



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

“EVOLUCIÓN DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO
OCASIONADAS POR BACTERIAS DEL GRUPO ESKAPE-*E. COLI*
MULTIRRESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS.”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ADA WALESKA VARGAS ARIAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ/
DRA. KARLA GABRIELA OJEDA DIEZBARROSO



Ciudad de México, febrero 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



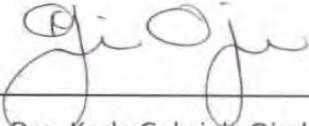
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

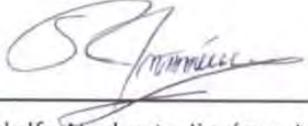
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso
Médico Adscrito al Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Director de tesis



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Jefe del Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Asesor metodológico

DEDICATORIAS

A Dios: porque con su ayuda, es posible realizar todos los sueños. *Jeremías 1:7*

A mi país: porque es la razón para seguir adelante.

A mis padres: por todo su amor, apoyo y ánimo en todo momento de este largo camino.

A mis hermanos: por la ayuda en los momentos buenos y en los difíciles.

A mis pacientes: porque sus sonrisas valen más que mil palabras.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEORICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACION:.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
HIPOTESIS DE TRABAJO	18
OBJETIVOS	19
METODOLOGÍA.....	21
VARIABLES:.....	23
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
RESULTADOS	29
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	44
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....	45
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	48

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es un problema que cobra cada vez mayor importancia a nivel mundial. Según la Organización mundial de la Salud (OMS) este problema está condicionado por las prácticas asistenciales, y en particular por el uso excesivo de los antimicrobianos en trastornos en los que no aportan beneficios.¹ Los patógenos del grupo ESKAPE con frecuencia presentan graves dilemas terapéuticos debido a sus complejos perfiles de resistencia.³

El objetivo principal de este estudio fue Evaluar la evolución de las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistentes a los antimicrobianos en comparación con las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* no multirresistente a los antimicrobianos.

Para el análisis estadístico se calcularon frecuencias, simples, relativas y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviación estándar o medianas y cuantiles para las variables continuas. El análisis bivariado se realizó comparando al grupo con infección por MDR y no MDR. Se realizaron pruebas de asociación (χ^2 , prueba exacta de Fisher para las variables categóricas), con una p significativa menor a 0.05. Las variables continuas se analizaron con T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución normal o no respectivamente, con una p significativa menor a 0.05. Se realizaron modelos de regresión logística para analizar los factores de riesgo asociados a infecciones por MDR y mortalidad, reportando en OR con IC95% y p significativa menor a 0.05.

Encontramos que no hubo diferencia en cuanto a edad y sexo entre el grupo de bacteriemias por No MDR y el grupo por MDR; el diagnóstico de base más frecuente fue la neoplasia hematológica (11 (23%) $p= 0.327$). La mayoría de los casos fueron reportados como bacteriemias relacionadas a CVC, con 24 (50%) casos en el grupo de bacteriemias por No MDR y el 12 (38.7%) casos para el grupo de infección por MDR en el caso de Gram negativos ($p= 0.172$); para Gram positivos se reportó 8 (53.3%) casos en el grupo de infecciones por No MDR y 5 (50%) casos en el grupo MDR ($p=0.572$). *E. coli* y *S. aureus* fueron las principales bacterias responsables de las bacteriemias por agentes MDR. En el análisis multivariado para los factores de riesgo de infección por MDR encontramos un OR de 9.7 para pacientes que recibieron antibióticos en los 3 meses previos al evento de bacteriemia con un IC95% (1.5-64.9) $p=0.019$. el resto de los factores de riesgo no fueron

estadísticamente significativos. Las infecciones por MDR se asocian a estancias hospitalarias prolongadas. No hubo diferencia significativa en cuanto a mortalidad entre ambos grupos.

INTRODUCCIÓN

El creciente problema de las resistencias bacterias es cada vez más preocupante. Este problema deriva del mal uso y del uso indiscriminado de la terapia antimicrobiana por parte del personal de salud, en padecimientos en los cuales no está justificado el mismo. Organizaciones internacionales alrededor del mundo han lanzado una alerta sobre este tema con el fin de proponer medidas que puedan resolver o contener esta amenaza inminente.

Los patógenos que han desarrollado mecanismos de resistencia a los antimicrobianos y que son causa importante de morbilidad y mortalidad en el ámbito hospitalario son las bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli*. Este grupo se encuentra conformado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter* y recientemente incluido *Escherichia coli*. Estos han sido reportados como problema en las unidades hospitalarias por los patrones de susceptibilidad que limitan el uso de los antibióticos.

El objetivo del siguiente trabajo consiste en evaluar la evolución de las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistentes a los antimicrobianos, identificando los factores predisponentes para la adquisición de la infección, la morbilidad y los factores asociados a mortalidad de los pacientes con bacteriemias por bacterias multirresistentes en comparación con las no multirresistentes. La creación de bases de datos permitirá el análisis de los resultados mediante el cálculo de frecuencias simples, relativas y porcentajes además de análisis bivariado con pruebas de asociación.

La información obtenida permitirá obtener un panorama sobre resistencias bacterianas por microorganismos Gram negativos y Gram positivos que, a su vez, podrá ser utilizada para implementar medidas preventivas y/o intervenciones en el tratamiento de estos casos.

ANTECEDENTES

La resistencia a los antimicrobianos es un problema que cobra cada vez mayor importancia a nivel mundial. Según la Organización mundial de la Salud (OMS) la resistencia a los antimicrobianos es un problema condicionado por las prácticas asistenciales, y en particular por el uso excesivo de los antimicrobianos en trastornos en los que no aportan beneficios.¹

En el 2014, la OMS publicó un nuevo informe de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos, y en particular a los antibióticos. El informe, titulado “*Antimicrobial resistance: global report on surveillance* [Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia]”, señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos distintos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, como la septicemia, la diarrea, la neumonía, las infecciones urinarias o la gonorrea.¹

Entre los principales hallazgos del informe destacan: 1) La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae*; 2) La resistencia a las fluoroquinolonas en el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli*; 3) La resistencia a los antibióticos prolonga la duración de las enfermedades y aumenta el riesgo de muerte. Por ejemplo, se calcula que las personas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. La resistencia también aumenta el costo de la atención sanitaria, pues alarga las estancias en el hospital y requiere más cuidados intensivos.¹

La Organización Panamericana de la Salud, coordina la recopilación de datos sobre la resistencia a los antibióticos en los hospitales y laboratorios de 21 países de la Región. Los datos del informe muestran que en las Américas hay una elevada resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas. La resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación también es elevada y generalizada. En algunos entornos, hasta un 90% de las infecciones por *S. aureus* son resistentes a la meticilina.²

La importancia de los patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de

Enterobacter) en el establecimiento y promoción de la resistencia a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados se reconoció por primera vez en 2008 por Rice. (2) Los patógenos del grupo ESKAPE con frecuencia presentan graves dilemas terapéuticos debido a sus complejos perfiles de resistencia.³

Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) muestran un rápido aumento de las tasas de infección debido a *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *E. faecium* resistente a la vancomicina (VRE) y *P. aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas.⁴ Las opciones terapéuticas para estos patógenos son extremadamente limitadas, y los médicos se ven obligados a usar medicamentos viejos, descartados previamente, como la colistina, que son asociados con toxicidad significativa y para la cual hay una falta de datos robustos para guiar la selección del régimen de dosificación o la duración de la terapia.⁴

En unidades de cuidados intensivos (UCI), donde el uso de antibióticos es considerablemente mayor que en salas generales, la resistencia a los antibióticos en microorganismos es un desafío casi diario. En el UCI, las bacterias Gram negativas son responsables de un porcentaje considerable de bacteriemias.⁴

En un estudio realizado en Bélgica por Blot et al, se compararon retrospectivamente las características de la población y los resultados para pacientes críticamente enfermos con bacteriemia nosocomial causada por bacterias Gram-negativas susceptibles a antibióticos (AB-S;) o resistentes a antibióticos (AB-R;) los microorganismos Gram-negativos más frecuentemente detectados fueron *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, especies de *Klebsiella*, especies de *Acinetobacter* y especies de *Serratia spp.* En 36.6% de los casos de bacteriemia, la cepa involucrada fue AB-R. Los resultados de este estudio evidencian que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con bacteriemia causada por cepas AB-S fue del 41,8% y para los pacientes infectados con cepas AB-R, fue del 45.0%. (5) El pronóstico de las bacteriemias por cepas AB-R podría ser peor, especialmente cuando los microorganismos son de alta virulencia tales como *Pseudomonas aeruginosa*, el inicio temprano de la terapia apropiada es crucial para la supervivencia del paciente.⁵

En un estudio de cohorte observacional retrospectivo se evaluó el efecto de la terapia antimicrobiana inicial inadecuada sobre la supervivencia, en un total de 286 pacientes con bacteriemia por gramnegativos resistente a antibióticos, 61 pacientes con bacteriemia por

Escherichia coli, 65 por *Klebsiella pneumoniae*, 74 por *Pseudomonas aeruginosa* y 86 con bacteriemia por *Enterobacter bacteriemia*. De los 286 pacientes, 135 (47.2%) recibieron terapia antimicrobiana empírica inicial adecuada y los 151 pacientes restantes (52.8%) recibieron terapia inapropiada. El grupo tratado adecuadamente tenía una 27.4% de tasa de mortalidad, mientras que el grupo tratado inadecuadamente tuvo una tasa de mortalidad de 38.4% (P=0.049). El análisis multivariado mostró que los factores de riesgo independientes significativos de mortalidad fueron la presentación con choque séptico, una fuente de bacteriemia de alto riesgo, infección por *Pseudomonas aeruginosa* y un puntaje APACHE II en aumento.⁶

