados a bacteriemia en la población del Instituto Nacional de Pediatría (INP), y la identificación del patrón de susceptibilidad antibiótica, permitirá orientar con mayor precisión el tratamiento empírico de los pacientes en el INP. El uso de esta información además de disminuir la carga de morbimortalidad en esta población permitirá acortar tiempos de estancia hospitalaria y de costos derivados de la misma.

4.0. OBJETIVOS

4.1. GENERAL: Describir los principales BGN asociados a bacteriemia, con sus diferentes patrones de susceptibilidad antimicrobiana en el INP durante el periodo de 2011 a 2015.

4.2 ESPECIFICOS:

- Identificar los principales BGN de acuerdo a los diferentes servicios de hospitalización del INP.
- Describir los principales patrones fenotípicos de resistencia de los BGN más frecuentemente aislados: BLEE, AmpC, carbapenemasas (CBPmasas).
- Describir los canales endémicos según los aislamientos de BGN en los últimos 5 años.

5.0. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, descriptivo, retrospectivo.

5.2

a. POBLACIÓN UNIVERSO: Pacientes con bacteriemia por BGN en el Instituto Nacional de Pediatría.

b. POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes hospitalizados con diagnóstico de bacteriemia por BGN en un Hospital Pediátrico en México, Distrito Federal.

c. POBLACIÓN ELEGIBLE: Pacientes de 1 mes a 18 años de edad, hospitalizados con bacteriemia por BGN en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero de 2011 a agosto de 2015.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con por lo menos 1 hemocultivo positivo para BGN durante el periodo de estudio.
- En el caso en que un paciente tenga más de un aislamiento repetitivo del mismo BGN, sólo se incluirá el primer aislamiento.

b. EXCLUSIÓN

- Se excluirán del análisis los expedientes de pacientes con aislamientos de BGN que se hayan considerado contaminantes.
- Se excluirán del análisis los expedientes de pacientes con aislamiento de *Haemophilus influenzae*.
- Se excluirán del análisis los expedientes que no cuenten con la información requerida.

5.4. TAMAÑO DE MUESTRA:

Dada la naturaleza del estudio, se realizará un muestreo a conveniencia, de todo paciente que cumpla los criterios de inclusión durante el periodo del estudio.

5.5. VARIABLES: Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Medición de la variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual, es importante para determinar la edad promedio de pacientes estudiados.	Intervalo	Años
Servicio de aislamiento	Es el área específica de hospitalización donde se encontraba el paciente durante el aislamiento de un gram negativo en hemocultivo, su importancia radica en saber la prevalencia de cada patógeno según las diferentes áreas del Instituto.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Urgencias 2. Oncología 3. UTIP 4. Infectología 5. Gastroenterología 6. Neonatología 7. Hematología
Aislamiento	Se refiere a la bacteria gram negativa aislada en hemocultivo, es importante para determinar los principales gram negativos asociados a bacteriemia.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>E. coli</i> 2. <i>K. Pneumoniae</i> 3. <i>P. aeruginosa</i> 4. <i>S. maltophilia</i> 5. <i>E. cloacae</i> 6. <i>A. baumannii</i> 7. <i>Burkholderia cepacia</i>
Tipo de resistencia antibiótica	Se define como la falta de susceptibilidad adquirida a los diferentes grupos de antimicrobianos, pudiendo ser a un agente de tres o más grupos de antimicrobianos, al menos un agente en todas excepto dos o menos grupos de antimicrobianos, o la falta de susceptibilidad a todos los grupos de antimicrobianos.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Multidrogo-resistente (MDR) 2. Extensamente resistente (XDR) 3. Pandrogo resistente (PDR)
Patrón fenotípico de resistencia antibiótica	Se refiere a los mecanismos de resistencia antibiótica que expresan los microorganismos gram negativos, su importancia radica en que pueden implicar diferentes actitudes terapéuticas y permitirá orientar con mayor precisión el tratamiento empírico de los pacientes.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. BLEE 2. Amp-C 3. CPBmasas
Sensibilidad antibiótica	Determina la efectividad de los antibióticos contra las bacterias aisladas en los cultivos, permite identificar que antibiótico será eficaz para erradicar dicha bacteria.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensible 2. Resistente

6.0. RESULTADOS

En el periodo de enero de 2011 a agosto de 2015, se tomaron en el Instituto Nacional de Pediatría aproximadamente 30,323 cultivos; de los cuales 4,088 (13.5%) resultaron positivos, siendo 1,161 (28.4%) aislamientos de BGN.

920 cultivos cumplen con los criterios de inclusión del estudio y son incluidos en el análisis estadístico final. Se excluyen aislamientos de *Haemophilus influenzae*, así como de pacientes mayores de 18 años.

Una vez seleccionados los casos, las variables identificadas fueron edad del paciente, bacteria aislada, servicio de aislamiento, el perfil de sensibilidad y/o resistencia de cada uno y el patrón fenotípico de resistencia en casos aplicables. (Tabla 1)

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Edad:	7 años (2 días a 19 años)
Servicios al momento del diagnóstico:	
Urgencias	17,9% (164)
Oncología	14,5% (133)
UTIP	12,3% (113)
Infectología	10,9% (100)
Gastroenterología	8,2% (75)
Aislamientos	
<i>E. coli</i>	22,6 (208)
<i>K. pneumoniae</i>	20,5 (189)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (166)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6,2 (57)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,3 (40)

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 7 años, variando ésta entre el primer mes de vida hasta los 18 años de edad.

Las enterobacterias son los aislamientos más habituales con una frecuencia del 62%. Encontramos un 38% de bacterias no fermentadoras.