Rodríguez y Morfin-Otero et al, describen en “La evolución de la resistencia bacteriana en México, de 1973 a 2013”, que la resistencia bacteriana a los antibióticos mediada por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que inactivan la actividad de las cefalosporinas de tercera generación, constituyó en México uno de los mecanismos más frecuentes de resistencia en el entorno hospitalario y en los casos de brotes, lo que incentivó la investigación sobre los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos en las BLEE.⁷

Como se menciona en el estudio realizado por Arnoni et al.; en el que el objetivo fue identificar los factores de riesgo de infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales por bacilos Gram negativos resistentes a múltiples fármacos en un período desde noviembre de 2001 hasta diciembre de 2003, en el Departamento de Pediatría de la Santa Casa de São Paulo, con uso anterior de catéter venoso central y el uso previo de vancomicina más cefalosporinas de tercera generación fueron asociado a una mayor probabilidad de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes resistentes (Odds ratio – 5.8 y 5.2, respectivamente). Con respecto a la sensibilidad de los agentes aislados, 47.8% fueron resistentes a múltiples fármacos, 54.2% fueron *Klebsiella spp.* productores de ESBL y el 36.4% fueron *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem. La tasa de letalidad fue del 36.9% en los casos estudiados y esta tasa fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con infecciones resistentes a múltiples fármacos (p = 0.013). En este estudio, los autores concluyeron que la identificación del factor de riesgo y el conocimiento de la susceptibilidad del agente infeccioso nosocomial permitieron la posibilidad de realizar estrategias preventivas y de control para reducir los costos y la mortalidad relacionados a estas infecciones.⁹

Debido a la creciente resistencia de los patógenos Gram-positivos y Gram-negativos a los antibióticos de amplio espectro, organizaciones como La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) en conjunto con El congreso de Estados Unidos, la Administración de alimentos y medicamentos (FDA), los Institutos Nacionales de Salud y los CDC han resaltado la importancia de este problema. La cantidad de antibacterianos en la fase 2 o 3 de desarrollo clínico sigue siendo decepcionante y la ausencia de agentes diseñados para tratar infecciones causadas por bacilos gramnegativos resistentes pone en peligro a los pacientes con estas infecciones. Se debe maximizar el control de infecciones en las prácticas hospitalarias, para limitar la propagación de la resistencia; y más importante, se debe hacer del desarrollo de una infraestructura de investigación antibacteriana sostenible y desarrollo de medicamentos una prioridad nacional.⁴

MARCO TEORICO

INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUINEO OCASIONADAS POR BACTERIAS DEL GRUPO ESKAPE-E. coli. MULTIRRESISTENTES A ANTIMICROBIANOS

Desde el inicio de la terapia antimicrobiana en los años 80, se han documentado avances en la medicina moderna. Irónicamente, los antibióticos también facilitaron la rápida diseminación de la resistencia de antimicrobianos (AMR).¹⁰

Junto a la infección por *Clostridium difficile*, las categorías principales de infecciones asociadas a los cuidados de la salud son: 1) asociado a la línea central; 2) infecciones del torrente sanguíneo; 3) infecciones del tracto urinario asociadas a sondas; 4) infecciones del sitio quirúrgico y 5) neumonía asociada a ventilador. En los EE. UU., La UE y el Reino Unido, las infecciones del tracto urinario asociadas a sonda vesical son el tipo más común de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, mientras que, en las naciones en vías de desarrollo, las infecciones del sitio quirúrgico son las más comunes.¹⁰

Colectivamente, las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos están cada vez más implicados en brotes mundiales esporádicos como resultado de múltiples combinaciones de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas a través de la difusión de plataformas genéticas móviles capaces de codificar todas las clases de β -lactamasas. La implementación de prácticas agresivas de control de infecciones ha demostrado reducir la propagación de CRKP, lo que puede ayudar a abortar estos brotes. El impacto clínico de la MDR mediada por carbapenemasas es motivo de gran preocupación, ya que la expresión de una BLEE sola se considera un predictor independiente aumento de la mortalidad, la hospitalización prolongada y la demora en el inicio de una terapia antimicrobiana efectiva.¹⁰

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo coloca incluso como un problema de seguridad mundial. La prevalencia de la resistencia varía mucho dentro de cada país, de un país a otro y a lo largo del tiempo. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. Está basado en

datos de 114 países y ofrece el panorama más general que se ha obtenido hasta la fecha acerca de la resistencia a los antibióticos.¹

El fenómeno de resistencia a antimicrobianos es microbiológicamente natural. En un nivel genético, la resistencia surge en mutaciones puntuales cromosómicas - con concentraciones sub-terapéuticas de antibióticos que aumentan la mutabilidad y la selección para cepas resistentes - o exógenamente a través de la transferencia horizontal de genes - movilizadas a través de plásmidos conjugados, transposones e inserción de secuencias - y la recombinación de ADN extraño en el cromosoma.¹⁰

Cuando se habla de resistencias bacterianas son muchos los microorganismos que podrían ser contemplados, La Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencias Antimicrobianas (The Latin American AMR Surveillance Network), que actualmente cuenta con 20 laboratorios de referencias nacional, ha seleccionado a: *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Enterobacter spp* como las bacterias nosocomiales bajo vigilancia epidemiológica (Grupo ESKAPE).²

Con base en datos obtenidos de la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia (EARS-Net) (anteriormente Sistema Europeo de vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos) se reporta en el periodo de 2002 a 2009, un incremento del 71% en las infecciones del torrente sanguíneo por *E. coli*, de 10,688 en 2002 a 18,240 en 2009. La mayoría de los aislamientos fue resistente a 2 o más antibióticos, siendo el 39% *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La proporción de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación incrementó significativamente de 1.7% a 8%, dentro de todas las *E. coli* identificadas.¹⁹

El Grupo Vigilancia Antimicrobiana SENTRY,²⁰ que recolecta información de Centros de América Latina, reportó en 2012 un total de 12,811 bacterias, incluyendo 5,704 bacilos Gram negativos (44.5%), durante el periodo 2008 -2010. Se recopiló información de Argentina, Brasil, Chile y México. La proporción de BLEE en *E. coli* fue de 18.1%, 12.8%, 23.8% y 48.4% respectivamente y en *K. pneumoniae* de 60.4%, 49.9%, 59.2% y 33.3% respectivamente. Cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KPC) no había sido detectada hasta 2008, pero emergieron en 2009 (10 cepas) e incrementaron significativamente en 2010 (44; p<0.001). *Pseudomonas aeruginosa* no susceptibles a meropenem se reportaron en 53.8%, 46.7%, 33.3% y 28.8% respectivamente de Argentina,

Brasil Chile y México. Las proporciones de *Acinetobacter spp.* resistente a imipenem incrementaron de 6.4%, 12.6% y 0.0% en el periodo 1997 -1999 a 84.9%, 71.4% y 50.0% en 2008-2010 en Argentina, Brasil y Chile respectivamente.²⁰

En el estudio de “Tendencias de resistencia en bacterias gramnegativas: resultados de vigilancia de dos hospitales mexicanos de 2005 a 2010”, realizado en el Hospital Civil de Guadalajara y en el Hospital General de Durango, Morfin-Otero et al, reportan que de 2,132 bacterias gramnegativas recolectadas *Escherichia coli* fue la bacteria gramnegativa más frecuentemente aislada, con > 50% de cepas resistentes a ciprofloxacino y levofloxacina. *Klebsiella spp.* mostraron tasas de resistencia similares a *Escherichia coli* para la ceftazidima (33.1% vs 33.2%), pero exhibieron tasas más bajas para levofloxacina (18.2% vs 56%). De las muestras recolectadas, la tercera bacteria gramnegativa más común, fue *Pseudomonas aeruginosa*, y más del 12.8% fueron resistentes a los carbapenémicos, imipenem y meropenem. La resistencia total más alta se encontró en *Acinetobacter spp* (81.2%). *Enterobacter spp.* mostró alta susceptibilidad a carbapenémicos.⁸

En el cuadro 1, se muestra que, durante el período de observación, *E. coli* con un fenotipo BLEE aumentó de 35.0% en 2005 a 52.4% en 2010 ($p < 0.008$), *Klebsiella spp.* con un fenotipo de ESBL aumentó del 40.5% en 2005 al 43.8% en 2010, *Klebsiella spp.* resistente a imipenem disminuyó del 8,1% en 2005 al 2,1% en 2010, *Enterobacter spp.* resistente a ceftazidima aumentó del 32,7% en 2005 al 46,4% en 2010, *Enterobacter spp.* resistente a imipenem aumentó del 2,0% en 2005 al 3,6% en 2010, *Acinetobacter spp.* resistente a imipenem aumentó de 13.8% en 2005 a 63.5% en 2010 ($p < 0.001$), y el fenotipo de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem aumentó del 16,8% en 2005 al 22,1% en 2010.⁸

Cuadro 1. Porcentaje de resistencia de Gram negativos en dos hospitales de México.⁸

Fenotipo de Resistencia	Año de aislamiento (porcentaje)					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>E. coli</i> fenotipo BLEE	35	37.7	38.7	40	54.2	52.4
<i>Klebsiella spp.</i> fenotipo BLEE	40.5	33.3	41.5	20	36.6	43.8
<i>Klebsiella spp</i> R-Imipenem	8.1	2	4.6	0.00	4.9	2.1

Enterobacter R-ceftazidima	32.7	16.7	34.1	37	47.2	46.4
Enterobacter R-Imipenem	2	0.00	4.5	14.8	5.6	3.6
Acinetobacter R-Imipenem	13.8	8.8	20	48.9	65.6	63.5
Pseudomonas R-Imipenem	16.8	32.1	27.1	27.3	25	22.1