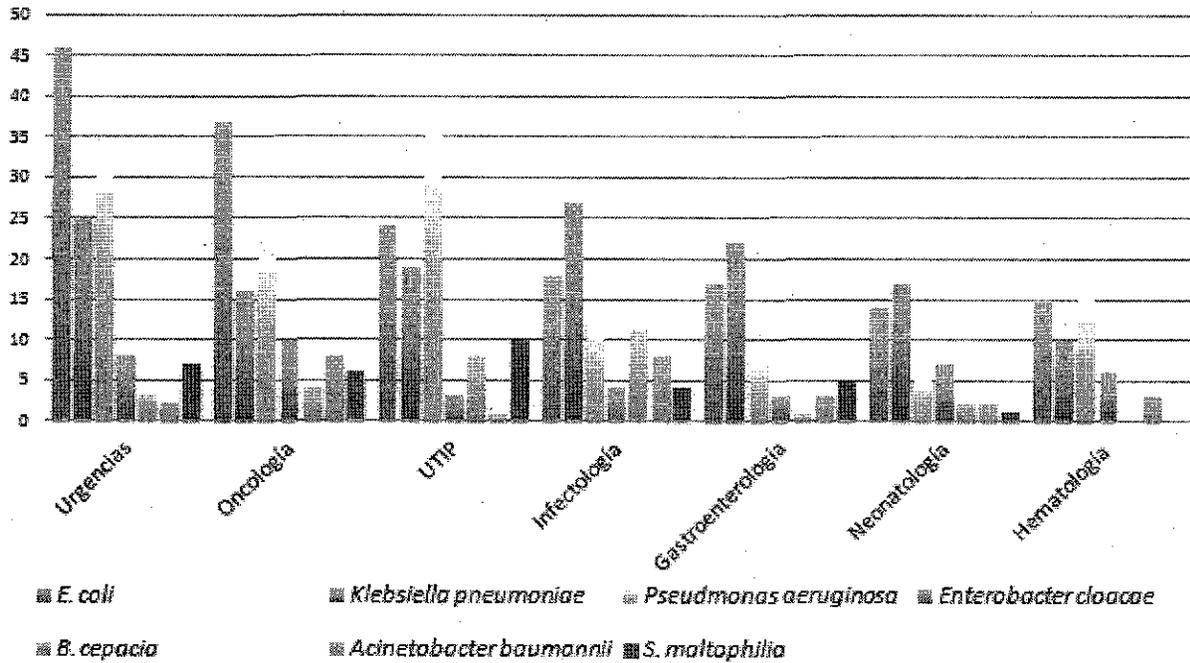
Los microorganismos gram negativos más frecuentemente aislados son *E. coli* (208), *K. pneumoniae* (189), *Pseudomonas aeruginosa* (166), *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* (40). (Figura 1)

De los diversos servicios hospitalarios, el departamento de Urgencias tiene 164 aislamientos, siendo el de mayor prevalencia en un 17.9% de los casos, seguido por Oncología (133), la unidad de Terapia Intensiva (113), Infectología (100) y Gastroenterología (75). (Figura 1)

En los servicios de urgencias y oncología predominan los aislamientos de *E. coli* y *P. aeruginosa* en orden de prevalencia.

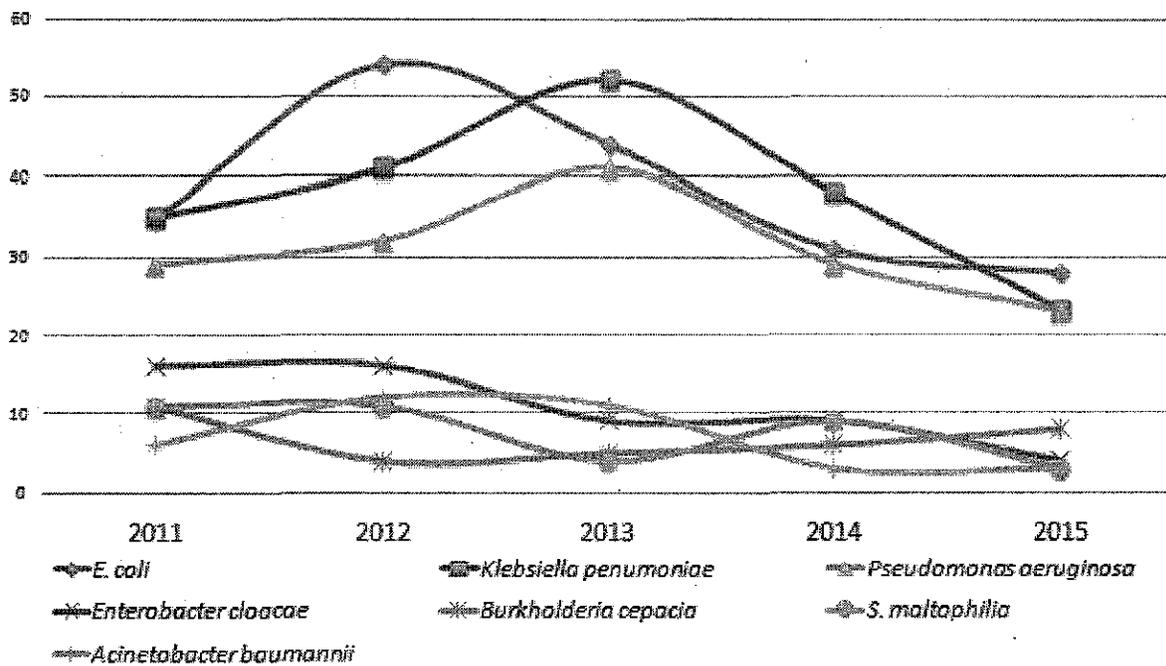
Se identifica un ascenso progresivo de *Pseudomonas aeruginosa* como causa de bacteriemia, cobrando mayor importancia en la unidad de terapia intensiva. *Klebsiella pneumoniae* es el mayormente aislado en el servicio de Infectología y Gastroenterología.

Figura 1. GRAM NEGATIVOS POR SERVICIOS



Existe variación de gram negativos por año; como puede observarse en la Figura 2, únicamente en dos años *K. pneumoniae* fue predominante.

Figura 2. BACILOS GRAM NEGATIVOS POR AÑO



Se construyen canales endémicos con el fin de describir los picos por mes de mayor prevalencia en el hospital de los principales gram negativos aislados. Se reporta en general un pico durante el mes de mayo-junio y un segundo en Septiembre-Octubre para *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. (Figura 3,4,5)

Figura 3. CANAL ENDÉMICO DE *Klebsiella pneumoniae* 2011-2015

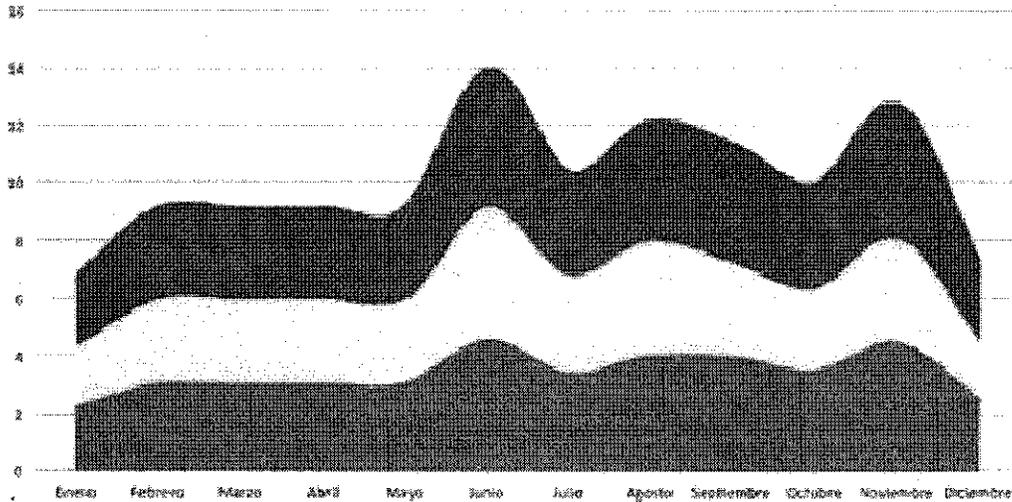


Figura 4. CANAL ENDÉMICO DE *E. coli* 2011-2015

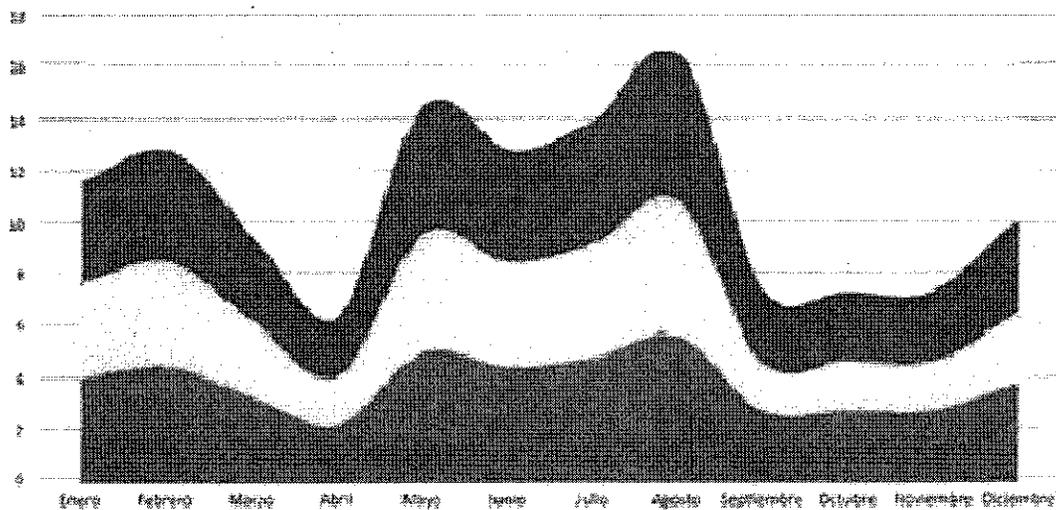
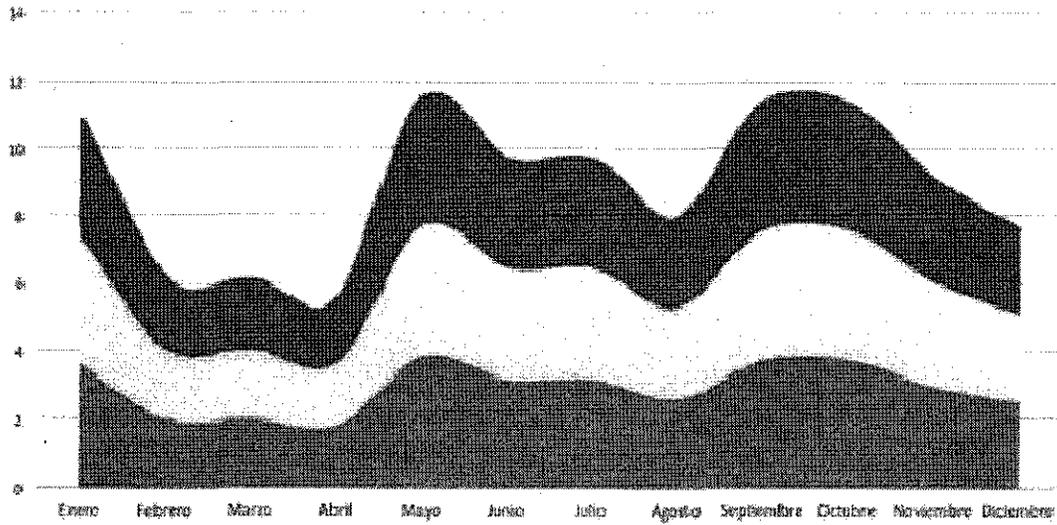
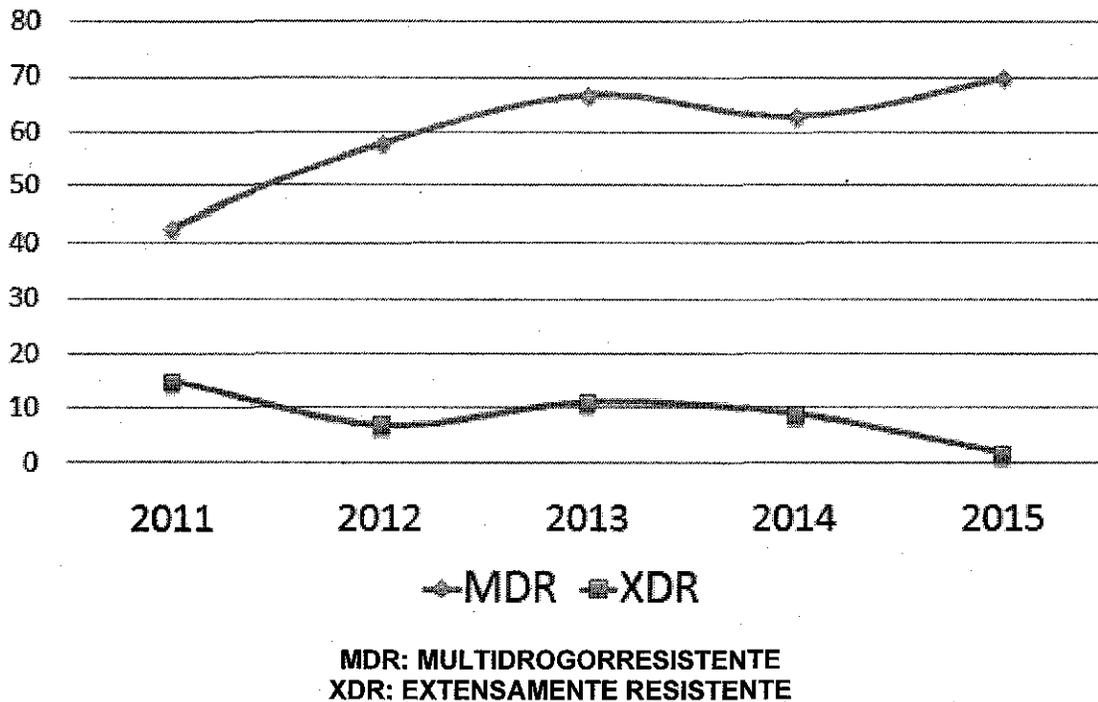