En un estudio sobre los patógenos ESKAPE en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital de atención terciaria en Monterrey, México en 2012 se demostró una prevalencia de estos patógenos del 64.5% durante el periodo comprendido de junio 2011 a junio 2012.¹⁵ *Acinetobacter baumannii* fue el 15.8% y *P. aeruginosa* el 14.3% de los casos. La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 24% a cefalosporinas de tercera generación y de 28.5% y 20.2% para imipenem y meropenem respectivamente. *K. pneumoniae* fue resistente a cefalosporinas de tercera generación del 47%. *A. baumannii* detectó una alta resistencia a carbapenémicos (75%) y el 62% de *S. aureus* fue resistente a meticilina.¹⁵

El estudio más reciente sobre resistencia bacteriana en México fue patrocinado por la industria farmacéutica, en ella se incluyeron a *E. faecium*, reportándose solo 75% de sensibilidad a vancomicina, *S. aureus* no reportó datos sobre resistencia a meticilina, las enterobacterias evaluadas fueron *Enterobacter spp*, *E. coli* y *K. pneumoniae* su porcentaje de sensibilidad a ceftriaxona fue de 58%, 44% y 59% mientras que el porcentaje a carbapenémicos fue arriba de 97% para todas estas enterobacterias. *P. aeruginosa* reportó solo 57% de sensibilidad a carbapenémicos y *A. baumannii* 66% de sensibilidad a carbapenémicos.¹⁶

Se conocen muchas definiciones diferentes para las bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR), extensamente resistentes a los medicamentos (XDR) y pan drogas-resistentes (PDR), siendo utilizado en la literatura médica para caracterizar los diferentes patrones de resistencia encontrados en la asistencia sanitaria asociada. Un grupo de expertos internacionales se unió a través de una iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades y Control (ECDC) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para crear una terminología internacional estandarizada con el cual se pretendía describir los perfiles de resistencia adquiridos en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* (excepto *Salmonella* y *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*, Todas las bacterias a menudo

responsables de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y propensas a la resistencia a múltiples fármacos.¹⁴

Es importante tener en cuenta que estas definiciones se entienden para uso de salud pública y solo con fines epidemiológicos. Las definiciones actuales propuestas de multirresistencia bacteriana son las siguientes:¹⁴

- 1) Para *S. aureus* se considera multirresistente si es resistente a oxacilina
- 2) Para el caso de *E. faecium* se considera multirresistente si es resistente a vancomicina.
- 3) En el caso de los bacilos Gram negativos del grupo ESKAPE-*E. coli* las definiciones se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Definiciones de multi-resistencia en bacilos Gram negativos.¹⁴

MDR	XDR	PDR
No susceptible a por lo menos 1 agente en 3 o menos categorías antimicrobianas.	No susceptible a por lo menos 1 agente en dos o menos categorías antimicrobianas	Falta de susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas
<p>*<i>Acinetobacter spp.</i>: aminoglucósidos, carbapenemasas anti <i>Pseudomonas</i>, fluoroquinolonas anti <i>Pseudomonas</i>, cefalosporinas de espectro extendido, polimixinas, tetraciclinas.</p> <p>*<i>Pseudomonas aeruginosa</i>: Aminoglucósidos, carbapenemasas anti pseudomonas, cefalosporinas anti pseudomonas, fluoroquinolonas anti pseudomonas, monobactams, polimixinas, ac. fosfonicos.</p> <p>*<i>Enterobacteriaceae</i>: Aminoglucósidos, penicilinas anti pseudomonas + inhibidores de B-lactamasas, carbapenemasas, cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4 generación, cefamicinas, fluoroquinolonas, monobactams, penicilinas, ac. fosfonico, polimixinas, tetraciclinas.</p>		

FACTORES DE RIESGO

Los antibióticos han sido mal utilizados dondequiera que hayan encontrado aplicación: desde el uso clínico en pequeña escala por los médicos a través de prescripción innecesaria, indiscriminada o incorrecta - y por pacientes - a través de dosis incorrecta y duraciones del curso. Estas acciones no solo han provocado el surgimiento de microorganismos resistentes, pero también proporcionan entornos óptimos para la difusión y selección de determinantes de resistencia.¹⁰

La falta de saneamiento básico, más común en los países en desarrollo, es clave para el control de infecciones, incluso en hospitales y clínicas modernos. La presión selectiva aplicada por el uso indebido de antibióticos puede conducir a brotes de patógenos resistentes. La contaminación del agua superficial puede conducir a la posterior propagación de microorganismos resistentes a través de las cadenas de alimentos, suministros de agua y finalmente rutas de comercio internacional.¹⁰

En pacientes pediátricos los casos de sepsis han aumentado en las últimas décadas, principalmente en ciertos grupos de edad (por ejemplo, recién nacidos prematuros y adolescentes), y en pacientes con condiciones subyacentes específicas. La sepsis severa y el shock séptico están particularmente asociados con la mayor tasa de mortalidad en niños <1 año de edad, y pacientes pediátricos con malignidad.¹¹

Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico realizado por Balázs, et al., en Budapest, Hungría en el 2015, incluyó a 134 paciente con bacteriemia con el objetivo de determinar los factores que influyen en la multidrogo-resistencia, el curso clínico y el desenlace de los niños con sepsis por bacilos Gram negativos. Se recolectaron casos durante un período de 2 años; la edad media de los niños fue de 0.5 años (IQR 0.1-6.17, rango 0-17 años). Las bacterias predominantes fueron *Enterobacteriaceae* (68.3%) y *Pseudomonas spp.* (17.9%). Se detectó multidrogo-resistencia en 45/134 casos (33.6%), con las tasas más altas en *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Pseudomonas spp.* La adquisición de patógenos MDR se asoció significativamente con tratamiento previo con cefalosporinas, edad avanzada, admisión a la unidad de hemato-oncología, infecciones polimicrobianas, mayor tasa de desarrollo de choque séptico y múltiples fallas orgánicas. La mortalidad por cualquier causa fue 17.9%. La presencia de choque séptico y la nutrición parenteral se asoció con una mayor mortalidad. Las Bacteriemias por *Pseudomonas spp.*, y *Enterobacter spp.* Tuvieron la tasa más alta de mortalidad.¹¹

En un estudio multinacional de sepsis neonatal realizada en cinco países europeos informó que la tasa de *Enterobacteriaceae* resistente a la ampicilina más la gentamicina es alta (alrededor de un tercio de los casos). Por el contrario, en el estudio de Balázs et. al. esta tasa fue solo del 8%, mientras que la resistencia a la cefotaxima fue del 12%. El uso de amino penicilinas o cefalosporinas de tercera generación más un aminoglucósido sigue siendo una opción segura para el tratamiento de sepsis neonatales por Gram negativos sin complicaciones. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro y terapia combinada (por ejemplo, β -lactámico de amplio espectro más aminoglucósido) podría recomendarse para niños con enfermedades malignas, niños admitidos la UCIP, y para niños con sepsis severa y choque séptico, que tienen un mayor riesgo de mortalidad. El tratamiento antibiótico empírico fue frecuentemente inapropiado en pacientes con infecciones por MDR, pero esto no se asoció significativamente con los pobres resultados.¹¹

En un estudio retrospectivo publicado en 2016 por Aydin y col. realizado en Turquía, se evaluaron 209 episodios en 192 pacientes con bacteriemias producidas por bacterias Gram-negativas. Los pacientes incluidos se encontraban entre 1 mes y 18 años de edad y fueron hospitalizados entre enero de 2005 y diciembre de 2012. De estos pacientes, 133 (69.2%) tenían una edad ≤ 48 meses de edad. 66 (31.6%) de las BSI se consideraron adquiridas en la comunidad y 143 (68.4%) fueron infecciones adquiridas en el hospital.¹²

La mayoría de los pacientes fueron hospitalizados en el departamento de pediatría general (n = 168, 80.4%), seguidos por cirugía pediátrica (n = 22, 10.5%) y la unidad de cuidados intensivos pediátricos (n = 19, 9.1%). Las enfermedades subyacentes estuvieron presentes en 162 (84.4%) pacientes, y la enfermedad subyacente más común fue la enfermedad neurológica (n = 30; 14%), seguida por cardiopatía congénita o adquirida (n = 23, 12%) y tumor sólido (n = 23, 12%). La presencia de enfermedades subyacentes, el uso de antibióticos, la administración de quimioterapias, la presencia de un catéter venoso central y el tratamiento ventilatorio continuo fueron más comunes en las infecciones adquiridas en el hospital. Los aislados más comunes fueron bacterias Gram-negativas no fermentadoras (n = 117, 55.9%). Los principales patógenos causantes fueron *Pseudomonas spp.* Las tasas de resistencia a imipenem para *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* fueron 40.5% y 41.6%, respectivamente. Los aislamientos más comunes en pacientes fatales fueron *Pseudomonas spp.* seguido de *Escherichia coli*. La tasa de mortalidad general a los 28 días fue del 16.3%.¹²

FACTORES DE PRONOSTICO

El resultado de los pacientes con bacteriemias por microorganismos Gram negativos (BSI) depende de múltiples factores del huésped y patógeno relacionados. Puntuaciones de severidad aguda de la enfermedad, como el Puntaje de Fisiología aguda y evaluación de salud crónica (APACHE), se utilizan principalmente en pacientes críticamente enfermos que son admitidos a unidades de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con BSI Gram-negativo no requieren ingreso a la UCI. Además, muchas de las variables utilizadas en tales puntajes no son pertinentes a BSI por Gram-negativos. El puntaje de bacteriemia de Pitt (PBS), en cambio, se ha utilizado para estratificar pacientes con BSI según la gravedad aguda de la enfermedad.¹⁷

En un estudio publicado en 2012 por Al-Hasan y colaboradores, el cual se realizó en dos hospitales de la Clínica Mayo: Saint Mary's Hospital y Rochester Methodist Hospital ubicado en Rochester, Minnesota; incluyó una cohorte de 683 pacientes adultos únicos que fueron seguidos durante al menos 28 días después del ingreso a los hospitales de Clínica Mayo con BSI por Gram-negativos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de octubre de 2006 y que recibieron una terapia antimicrobiana empírica apropiada clínicamente predefinida. Las neoplasias malignas (OR 3,48, IC del 95%: 1,94 a 6,22), la cirrosis hepática (OR 5,42; IC del 95%: 2,52 a 11,65), otras fuentes de BSI distinta a las vías urinarias o infección relacionada a catéter venoso central (OR 5,54, IC del 95%: 2,42 a 12,69) y PBS (OR 1,98; IC del 95%: 0,92 a 4,25 para PBS de 2-3 y OR 6,42; IC del 95% 3.11- 13.24 para PBS 4) fueron identificados como factores de riesgo independientes para la mortalidad a los 28 días en pacientes con BSI por Gram-negativos.¹⁷

Otro de los estudios que evaluó los factores de riesgo y pronóstico en casos de bacteriemias por Gram negativos extensamente resistente a antimicrobianos (XDR) fue el realizado por Patel, et al. publicado en 2014. Se realizó un estudio de casos y controles emparejado (1: 2) desde febrero de 2007 hasta enero de 2010 en 16 UCI. Los sujetos de casos y controles tuvieron infecciones asociadas a cuidados de la salud causadas por bacilos Gram negativos susceptibles a ≤ 1 antibiótico versus ≥ 2 antibióticos, respectivamente. Se inscribieron 103 casos y 195 controles. Un estado de inmunocompromiso y la exposición a la amikacina (OR, 13.81; $P < .001$), levofloxacina (OR, 2.05; $P \frac{1}{4}.005$), o trimetoprim-sulfametoxazol (OR, 3,42; $p = 0,009$) fueron factores asociados con infecciones asociadas a cuidados de la salud por bacilos Gram negativos-XDR. Factores como la edad de los pacientes, la enfermedad

hepática y el estado de inmunocompromiso, fueron asociados con la mortalidad de los pacientes.¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antimicrobianos no es una enfermedad, es un creciente problema de salud pública a nivel mundial. El problema radica en la limitación de las opciones terapéuticas ante infecciones graves causadas por microorganismos resistentes.

Estas infecciones, son más frecuentes en el ámbito hospitalario en donde el uso de ventiladores mecánicos, dispositivos de terapia respiratoria y el uso de catéteres venosos y arteriales predispone a la invasión de los hospederos susceptibles.

Las infecciones por bacilos Gram negativos, en especial los microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli*, son de especial importancia debido a que han desarrollado mecanismos de resistencia ante antibióticos de espectro extendido y se han asociado a desenlaces adversos en los pacientes. La bacteriemia por microorganismos multirresistentes conlleva una tasa elevada de mortalidad asociada a tratamientos retrasados o inapropiados.

En México, los datos sobre resistencias a los antimicrobianos son escasos y son realizados en poblaciones de adultos. No hay datos de publicaciones en poblaciones pediátricas.

JUSTIFICACION:

La realización del estudio podrá contribuir a la creación de una base de datos local y multicéntrica sobre resistencia a los antimicrobianos y el uso de antibióticos de amplio espectro.

Se podrá contar con información actualizada sobre la frecuencia de casos de bacteriemia causada por microorganismos multi-resistentes, factores de riesgo predisponentes (como la presencia de comorbilidades, uso de dispositivos invasivos, entre otros) y sobre todo el desenlace de los pacientes que presentan estas complicaciones.

Al contar con estos datos, será posible hacer recomendaciones en el tratamiento sobre un escenario real en la población pediátrica. Las intervenciones que se realicen para intentar disminuir la resistencia a los antimicrobianos podrán cambiar el resultado final de los casos de bacteriemia.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la evolución de las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistentes a los antimicrobianos en comparación con las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* no multirresistentes a los antimicrobianos?

HIPOTESIS DE TRABAJO

1. Las bacteriemias por microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* evolucionarán con un mayor porcentaje de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Evaluar la evolución de las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistentes a los antimicrobianos en comparación con las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* no multirresistente a los antimicrobianos.

ESPECÍFICOS:

- 1.1 Describir las características generales socio-demográficas de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* en pacientes con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.2 Describir las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* en pacientes con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.3 Describir los factores de riesgo al momento de la infección presentes en los pacientes con bacteriemias ocasionadas por los microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* en pacientes con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.4 Describir la proporción de las bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* asociadas a infecciones del torrente sanguíneo en los pacientes pediátricos con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.5 Describir los focos infecciosos primarios más frecuentemente reportados en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli* en pacientes con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.6 Describir la frecuencia de los antimicrobianos utilizados en los 3 meses previos a la infección reportados en los pacientes con bacteriemias ocasionadas por los microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* en pacientes con infecciones por bacterias MDR y no MDR.
- 1.7 Describir la morbilidad que tienen las infecciones del torrente sanguíneo causadas por microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistente a los antimicrobianos.

- 1.8 Describir el uso adecuado e inadecuado del tratamiento antimicrobiano utilizado en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causadas por los microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli*.
- 1.9 Describir la mortalidad que tienen las infecciones del torrente sanguíneo causadas por microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* multirresistente a los antimicrobianos.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio Observacional de cohorte retrospectivo (del 01 de enero al 31 de diciembre de 2017).

Población.

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La cohorte se formó a partir del día en que se tomó el cultivo bacteriano de los pacientes que tuvieron una infección del torrente sanguíneo por las bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli*. Se tomó la información de las variables del estudio a partir de la revisión del expediente del paciente y se llenó en una ficha de recolección de datos, posteriormente se incluyó en una base de datos para su análisis detallado.

El seguimiento de los pacientes se realizó hasta los 30 días posteriores al evento infeccioso documentado (3,7,14 y 30 días). Todos los pacientes que tuvieron resultados de cultivos bacterianos positivos para la misma bacteria en los siguientes 30 días al primer aislamiento positivo se consideró como el mismo evento.

Criterios de Inclusión a la cohorte:

1. Paciente menor de 18 años de edad, atendidos en el Hospital Infantil de México del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2017.
2. Infección microbiológicamente confirmada por cultivo de sangre, por las bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli*.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que contaban con expedientes clínicos incompletos.
2. Paciente que contaban con cultivos microbiológicos considerados contaminación o colonización por parte del departamento de Infectología del Hospital Infantil de México.
3. Pacientes con resultados de cultivos que fueron polimicrobianos.

Estimación de la muestra

La estimación de la muestra se realizó por conveniencia de tipo no probabilístico. Se recolectó a todos los sujetos que tuvieron una infección del torrente sanguíneo por bacterias de particular interés como las bacterias del Grupo SKAPE-*E. coli*.

VARIABLES:

1. Desenlace:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE
Curación	Resolución de todos los signos y síntomas relacionados con la infección sin necesidad de antibioticoterapia posterior ²¹	Número de días en que los pacientes presentan resolución de los signos y síntomas relacionados a la bacteriemia	Cuantitativa discreta
Mejoría	Control parcial de signos y síntomas relacionados con la infección o resolución completa, pero con continuación antibioticoterapia ²¹	Número de días en que los pacientes presentan control parcial de los signos y síntomas relacionados a la bacteriemia o resolución completa, pero con continuación de la antibioticoterapia.	Cuantitativa discreta
Fallo al tratamiento	Una situación clínica calificada como similar o peor que el del diagnóstico de bacteriemia, cambiado a otro medicamento debido a la falta de mejoría o muerte debido a cualquier causa ²¹	Persistencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica al tercer día de tratamiento antimicrobiano	Cuantitativa dicotómica
Muerte a los 7,14 Y 30 días	Número de defunciones por lugar y causa en un intervalo de 7,14 Y 30 días.	Muerte en los 7, 14 Y 30 días siguientes a la detección de la infección	Cuantitativa dicotómica
Necesidad de ingreso a UTI	Se refiere a aquellos pacientes que requieren monitorización continua, ventilación mecánica, drogas vasoactivas, y aquellos pacientes en shock.	Paciente que ingreso a UCI posterior a la infección	Cualitativa dicotómica

Necesidad de cirugía para resolver infección	Aquellas infecciones que tienen como tratamiento la cirugía	Cirugía Realizada para el control o curación de la infección de la cual partió la bacteriemia	cualitativa dicotómica
Días de estancia hospitalaria	Días que permanece internado el paciente en una unidad hospitalaria.	Número de días que pasaron entre su ingreso y egreso del hospital	Cuantitativa discreta
Sepsis	Trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección ²²	Presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia de o como resultado de infección sospechada o probada ²⁴	Cuantitativa dicotómica
Choque séptico	Subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad ²²	Presencia de sepsis y disfunción cardiovascular con la necesidad de apoyo con aminas vasoactivas a pesar de la reanimación hídrica. ²⁴	Cuantitativa dicotómica
Fallo multiorgánico	Proceso inflamatorio severo, sistémico, algo incontrolado que conduce a múltiples disfunciones de órganos o sistemas. ²³	Se debe diagnosticar cuando se observa simultáneamente la disfunción de al menos dos órganos o sistemas ²³	Cuantitativa dicotómica