Figura 5. CANAL ENDÉMICO DE *Pseudomonas aeruginosa* 2011-2015



Igualmente de forma progresiva se identifica un aumento de las cepas de gram negativos multidrogosresistentes (MDR). La frecuencia de estas ha aumentado hasta un 70% en el 2015. Lo contrario para el patrón extensamente resistente (XDR) que ha ido en descenso. (Figura 6)

Figura 6. PORCENTAJE DE MDR/XDR / AÑO



E. coli es el BGN en que más frecuentemente se encuentra el patrón de multirresistencia (MDR), 95% en 2015, seguido de *Klebsiella* (70%). *Acinetobacter* spp. se sitúa en el tercer lugar de MDR en un 68%, seguido por *P. aeruginosa* en un 40% (Figura 7).

El patrón fenotípico de resistencia de los bacilos gram negativos más frecuentemente aislados se encuentra en primer lugar el de beta-lactamasa de patrón extendido (BLEE), definido por la resistencia a aztreonam y a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fue del 49% de los casos.

En la unidad de hematología encontramos la frecuencia más elevada de bacterias con resistencia extrema (XDR), alrededor del 25%.

La frecuencia de patrón de resistencia BLEE para *E.coli* va de 21% a 43% de 2011 a 2015, y para *Klebsiella* spp. de 40% a 45% en los respectivos años, presentando un pico importante de hasta 78% en 2013. (Figura 8)