2. Específicos

Características socio-demográficas	Son el conjunto de características, biológicas, sociales, culturales y demográficas presentes en los sujetos de estudio	Edad Sexo	Cuantitativa Cualitativa Cualitativa
Co-morbilidades	Presencia concurrente de dos o más enfermedades diagnosticadas en el mismo individuo.	Presencia de una enfermedad previa al inicio de la infección	Cualitativa dicotómica
Tipo de Co-morbilidad:	Órgano o sistema afectado por una enfermedad	Órgano o sistema afectado al inicio de la infección	Cualitativa politómica
Factores de riesgo al momento de la infección	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Presencia de dispositivos intravasculares, sondas, cirugías previas, tipo de procedimiento quirúrgico, uso de nutrición parenteral y oxígeno suplementario en los pacientes, al momento de la infección.	Cualitativa nominal politómica
Bacteria resistente a antimicrobianos	Bacteria que ha desarrollado mecanismos para inactivar o evitar el efecto de los antimicrobianos.	MDR: no susceptible a un agente antimicrobiano en más de 3 categorías. XDR: no susceptible a por lo menos 1 agente en 2 o menos categorías antimicrobianas PDR: sin susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas. ¹⁴ Para <i>S. aureus</i> se considera multirresistente si es resistente a oxacilina.	cualitativa nominal politómica

		Para el caso de E. faecium se considera multirresistente si es resistente a vancomicina.	
Tratamiento empírico adecuado	Tratamiento antimicrobiano establecido de forma empírica tras valorar la gravedad del cuadro, así como la etiología y la prevalencia de las resistencias de los microorganismos más frecuentes en el área.	Antibiótico prescrito el día en que se tomó el cultivo del cual se aisló la bacteria y es activo <i>in vitro</i> contra la bacteria detectada	Cualitativa dicotómica
Sitio de inicio de la bacteriemia	Lugar anatómico del cual se asume partió la bacteriemia	Lugar anatómico donde el investigador considere que esta el sitio primario de la infección	Cualitativa politómica

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calcularon frecuencias, simples, relativas y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviación estándar o medianas y cuantiles para las variables continuas de acuerdo a su distribución normal o no respectivamente.

El análisis bivariado se realizó comparando al grupo con infección por MDR y no MDR. Se realizaron pruebas de asociación (χ^2 , prueba exacta de Fisher para las variables categóricas), con una p significativa menor a 0.05. Las variables continuas se analizaron con T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución normal o no respectivamente, con una p significativa menor a 0.05.

Se realizaron modelos de regresión logística para analizar los factores de riesgo asociados a infecciones por MDR y mortalidad, reportando en OR con IC95% y p significativa menor a 0.5.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se califica a este estudio como una investigación sin riesgo pues no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de las personas que participan en el estudio. En este documento se toma en cuenta las siguientes consideraciones de acuerdo a la declaración de Helsinki, así como el reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

-Se conserva la intimidad y confidencialidad de la información personal de los sujetos que participan en la investigación. Esto se realizará al manejar todos los documentos sin incluir nombre de los sujetos ni datos personales. La información se recaba solamente con las iniciales del sujeto y el registro de su expediente. Toda información obtenida se resguardará en el Departamento de Infectología y solo tendrán acceso los investigadores, o las instancias que requieran hacer una auditoria del estudio, como lo son el Comité de Investigación y Ética del HIMFG y la Secretaria de Salud.

- Si bien los datos consignados en el expediente se consideran datos personales sensibles sobre el estado de salud, está protegida por la ley de Transparencia y Acceso a la Información pública (Artículos 23,24 Fracción VI, 116 y 120) y la Ley Federal de Archivos (artículos 26, 27 y 29). Así mismo en el artículo 120, Fracción V refiere que no se requerirá el consentimiento del titular de la información confidencial cuando se transmita la información entre sujetos obligados y entre estos y los sujetos de derecho internacional, en términos de los tratados y los acuerdos interinstitucionales, siempre y cuando la información se utilice para el ejercicio de facultades propias de los mismos. Por este motivo consideramos que no requiere de carta de consentimiento informado.

- Los documentos fuente se guardarán por al menos 10 años, conservando la privacidad de los mismos. La hoja de captura de datos se conservará por 5 años o hasta la publicación de los resultados de investigación.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

BACTERIEMIAS POR GRAM NEGATIVOS

En este estudio, se incluyeron 104 casos de bacteriemias de los cuales 79 episodios fueron causadas por bacilos Gram negativos pertenecientes al grupo ESKAPE-*E. coli* durante el 2017. De estos 40 (50.6%) corresponden al sexo femenino, con una edad de 24 meses (IQ 4-129 meses), siendo la mínima de 0 meses y la máxima de 216 meses.

De los casos reportados, 48 (60.7%) fueron causadas por microorganismos No MDR y 31 (39.3%) por MDR.

De los casos incluidos, 29 (60.42%) del grupo no MDR y 11 (35.4%) del grupo MDR pertenecen al sexo femenino, sin evidenciar diferencia significativa respecto al grupo del sexo masculino; la mediana de edad fue de 60.2 meses (5 años). Para el grupo de bacteriemias por No MDR la mediana de edad fue de 36 meses (3 años) con un rango IQ (9.5-138) y para el grupo MDR fue de 9 meses con rango IQ (2-30). El diagnóstico de base más frecuente fue neoplasia hematológica con 11 (23%) casos, seguida de cardiopatías congénitas 6 (12.5%) para el grupo de bacteriemias por No MDR; en el caso del grupo de bacteriemias por MDR, la enfermedad gastrointestinal fue la más frecuentemente reportada con 6 (19.3%) seguida de neoplasia hematológicas con 6(16.1%) casos.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron las oncológicas en 14 (29.17%) casos y desnutrición con 14 (29.17%) para el grupo de bacteriemias por No MDR. De manera similar, se reportó las comorbilidades oncológicas con 7 (22.58%) como más frecuentes en el grupo de pacientes con bacteriemias por MDR.

Entre los servicios hospitalarios con reporte de casos de bacteriemias se encontró al servicio de pediatría con 16 (33.3%) casos en el grupo No MDR y el servicio de cirugía con 9 (29.03%) para el grupo de bacteriemias por MDR.

En la Tabla 1 se muestran los resultados demográficos y características clínicas basales de la población de acuerdo a la infección por bacterias MDR o no MDR, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en las variables de edad, teniendo mayor edad los pacientes con bacterias no MDR. Así mismo se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el sexo, predominando el sexo femenino en el grupo de bacterias no MDR.

Tabla No.1 Datos demográficos y características clínicas de los pacientes con bacteriemias por bacilos Gram negativo del grupo ESKAPE-*E. coli*

	No MDR n= 48 (%)	MDR n=31 (%)	<i>p</i>
Edad (meses)	36(IQ 9.5-138)	9(IQ 2-30)	0.005
Recién nacidos	3(6.25)	4(12.9)	0.310
Menores de 2 años	16(33.3)	21(67.7)	0.003
Sexo (femenino)	29(60.42)	11(35.40)	0.030
Servicio hospitalario			0.303
Cirugía	7(14.58)	9(29.03)	
Neonatología	4(8.33)	5(16.13)	
UTIP	7(14.58)	2(6.45)	
Pediatria	16(33.3)	5(16.13)	
Oncología	9(18.75)	5(16.13)	
Terapia quirúrgica	3(6.25)	4(12.9)	
Urgencias	2(4.17)	1(3.23)	
Diagnóstico de base			0.327
Neoplasia hematológica	11(22.92)	5(16.13)	
Cardiopatía congénita	6(12.5)	2(6.45)	
Enfermedad gastrointestinal	4(8.33)	6(19.35)	
Neoplasia solida	5(10.42)	2(6.45)	
Hepatopatía crónica	2(4.17)	5(16.13)	
ERCT	5(10.42)	0	
Previo sano	3(6.25)	2(6.45)	
Síndrome congénito	1(2.08)	0	
Enfermedad genitourinaria	2(4.17)	3(9.68)	
Trasplante de órgano sólido	1(2.08)	1(3.23)	
Otro inmunocompromiso	3(6.25)	0	
Enf. SNC y med espinal	1(2.08)	1(3.23)	
Otros	4(8.33)	4(12.9)	
Comorbilidades	43 (89.58)	30 (96.77)	0.322
Cardiopatías	2 (4.17)	3 (9.68)	
Renal	3 (6.25)	4 (12.9)	

Gastrointestinal	4 (8.33)	1 (3.23)
Oncológico	14 (29.17)	7 (22.58)
Otro inmunocompromiso	2 (4.17)	1 (3.23)
Otros	5 (10.42)	2 (6.45)
Desnutrición	14 (29.17)	4 (12.9)
Ninguna	20 (41.67)	17 (54.84)

En la Tabla 2 se describe el tipo de infección, aislamiento bacteriano y tratamiento inicial de la bacteriemia. El 77.08% (37) de los casos de bacteriemias por microorganismos No MDR fueron considerados infecciones nosocomiales, mientras que el 80.65% (25) de los casos de infección por MDR fue igualmente considerado nosocomial.

La bacteriemia relacionada a catéter venoso central (CVC) fue el sitio de origen del episodio infeccioso más frecuentemente observado en el grupo de bacteriemia por agentes No MDR con 24 (50%) de los casos. De igual manera, el 12 (38.7%) de los casos de bacteriemia se asoció a catéter venoso central en el grupo de infección por MDR. Esto concuerda con lo reportado por Pendleton, J, et al. en 2013, quien la cataloga como una de las principales infecciones asociadas a cuidados de la salud.

Se tuvo el aislamiento etiológico para los episodios de bacteriemia encontrándose a *Klebsiella spp* como el aislamiento más frecuentemente reportado en el grupo No MDR con 16 (33.3%) de los casos, seguido de *E. coli* con 12 (25%) casos. Para el grupo de bacteriemias por MDR, se reportó a *E. coli* como el aislamiento más frecuente con 16(51.6%) casos seguido por *Klebsiella spp.* con 10 (32.26%) casos. Estos 2 agentes también fueron por Morfin-Otero, R, en 2012 en su estudio sobre resistencias bacterianas en Gram negativos.

Respecto al tratamiento antibiótico empírico inicial de los episodios de bacteriemia, fue adecuado en el 93.75% de los casos con episodios por bacterias No MDR y en el 77.42% de las bacteriemias por MDR. De estos, solo el 56.2% de los casos de infección por No MDR reportó curación con el 1er esquema de tratamiento y de igual manera, solo el 32.26% de los casos de infección por MDR mostró curación con el primer esquema antibiótico implementado. Es de esperar que los pacientes con infecciones por microorganismos MDR no respondan el tratamiento empírico inicial, ya que se requiere de esquemas de antibióticos de amplio espectro para lograr la mejoría clínica.

Tabla No. 2 Descripción de tipo de infección, aislamiento bacteriano y tratamiento inicial empleado en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos del grupo ESKAPE-*E. coli*

	No MDR n= 48 (%)	MDR n= 31 (%)	<i>p</i>
Infección nosocomial	37(77.08)	25(80.65)	0.707
Sitio de hemocultivos			0.794
Hemocultivo central	20(41.67)	12(38.71)	
Hemocultivo periférico	28(58.33)	19(61.29)	
Sitio de origen de la bacteriemia			0.172
Bacteriemia relacionada a CVC	24 (50)	12 (38.71)	
Tracto gastrointestinal	14 (29.17)	8 (25.81)	
Bacteriemia primaria	7 (14.58)	4 (12.9)	
Tracto respiratorio	1(2.08)	1(3.23)	
Tracto urogenital	1(2.08)	6(19.35)	
Piel y tejidos blandos	1(2.08)	0	
Bacteria aislada			0.174
<i>Escherichia coli</i>	12 (25)	16 (51.61)	
<i>Klebsiella spp</i>	16 (33.3)	10 (32.26)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (16.67)	5 (16.13)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3(6.25)	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3(6.25)	0	
<i>Salmonella spp</i>	2(4.17)	0	
<i>Serratia marcescens</i>	2(4.17)	0	
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1(2.08)	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	1(2.08)	0	
Tratamiento empírico inicial adecuado	45(93.75)	24(77.42)	0.275
Numero de esquemas utilizados	9 (18.75)	12 (38.71)	
0	1(2.08)	0	0.702
1-2	33(68.75)	21(67.74)	
Más de 3	14(29.17)	10(32.26)	0.002

Retraso inicio antibiótico adecuado	5(10.42)	18(58.06)	0.001
Días inicio tratamiento adecuado	-0.57(±1.45)	1.2(±2.44)	0.002
Curación primer esquema	27 (56.25)	10 (32.26)	0.037

En la tabla 3 se muestra el análisis bivariado de los factores de riesgo para infección por bacterias MDR descritos en la literatura. Uno de los factores de riesgo ampliamente descritos es el uso de dispositivos invasivos, en nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se analizan en conjunto, sin embargo, analizados individualmente encontramos que el uso de sonda urinaria, sonda pleural y sonda endotraqueal fueron estadísticamente significativos asociados a infecciones por MDR. Otro factor estadísticamente significativo, ya descrito en la literatura, fue el uso de antimicrobianos previo al evento de la bacteriemia por MDR.

Una vez realizado el análisis multivariado para factores de riesgo de infección por MDR encontramos que el único factor de riesgo para infecciones por MDR fue el uso de antimicrobianos en los 3 meses previos al evento infeccioso, con un OR de 9.7, IC95% (1.5-64.9), $p=0.019$. el resto de los factores de riesgo no fueron estadísticamente significativos.

Tabla No. 3 Factores de riesgo presentes al momento de la infección en los pacientes con bacteriemia por Gram negativos del grupo ESKAPE-*E. coli*

	No MDR n= 48 (%)	MDR n= 31 (%)	<i>p</i>
Presencia de dispositivos invasivos	39(81.25)	26(83.87)	0.76
CVC	37(77.08)	25(80.65)	0.707
Sonda urinaria	16(33.3)	9(29.03)	0.688
Sonda pleural	4(8.33)	1(3.23)	0.363
Sonda endotraqueal	17(35.42)	9(29.03)	0.581
Cirugía previa	23(47.92)	23(74.19)	0.021
Tipo de cirugía			0.036
Limpia	16(33.33)	10(32.26)	
Limpia contaminada	5(10.42)	9(29.03)	
Contaminada	1(2.08)	3(9.68)	

Tipo de ventilación			0.79
Invasiva	16(33.33)	9(29.03)	
No invasiva	15(31.25)	12(38.71)	
Sin apoyo ventilatorio	17(35.42)	10(32.26)	
NPT	18 (37.5)	16 (51.61)	0.216
Uso previo de antimicrobianos (últimos 3 meses)	29 (60.42)	24 (77.42)	0.116
Ingreso previo a UTIP (últimos 3 meses)	12 (25)	5 (16.13)	0.349

En cuanto a la evolución de los casos, se observó que los pacientes con infecciones por MDR requirieron de más días de estancia hospitalaria, con una mediana de 32 días y un rango IQ de 16-61 días.

La mayoría de los pacientes con bacteriemias por microorganismos No MDR presentaron sepsis con 47 (97.9%) al igual que los pacientes con infección por bacterias MDR, 28 (90.32%) de los casos. No hubo diferencia significativa respecto a la mortalidad en ambos grupos. En la Tabla 4 se describe la evolución y la gravedad clínica y en la Tabla 5 se describe el desenlace a los 7, 14 y 30 días de seguimiento.

Tabla No 4: Evolución y gravedad clínica de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos del grupo ESKAPE-*E. coli*.

	No MDR n= 48 (%)	MDR n= 31 (%)	<i>p</i>
Días de estancia intrahospitalaria	17(IQ 14-46.6)	32(IQ 16-61)	0.164
Necesidad de UTIP	15(31.25)	10(32.26)	0.925
Cirugía para resolver el proceso	4(8.33)	5(16.13)	0.287
PSOFA al diagnóstico	0 (IQ 0-7.5)	0 (IQ 0-2)	0.258
PSOFA al tercer día	0 (IQ 0-6.5)	0 (IQ 0)	0.114
Gravedad			
Choque séptico	15 (31.25)	6 (19.35)	0.243
Sepsis	47 (97.92)	28 (90.32)	0.271

Falla multiorgánica	5 (10.42)	2 (6.45)	0.545
Muerte en el hospital	8 (16.67)	5 (16.13)	0.950

Tabla No. 5: Desenlace clínico a los 7, 14 y 30 días de la detección del cuadro infeccioso en los pacientes con bacteriemias por Gram negativos.

	No MDR n= 48 (%)			MDR n= 31 (%)		
	Dia 7 <i>p</i> 0.901	Dia 14 <i>p</i> 0.604	Dia 30 <i>p</i> 0.476	Dia 7 <i>p</i> 0.901	Dia 14 <i>p</i> 0.604	Dia 30 <i>p</i> 0.476
Egreso	3 (6.25)	12 (25)	12 (25)	2 (6.45)	4 (12.9)	9 (29.03)
Permanece hospitalizado	43 (89.58)	30 (62.5)	16 (33.3)	27 (87.10)	23 (74.19)	12(38.71)
muerte	2 (4.17)	1 (2.08)	2 (4.17)	2 (6.45)	1 (3.23)	3 (9.68)

BACTERIEMIAS GRAM POSITIVOS

También se analizaron los casos de bacteriemias por cocos Gram positivos, con un total de 25 casos reportados. De éstos, el 48% (12) correspondieron al sexo femenino con una edad de 108 meses (IQ 25-150).

En los pacientes con infecciones por cocos Gram positivos no encontramos diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad, siendo la edad de los pacientes No MDR de 108 meses con un rango IQ de (60-180) meses. En el grupo de bacteriemias por MDR, la edad fue de 58 meses con rango IQ de (4-150) meses. Llama la atención, que el promedio de edad para las bacteriemias por Gram positivos fue mayor a la reportada en el grupo de bacteriemias por Gram negativos. El diagnóstico de base más frecuentemente observado fue el de patologías renales y notoriamente en su mayoría en el grupo de bacteriemias por No MDR con 8 (53.33%) casos. La comorbilidad más frecuente se asoció al estado de desnutrición reportado por los médicos al momento de su evaluación, sin mostrar diferencias entre ambos grupos de bacteriemias. El servicio hospitalario con el reporte de más casos de bacteriemia fue el servicio de pediatría con 9 (60%) casos en bacteriemias por No MDR. En la Tabla 6 se describen las características demográficas y características clínicas de los pacientes con bacteriemias por cocos Gram positivos.

Tabla No.6: Datos demográficos y características clínicas de los pacientes con bacteriemias por cocos Gram positivos.

	No MDR n=15 (%)	MDR n=10 (%)	<i>p</i>
Edad (meses)	108 (IQ 60-180)	58.5 (IQ 4-150)	0.2914
Recién nacidos	0	0	
Menores de 2 años	2 (13.33)	3 (30)	0.307
Sexo (femenino)	7 (46.67)	5 (50)	0.870
Servicio hospitalario			0.015
Cirugía	0	2(20)	
Neonatología	2(13.3)	0	
UTIP	1(6.67)	4(40)	

Pediatría	9(60)	1(10)	
Oncología	2(13.3)	0	
Terapia quirúrgica	0	2(20)	
Urgencias	1(6.67)	1(10)	
Diagnóstico de base			0.085
Renal	8 (53.33)	0	
Oncológico	3 (20)	1 (10)	
Cardiopatía congénita	1(6.67)	3(30)	
Gastrointestinal	1 (6.67)	2 (20)	
Prematurez	1(6.67)	0	
Patología respiratoria	0	1(10)	
Reumatológico	0	1(10)	
Neurológico	0	1(10)	
Comorbilidades			0.592
Cardiopatías	0	1(10)	
Renal	0	0	
respiratorias	1(6.67)	2(20)	
Oncológico	0	0	
Gastrointestinal	1(6.67)	0	
Otro inmunocompromiso	1(6.67)	0	
Otros	3(20)	3(30)	
Desnutrición	2(13.33)	2(20)	
Ninguna	6(40)	2(20)	

El 73.3% de los casos de bacteriemias por No MDR fue considerado nosocomial, y el 90% de los casos de bacteriemias por MDR. La mayoría de los casos fueron reportados como bacteriemias relacionadas a CVC, con 8 (53.3%) casos en el grupo de infecciones por No MDR y 5 (50%) casos en el grupo MDR. La bacteria más frecuentemente aislada fue *S. aureus*, sin diferencias significativas entre ambos grupos de bacteriemias.