Figura 7. MDR POR PATÓGENO/AÑO

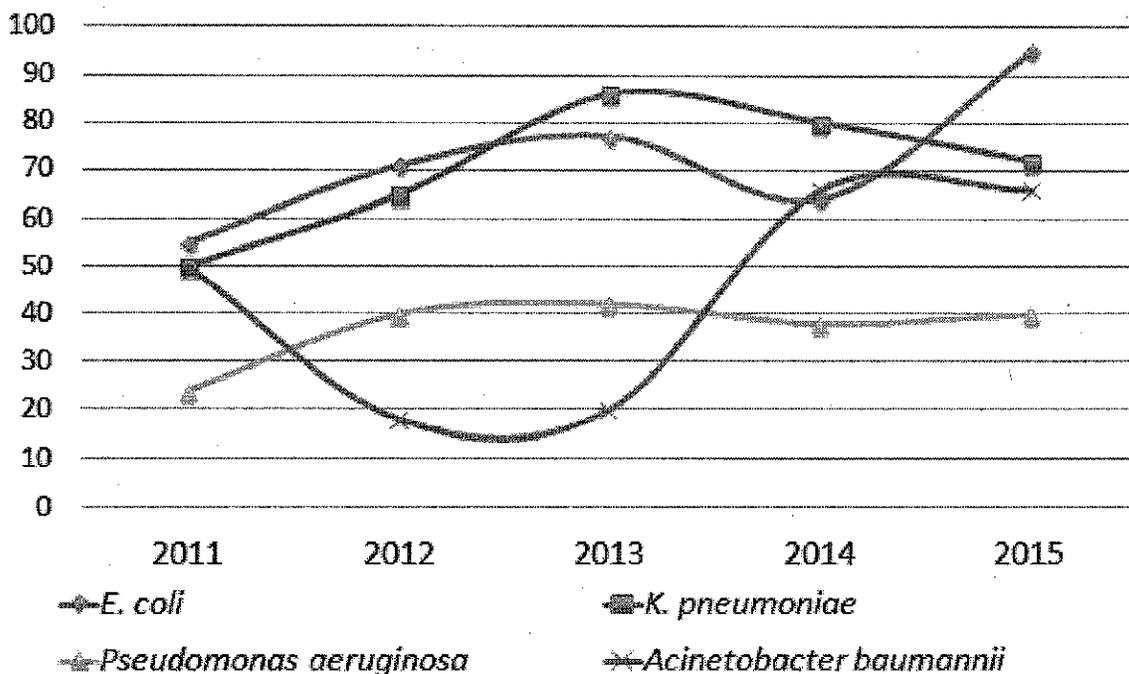
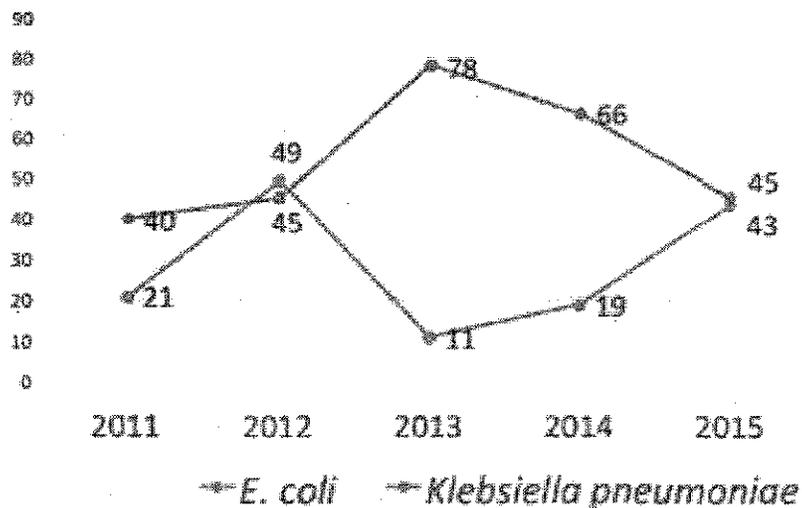


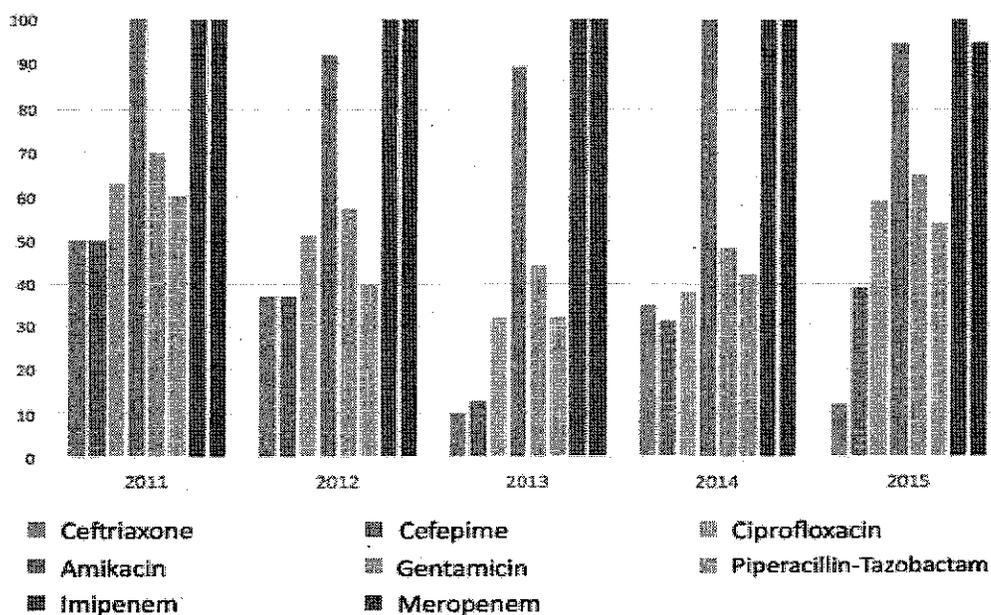
Figura 8. PORCENTAJE DE PATRÓN DE RESISTENCIA BLEE POR PATÓGENO/AÑO



Se reporta la siguiente sensibilidad antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente aislados en 2015 (Figura 9 y10):

- *E. coli*: ceftriaxone 13%, cefepime 39%, ciprofloxacino 59%, amikacina 95%, gentamicina 65%, piperacilina-tazobactam 55%, imipenem 100%, meropenem 95%.
- *K. pneumoniae*: ceftriaxone 12%, cefepime 12%, ciprofloxacino 12%, amikacina 97%, gentamicina 45%, piperacilina-tazobactam 62%, imipenem y meropenem 100%.
- *P. aeruginosa*: ciprofloxacino 81%, amikacina 86%, gentamicina 68%, piperacilina-tazobactam 81%, ceftazidime 68%, cefepime 62%, imipenem y meropenem 45%.

Figura 9. SENSIBILIDAD DE *E. coli* / AÑO



La sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en 2015 es: Ciprofloxacino 81%, amikacina 86%, gentamicina 68%, piperacilina/tazobactam 81%, ceftazidime 68%, cefepime 62%, imipenem y meropenem 45% (Figura 11).

Para *Stenotrophomonas maltophilia* el antibiótico que conserva mejor actividad es trimetoprim-sulfametoxazol con una sensibilidad del 100%.

Algo similar ocurre con *Burkholderia cepacia* donde trimetoprim-sulfametoxazol y levofloxacino son los agentes más activos (85%).

Acinetobacter spp. ha dejado de ser sensible a cefalosporinas, aminoglucósidos y carbapenémicos, conservando buena sensibilidad a quinolonas (100%).

Figura 10. SENSIBILIDAD DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE / AÑO

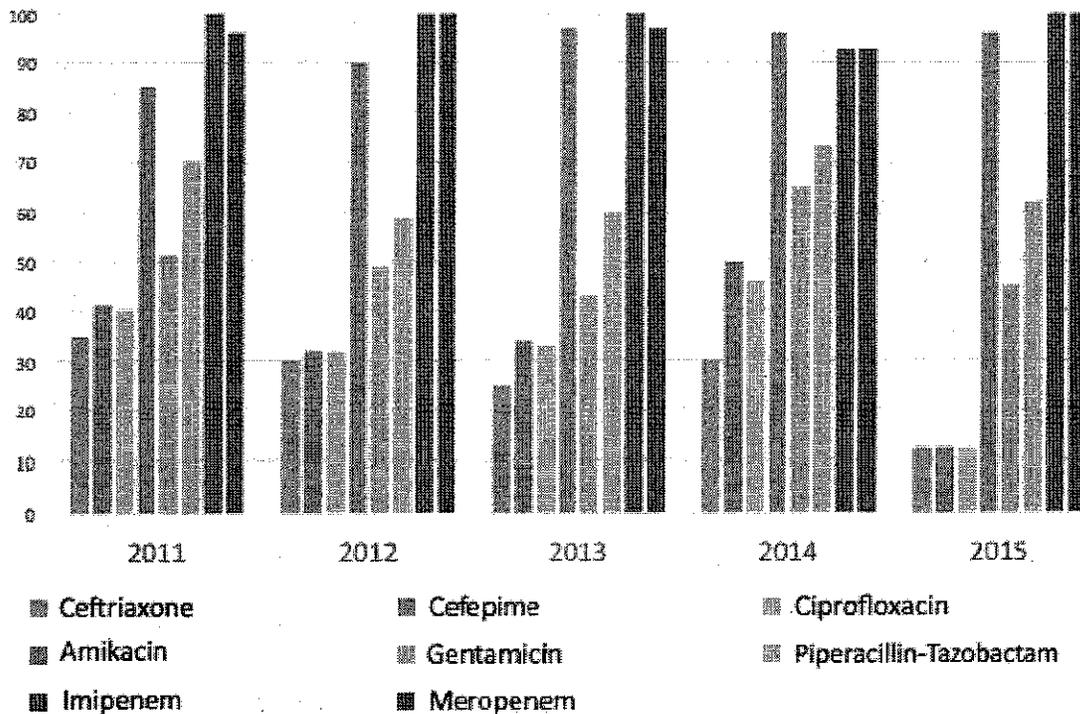
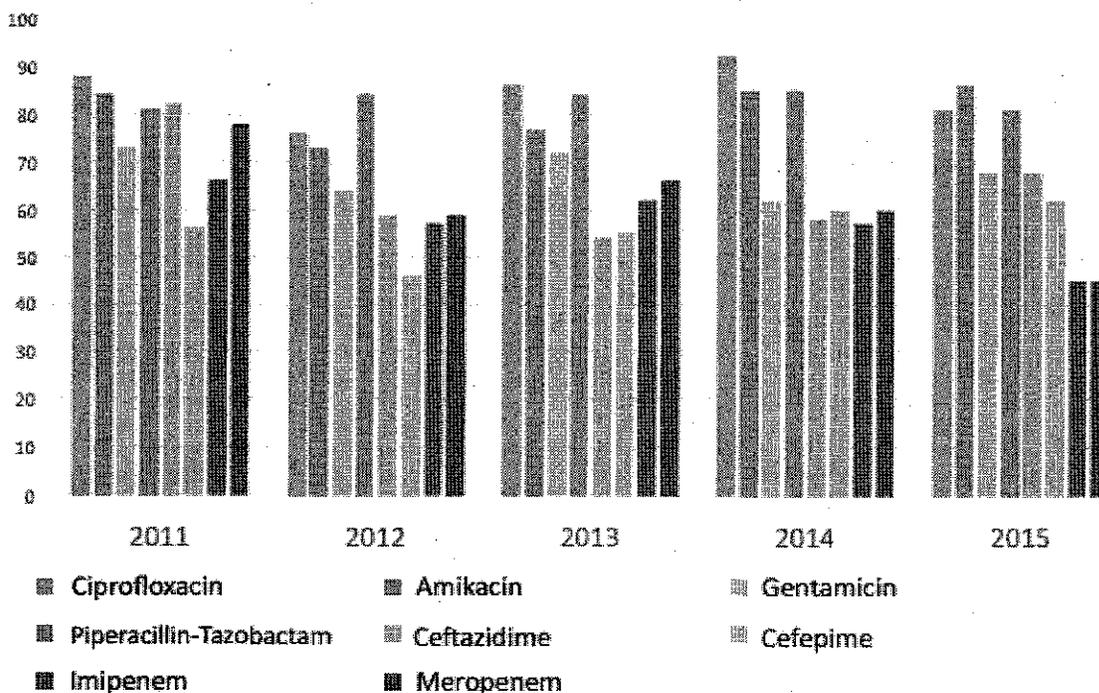


Figura 11. SENSIBILIDAD DE *Pseudomonas aeruginosa* / AÑO



7.0. DISCUSIÓN

La bacteriemia es la principal causa de infección nosocomial y tiene consecuencias graves debido a un incremento en las cifras de mortalidad en la población pediátrica; con especial énfasis en las bacteriemias ocasionadas por agentes gram negativos.

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública que requiere programas de monitorización que provean información global y regional (28). El estudio de la distribución de las bacterias más frecuentemente involucradas, los picos de incidencia y la prevalencia de resistencia antibiótica es de vital importancia debido a que es el sustento de un tratamiento empírico adecuado (26). Por estas razones, el conocimiento de los microorganismos causantes de bacteriemias y su perfil de resistencia en nuestro hospital es importante, pues es esencial para el control nosocomial y para otorgar un manejo adecuado a nuestros pacientes.