El tratamiento empírico inicial fue adecuado en el 93.3% (14) de los casos de bacteriemias por microorganismos No MDR y en el 90% (9) de los casos en el grupo de infecciones por MDR. Llama la atención que el 73.3% de los casos reportó curación con el primer esquema en el grupo No MDR en comparación con el 30% de los casos reportó curación en el grupo

de MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto puede explicarse ya que el tratamiento de *S. aureus* oxacilina resistente debe incluir un glucopéptido, así como el tratamiento de *Enterococo spp* resistente a vancomicina debe incluir una oxazolidinona. Éstos antibióticos no suelen indicarse de primera instancia como tratamiento empírico en nuestra institución. En la Tabla 7 se describen el tipo de infección, aislamiento y tratamiento inicial de los pacientes con infecciones por cocos Gram positivos.

Tabla No. .7 Descripción de tipo de infección, aislamiento bacteriano y tratamiento inicial empleado en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por cocos Gram positivos

	No MDR n=15 (%)	MDR n=10 (%)	<i>p</i>
Infección nosocomial	11 (73.33)	9 (90)	
Sitio de hemocultivos			0.234
Hemocultivo central	4 (26.67)	5 (50)	
Hemocultivo periférico	11 (73.33)	5 (50)	
Sitio de origen de la bacteriemia			0.572
Bacteriemia relacionada a CVC	8 (53.33)	5 (50)	
Bacteriemia primaria	4 (26.67)	2 (20)	
Tracto respiratorio	1(6.67)	2(20)	
Tracto gastrointestinal	1(6.67)	0	
Piel y tejidos blandos	1(6.67)	0	
NC	0	1(10)	
Bacteria aislada			0.174
<i>S. aureus</i>	7 (46.67)	8 (80)	
<i>Enterococcus spp</i>	5 (33.3)	2 (20)	
<i>S. pneumoniae</i>	3 (20)	0	
Tratamiento empírico inicial adecuado	14(93.33)	9(90)	0.763
Número de esquemas utilizados			0.327
0	0	0	
1-2	9(60)	4(40)	
Más de 3	6(40)	6(60)	

Retraso en inicio antibiótico adecuado	4 (26.67)	1 (10)	0.587
Curación primer esquema	11 (73.33)	3 (30)	0.032

Dentro de los factores de riesgo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con antecedentes de uso de antibiótico previo, con $p=0.027$. Otros factores de riesgo que se encontraron estadísticamente significativos en el análisis bivariado fueron el uso de sonda urinaria, sonda pleural, y sonda endotraqueal, haber tenido una cirugía previa y el tipo de cirugía, el tipo de ventilación y el uso de NPT. Sin embargo, estos factores pierden su significancia en el análisis multivariado, siendo estadísticamente significativo sólo el uso de antibiótico en los últimos 3 meses con una OR de 12.8, IC95% (1.2-135) con una p de 0.034.

Tabla No. 8 Factores de riesgo presentes al momento de la infección en los pacientes con bacteriemia por Gram positivos.

	No MDR n=15 (%)	MDR n=10 (%)	p
Presencia de dispositivos invasivos	10(66.67)	9(90)	0.181
CVC	10 (66.67)	8 (80)	0.467
Sonda urinaria	1 (6.67)	6 (60)	0.004
Sonda pleural	0	3 (30)	0.024
Sonda endotraqueal	2 (13.33)	7 (70)	0.004
Cirugía previa	3 (20)	7 (70)	0.012
Tipo de cirugía			0.033
Limpia	2 (13.3)	6 (60)	
Limpia contaminada	1 (6.67)	0	
Contaminada	0	1 (10)	
Tipo de ventilación			0.005
Invasiva	2(13.33)	7(70)	
No invasiva	5(33.33)	3(30)	
Sin apoyo ventilatorio	8(53.33)	0	
NPT	2(13.33)	5(50)	0.045
Uso previo de antimicrobianos (últimos 3 meses)	7 (46.67)	9 (90)	0.027

Ingreso previo a UTIP (últimos 3 meses)	3	2 (13.33)	1 (10)	0.802
-----------------------------------------	---	-----------	--------	-------

Los días de estancia hospitalaria fueron más en el grupo de bacteriemias causadas por microorganismos MDR con una mediana de 50 días y un rango IQ (26-74) días. Esto fue significativamente mayor en comparación al grupo de pacientes con infecciones por agentes No MDR ($p= 0.0014$)

Respecto a la gravedad de los episodios de bacteriemia, los pacientes con infecciones por microorganismos MDR mostraron mayores puntuaciones de SOFA al momento del diagnóstico (10 (IQ 0-11) $p= 0.0354$) y al tercer día de evolución (9 IQ (0-11) $p= 0.0279$) en comparación con los pacientes con infecciones por agentes No MDR. El 100% (15) de los casos de bacteriemias No MDR presentó sepsis, al igual que el 90% (9) de los casos del grupo MDR. No hubo diferencia significativa en cuanto a mortalidad entre ambos grupos. En las Tablas 9 y 10 se describe la evolución y la gravedad clínica y en la Tabla 5 se describe el desenlace a los 7, 14 y 30 días de seguimiento.

Tabla No. 9: Evolución y gravedad clínica de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por cocos Gram positivos

	No MDR n=15 (%)	MDR n=10	<i>p</i>
Días de estancia intrahospitalaria	15 (IQ 10-20)	50 (IQ 26-74)	0.0014
Necesidad de UTIP	3 (20)	9 (90)	0.001
Cirugía para resolver el proceso	1 (6.67)	2 (20)	0.315
SOFA al diagnóstico	0	10 (IQ 0-11)	0.0354
SOFA al tercer día	0	9 IQ 0-11)	0.0279
Gravedad			
Choque séptico	3 (20)	8 (80)	0.003
Sepsis	15 (100)	9 (90)	0.211
Falla multiorgánica	0	2 (20)	0.071
Muerte en el hospital	2 (13.33)	3 (30)	0.454

Tabla No. 10: Desenlace clínico a los 7, 14 y 30 días de la detección del cuadro infeccioso en los pacientes con bacteriemias por cocos Gram positivos.

	No MDR n=15 (%)			MDR n=10 (%)		
	Dia 7	Dia 14	Dia 30	Dia 7	Dia 14	Dia 30
	<i>p</i> 0.229	<i>p</i> 0.077	<i>p</i> 0.09	<i>p</i> 0.229	<i>p</i> 0.077	<i>p</i> 0.090
Egreso	2 (13.33)	6 (40)	2 (20)	0	1 (10)	2 (20)
Permanece hospitalizado	13 (86.67)	7 (46.67)	5 (50)	10 (100)	7 (70)	5 (50)
Muerte	0	0	0	0	2 (20)	0

CONCLUSIONES

1. Las bacteriemias por Gram negativos fueron observadas en su mayoría en menores de 5 años.
2. Las bacteriemias causadas por bacilos MDR fueron observadas en su mayoría en el servicio de cirugía probablemente el uso indiscriminado de antibióticos en este servicio pueda contribuir a este fenómeno.
3. La población que se atiende en nuestro hospital tiene 1 o mas comorbilidades en la mayoría de los casos.
4. Los pacientes con neoplasias hematológicas y renales tienen mayor riesgo de presentar bacteriemias por Gram negativos y Gram positivos.
5. Las comorbilidades mas frecuentemente asociadas a cuadros de bacteriemia por Gram negativos y positivos son la enfermedad oncológica y la desnutrición.
6. Las bacteriemias por microorganismos del grupo ESKAPE-*E. coli* son de adquisición nosocomial en la mayoría de casos.
7. Las bacteriemias relacionadas a catéter se asociaron a una mayor proporción de infecciones por bacterias del grupo ESKAPE-*E. coli*.
8. El principal agente etiológico de las bacteriemias por Gram negativos MDR fue *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*.
9. El principal agente etiológico de las bacteriemias por Gram positivos MDR fue *Staphylococcus aureus*.
10. Los pacientes con bacteriemias por microorganismos No MDR requirieron 1 a 2 esquemas de tratamiento antibiótico.
11. El principal factor de riesgo para la adquisición de una bacteriemia por patógenos del grupo ESKAPE-*E. coli* fue el antecedente de uso de tratamiento antibiótico previo (últimos 3 meses).
12. Las bacteriemias por microorganismos MDR requirieron un mayor número de esquemas de tratamiento antibiótico que los No MDR.
13. Las bacteriemias por microorganismos MDR se asocian a hospitalizaciones prolongadas y más días de tratamiento antibiótico que los No MDR.
14. Con mayor frecuencia se retraso el uso del esquema antibiótico adecuado en los pacientes con bacteriemias por MDR reflejado en una menor proporción en la curación con el primer esquema.
15. Los factores de riesgo descritos como el uso de dispositivos invasivos, tipo de cirugía, uso de NPT, ingreso previo en UTIP, no fueron estadísticamente

significativo en el análisis multivariado de nuestra población. Sin embargo, se deba de seguir con la vigilancia estrecha del uso de los dispositivos invasivos, técnicas de cirugía segura para prevenir que se conviertan en factores potenciales para la adquisición de infecciones por MDR.