Múltiples bacterias gram negativas pueden ocasionar bacteriemias e infecciones nosocomiales; en este estudio, se describe que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Stenotrophomonas maltophilia* son las más frecuentemente aisladas en pacientes con bacteriemia del Instituto Nacional de Pediatría (Tabla 1). En correspondencia con otro estudio similar realizado en un Hospital Pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México; *K. pneumoniae* y *E. coli* son igualmente las más prevalentes en orden de frecuencia, apareciendo dentro de los cinco más frecuentes *A. baumannii* en lugar de *Stenotrophomonas maltophilia* como en nuestro caso.

Un estudio reciente de vigilancia de resistencia antimicrobiana regional realizado en 11 países de Latinoamérica incluyendo a México, reporta una prevalencia similar de patógenos aislados en pacientes con infecciones manifestadas por diversos cuadros clínicos en hospitales de tercer nivel (30). Estas observaciones muestran que los microorganismos causantes de bacteriemias nosocomiales en los países latinoamericanos son muy similares, con 4 de ellos, i.e *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* pertenecientes al grupo ESKAPE; grupo de patógenos (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp.*) responsables de un porcentaje sustancial de infecciones nosocomiales

que representan la gran mayoría de aislamientos, y cuya resistencia antimicrobiana representa un dilema terapéutico en la actualidad (22,31).

A diferencia de otros estudios llevados a cabo en Latinoamérica (29), se tiene en bacteriemias una menor prevalencia de aislamientos de bacilos Gram negativos que positivos, en relación de 28.4% vs. 43.7% respectivamente. En el hospital pediátrico de tercer nivel de la Cd. de México previamente mencionado, predominan los gram negativos en un 51.2% (22).

De los diversos servicios hospitalarios, el departamento de urgencias tiene la mayor prevalencia de aislamientos en un 17.9% de los casos, seguido por oncología (14.5%), la unidad de terapia intensiva (12.3%), infectología (10.9%) y gastroenterología (8.2%); como se puede observar, la gran mayoría de aislamientos (87.7%) fue de servicios de hospitalización, correlacionándose con las patologías de base de los pacientes admitidos, pues se trata en la mayoría de los casos de pacientes inmunocomprometidos y con largo tiempo de estancia intrahospitalaria que expone a los niños a más infecciones nosocomiales (Figura 1), y siendo el servicio de urgencias el punto de entrada de la mayoría de los pacientes.

La prevalencia de aislamientos en servicios críticos en nuestro hospital es menor a aquellos reportados en hospitales de EEUU (50%) y Brasil (45%) (22,29).

El conocimiento de las tendencias estacionales en las infecciones nosocomiales pueden mejorar la vigilancia y ayudar a guiar el diseño y evaluación de las intervenciones de prevención de infecciones. Estudios recientes sugieren que episodios de bacteriemias por gram negativos son más frecuentes en los meses de verano con especial incremento de *E. coli* de hasta 12.2% y de *Acinetobacter* spp. en 51.8%. Se observa disminución de bacteriemia por *Enterococcus* spp. de un 8.7% en estos meses (10). En nuestro estudio se observan dos picos durante el mes de mayo-junio y un segundo en Septiembre-Octubre para *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Igualmente dos picos para *E. coli*, uno en mayo y otro en julio-agosto; correlacionándose ese aumento de prevalencia en los meses de verano como anteriormente descrito.

Infecciones ocasionadas por aislamientos multidrogoresistentes están asociadas a mayor costo, estancia intrahospitalaria, y especialmente a un aumento importante de morbilidad y mortalidad. La resistencia antimicrobiana de agentes gram negativos es de especial interés debido a que hay relativamente pocos antibióticos efectivos contra infecciones ocasionadas por estos microorganismos y un número limitado de antibióticos en la última etapa de desarrollo (23).

En general, el patrón de multirresistencia de los gram negativos en el Instituto Nacional de Pediatría ha aumentado de 40% en 2011 a 70% en 2015. Con respecto a *E. coli*, el BGN más prevalente en nuestro hospital y en Latinoamérica, y que por lo tanto es el que mayor multirresistencia presenta, ha aumentado de 54% a 95% de 2011 a 2015 respectivamente. *Klebsiella pneumoniae* de 50% a 70%.

Acinetobacter ha variado con el tiempo, observándose por encima del 65% en los últimos dos años. Se ha visto un ascenso de las *E. coli* y *A. baumannii* resistentes, disminución en los últimos años para *K. pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* se mantiene relativamente estable.

Según el estudio SENTRY de Vigilancia Antimicrobiana (2008-2010), las cifras de *E. coli* con patrón de resistencia BLEE en México se encuentra en un 48.4%. Este patrón de resistencia es el más prevalente en nuestro hospital y ha sido variable a lo largo de los años para los bacilos gram negativos más frecuentes; ha aumentado para *E. coli* y ha disminuido para *Klebsiella*, situándose en un 45% para ambos en 2015, lo que se correlaciona estrechamente con el estudio mencionado, y encontrándonos en una posición superior a otros países latinoamericanos, pues se describen cifras de patrones de resistencia BLEE para *E. coli* de 18.1%, 12.8%, 23.8% en Argentina, Brasil y Chile respectivamente. En cuanto a *K. pneumoniae* nos situamos en posición inferior con prevalencias estimadas de 60.4%, 49.9%, 59.2% en los países anteriormente mencionados (23).

La resistencia antimicrobiana de *E. coli* evaluada en este estudio es mucho mayor (ceftriaxone 87%, cefepime 61%, gentamicina 35%, piperacilina/tazobactam 45%) que aquella previamente reportada en latinoamérica (ceftriaxone 37%, cefepime 23%, gentamicina 27%, piperacilina/tazobactam 5%). Con respecto a un Hospital equiparable de Tercer nivel en la Ciudad de México (ceftriaxone 63%; cefepime

63%; gentamicina 42%; piperazilina/tazobactam 31%) la resistencia sigue siendo mayor excepto para piperazilina/tazobactam (22,30).

Puede concluirse que ambas enterobacterias (*E. coli* y *Klebsiella*) presentan una baja sensibilidad a cefalosporinas, gentamicina, ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam. Sólo amikacina y los carbapenémicos conservan una sensibilidad aceptable como para poder ser utilizados de forma empírica en nuestro Instituto.

Es importante mencionar que en nuestro centro hospitalario no existe resistencia de *E. coli* a Imipenem y de *K. pneumoniae* a Imipenem ni meropenem.

Igualmente la resistencia de *P. aeruginosa* es muy alta, principalmente con enfoque en carbapenémicos (imipenem y meropenem 55%) comparada con otro Hospital Pediátrico de Tercer nivel de la Ciudad de México (21% y 2% respectivamente); que comparado con los resultados obtenidos del estudio en Latinoamérica (imipenem 44%, meropenem 38%) no muestra una diferencia tan importante. La sensibilidad a Amikacina sigue siendo alta en un 86%, exactamente igual al otro centro previamente mencionado (86%), y poco mayor a la obtenida en otros países de Latinoamérica (80%) (22,30). Debe recalarse que los esquemas antibióticos son distintos en pacientes pediátricos que en adultos, por lo que esto podría tener un efecto en la susceptibilidad antibiótica observada (22).

Con estos resultados es bien sabido entonces que la sensibilidad de *P. aeruginosa* a cefalosporinas es también muy baja. Los carbapenémicos han perdido bastante actividad con el paso de los años. Sólo ciprofloxacino, amikacina y piperacilina-tazobactam conservan sensibilidad suficiente.

Esta información es particularmente importante ya que permitirá sugerir un cambio del actual tratamiento empírico usado en nuestro Instituto. La ceftriaxona por ejemplo, es una cefalosporina de tercera generación de amplio espectro, activa contra gram positivos y negativos que es muy comúnmente utilizada con evidencia en las guías de tratamiento empírico ya que provee una respuesta exitosa a tratamiento, sin embargo, en los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* se ha visto de forma global un creciente e importante aumento en la resistencia de este patógeno al antibiótico.

Este estudio de 5 años demuestra un incremento en las cifras de resistencia antibiótica, indicando una baja actividad antimicrobiana y demostrando la importancia de llevar a cabo una monitorización estrecha de la actividad de estos agentes antimicrobianos contra los patógenos más frecuentemente aislados por centro hospitalario, pues es vital conocer la epidemiología etiológica local y perfil de resistencias; reiterando que conocer esta información será fundamental para orientar el tratamiento empírico.

La realización de este estudio en un solo centro y un corto periodo de tiempo de estudio son dos de las limitaciones más importantes. Posteriormente, poder obtener información acerca de las patologías específicas de los pacientes afectados, el desenlace clínico de éstos, y los patógenos más frecuentemente asociados por grupo etario podría enriquecer el estudio.

Hay solo un estudio similar llevado a cabo en México; dado que por lo general la información se extrapola de pacientes adultos, la información al respecto en la población pediátrica es escasa; radicando en este sustento la importancia de este estudio, estableciendo entonces información de gran importancia para la vigilancia de resistencia antibiótica local y contribuyendo a la estadística nacional de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos.

8.0. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Babay HA, Twum-Danso K, Kambal AM, Al-Otaibi FE. Bloodstream infections in pediatric patients. *Saudi Med J*. 2005 Oct;26(10):1555-61.
2. UptoDate
3. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760.
4. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
5. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848.
6. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. 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, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1.
7. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006; 166:1289.
8. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50:59.
9. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, et al. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:860.
10. Eber MR1, Shardell M, Schweizer ML, et al. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One*. 2011; 6(9): e25298.
11. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3655.
12. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2006; 10:320.
13. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
14. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1163.
15. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. 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, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1.
16. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, et al. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:887.
17. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1163.
18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159.
19. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760.
20. Gikas A, Samonis G, Christidou A, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. *Infection* 1998; 26:155.
21. Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
22. Ares MA et al. Antibiotic Resistance of Gram-Negative Bacilli Isolated from Pediatric Patients with Nosocomial Bloodstream Infections in a Mexican Tertiary Care Hospital. *Chemotherapy* 2013;59:361–368

23. Gales et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (2012) 354–36
24. Kuo F-C, et al., Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2015);jmii.2015.08.013
25. Folgore L. 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;33:929–932
26. Wisplnhoff H et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:686–91
27. Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infection Caused by Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli in Pediatrics. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11(2):267-271.
Randolph A. Pediatric sepsis: Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* 5:1, 179–189; January 1, 2014
28. Gray J, Gossain S, Morris K: Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 4: 416–421.
29. Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Carneiro I, Brites C, Reis M, de Souza MA, Tranchesini R, Barata CU, Edmond MB; Brazilian SCOPE Study Group: Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLoS One* 2013; 8: e68144
30. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, Vega S, Zurita J, Cepparulo M, Castanheira M: Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 672–681.
31. Rice LB: Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(suppl 1): S7–S10.

9.0. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO					
	ENERO-FEBRERO 2015	MARZO-JUNIO 2015	JULIO-AGOSTO 2015	SEPTIEMBRE- DICIEMBRE 2015	ENERO-MAYO 2016
ANTEPROYECTO Y PROYECTO: BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	X				
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	X				
ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS		X			
RECOLECCIÓN DE BASE DE DATOS			X		
TABULACIÓN DE DATOS				X	
ANÁLISIS					X
CONCLUSIONES					X
PUBLICACIÓN					