16. En cuanto a la gravedad, al omento del diagnostico los pacientes con infecciones por No MDR presentan un PSOFA mayor reflejado en una mayor proporción de paciente s con choque séptico, aunque no hubo diferencia en mortalidad.
17. En cuanto a desenlace, la mayoría de los pacientes permanece hospitalizado para el día 30 de seguimiento lo que se podría explicar por el tipo de pacientes que acuden a esta institución los cuales cuentan con mas de 1 comorbilidad asociada.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio, por estar basado en una cohorte histórica y revisión de expediente clínico de los pacientes y la creación de una base de datos, la principal limitante fue la calidad de los datos obtenidos, así como la falta de información general por contar con el expediente clínico incompleto y/o la disponibilidad del mismo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2017							2018						
	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Revisión de la literatura	X	X	X											
Redacción de protocolo				X	X	X								
Evaluación del protocolo por los Comités de Investigación y Ética							X							
Recolección de la información								X	X	X				
Recolección de la información											X	X		
Elaboración de base de datos													X	
Análisis de los datos del HIMFG													X	X
Entrega de tesis														X

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. WHO. Antimicrobial resistance: Global report on Surveillance. In: WHO Press. Switzerland; 2014.
2. Pan American Health Organization. PAHO Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance and Infection Prevention and Control. 2013.
3. Karlowksya,J., Hobana, D.; Hackel, M.; Lobb, S. & Sahmb, D.. (2017). Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013–2015. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2 1(3), 343–348.
4. Boucher, H.; Talbot, G.; Bradley, J. et al.. (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectiou Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48, 1-12.
5. Blot, S.; Vandewoude, k.; De Bacquer, D. & Colardyn, F.. (2002). Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients: Clinical Outcome and Length of Hospitalization . *Clinical Infectious Diseases*, 34, 1600-6.
6. Kang, C.; Kim, S.; Park, W.; et al.. (2005). Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49, No. 2, 760-766.
7. Rodríguez, E.; León-Garnica, G.; Petersen-Morfín, S.; Pérez-Gómez, H.; González-Díaz, E.; Morfín-Otero, R. (2014). *Biomédica. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013*, 34, 181-90.
8. Morfin-Otero, R.; Tinoco-Favila, J.; Sader, H. et al. (2012). Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005–2010. *BMC Research Notes*, 5, 1-5.
9. Arnoni, M.; Berezin, E. and Martino, M. (2007). Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infection Caused by Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli in Pediatrics. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 11(2), 267-271.
10. Pendleton, J; Gorman, S; Gilmore, B. (2013). Clinical relevance of ESKAPE pathogens. *Expert Reviews*, 11(3), 297-308.

11. Balázs, I; Kenesei, E & Tóth-Heyn, P. (Octubre, 2015). Factores que influyen en la resistencia antimicrobiana y el resultado de infecciones sanguíneas por Gram-negativas en niños. Springer, 1, 1-13.
12. Aydin, T; Gönül T; Gülsüm I. et al. (3 april 2016). Clinical and microbiological features of resistant gram-negative bloodstream infections in children. Elsevier, 10, 211-218.
13. Hilty M, Sendi P, Seiffert SN, Droz S, Perreten V, Hujer AM, et al. Characterisation of clinical features of Enterobacteriaceae bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(3):236—49.
14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-281
15. Llaca-Diaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-Gonzalez E. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2012;58(6):475-481
16. Morfin-Otero R, Noriega ER, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility trends among gram-positive and -negative clinical isolates collected between 2005 and 2012 in Mexico: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14:53.
17. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):948-954.
18. Patel SJ, Oliveira AP, Zhou JJ, et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2014;42(6):626-631
19. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, et al. Escherichia coli and Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(11)
20. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):354-360.

21. Gutierrez,B; Bonomo, R; Carmeli, Y. (February 2016). Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 1672-1680.
22. Rhodes, A; Evans, L; Alhazzani W; et al. (2016). Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico. Marzo 2017, de *Critical Care Medicine* Sitio web: <http://www.survivingsepsis.org>.
23. Villeneuve, A, Joyal, J. et al. (2016). Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria. *Annals of Intensive Care*, 6:40.
24. Goldstein, B., Giroir, B, & the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care*, 6, 1-8.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Iniciales _____ Registro _____ ID _____
Hospital _____ Fecha de nacimiento ____/____/____
Neonato <2 años
Peso al nacimiento _____ gr Edad gestacional _____ SDG Peso actual _____ gr
Fecha de reclutamiento ____/____/____ Sexo F M Talla: _____

Fecha de ingreso al hospital ____/____/____ Fecha de egreso del hospital ____/____/____
Hora de ingreso al Hospital _____
Diagnóstico de ingreso al hospital _____
Servicio _____ Cama _____

a. Co-morbilidades Sí No Número de co-morbilidades _____

1. a. Cardiopatías Malformación de corazón y grandes vasos
Cardiomiopatías Alteraciones de la conducción Arritmias
2. Respiratorias Malformaciones Congénitas pulmonares
Enfermedad pulmonar crónica Fibrosis quística
3. SNC (Neuromuscular) Malformaciones del cerebro y de la médula
espinal Retardo Mental Enfermedad degenerativa del SNC Parálisis Cerebral
Infantil Distrofia muscular y miopatías
4. Renal Malformaciones Congénitas Insuficiencia renal crónica
5. Hemato-inmunológica Anemia de células falciformes
Anemia hereditaria Inmunodeficiencia hereditaria
Inmunodeficiencia adquirida
6. Malformación congénita Anomalías cromosómicas Anomalías de huesos y
articulaciones Diafragma y pared abdominal Otras
malformaciones congénitas
7. Gastrointestinal Malformaciones Congénitas
Enfermedad hepática crónica y cirrosis Enfermedad Inflamatoria
Intestinal
8. Metabólica Metabolismo de aminoácidos
Metabolismo de carbohidratos Metabolismo de lípidos
Alteraciones por atesoramiento Otras alteraciones metabólicas
Malnutrición
9. Cáncer Tumor sólido Tumor hematológico
10. Reumatológicas Alteraciones sistémicas del tejido conectivo
Poliartropatías inflamatorias
11. Endocrinológico Diabetes mellitus Enfermedades tiroideas
Otras alteraciones de la regulación de la glucosa y de la secreción interna
del páncreas Enfermedades de otras glándulas endocrinas
12. Perinatal Alteraciones relacionados a prematuridad o bajo peso al nacimiento
13. Otras enfermedades/condiciones TCPH TOS

14. Inmunocompromiso
15. Desnutrición: leve Moderada Grave
16. Historia personal de alergia a fármacos, medicamentos y sustancias biológicas
VIH

b. Factores de riesgo al momento de la infección

Catéter venoso central Fecha de colocación de CVC

Sonda urinaria Fecha de colocación de sonda
urinaria

Sonda pleural Fecha colocación sonda pleural

Sonda endotraqueal Fecha de intubación

Cirugía previa Fecha

Tipo de cirugía Limpia Limpia contaminada Contaminada
Sucia

Nombre De la cirugía _____

NPT Fecha Fecha

Tipo de ventilación: Ventilación invasiva Ventilación no invasiva Si
apoyo ventilatorio Se desconoce

Antimicrobianos previos (últimos 3 meses). Si No

Antimicrobiano empleado	Fecha de inicio DD MM AAAA	Fecha de termino DD MM AAAA
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /

INGRESOS A UTIP PREVIOS (últimos 3 meses)

MOTIVO DE INGRESO	Fecha de ingreso DD/MM/AAAA	Fecha de egreso DD/MM/AAAA

c. Proceso infeccioso

D D M M A A A A

Fecha de inicio de síntomas de infección

Fecha del diagnóstico clínico

Diagnóstico infeccioso inicial _____

Diagnóstico Definitivo _____ Nosocomial: Si No

1. Bacteriemia relacionada a CV 2. Tracto respiratorio
 3. Tracto gastrointestinal 4. Tracto urogenital 5. Musculo-esquelético
 6. Piel y tejidos blandos 7. SNC/Meningitis 8. Otro _____
 9. Bacteriemia primaria

En caso de que sea una bacteriemia relacionada a CVC:

Se retiró el catéter: SI NO fecha de retiro del CVC:

Reporte de cultivo:

Sitio de cultivo	Tiempo de positividad	Folio	Fecha de toma	Hora de toma	Bacteria aislada	Fecha de reporte de aislamiento
			-- - -- -			
			-- - -- -			
			-- - -- -			

Concentración mínima inhibitoria

Anexar el resultado de Susceptibilidad in vitro

AM	SAM	BLEE	FEP	CAZ	CRO	CIP	ETP	GM	IMP

MEN	MXF	FT	TZP	TGC	TM	SXT	COLISTINA

Tratamiento utilizado

Fármaco	Dosis ponderal (mg/kg/día)	Dosis diaria (mg/día)	Fecha de inicio dd/mm/aaaa	Hora de inicio	Fecha de termino dd/mm/aaaa	de Tratamiento o adecuado*	Falla al tratamiento
			- -		- -		
			- -		- -		
			- -		- -		
			- -		- -		
			- -		- -		
			- -		- -		
			- -		- -		

*Si el fármaco prescrito fue adecuado con respecto a la sensibilidad in vitro y la dosis fue correcta

Número de esquemas de tratamiento utilizados _____

d. Soporte ventilatorio

Oxígeno suplementario Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación no invasiva Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación mecánica Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación de alta frecuencia Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

VARIABLES	pSOFA al Día 0	pSOFA al día 3	pSOFA al día 7	pSOFA al día 14	pSOFA al día 30
Función Respiratorio					
Coagulación/ Hematológica					
Función Hepática					
Función cardiovascular					
Función neurológica					
Función renal					
TOTAL					

Frecuencia cardiaca (max)					
Frecuencia respiratoria (max)					
T/A (mínima)					
TEMPERATURA (max/min)					

SI / NO

Taquicardia					
Polipnea					
Hipotensión					
Fiebre					
Aminas					

e. Desenlaces clínicos

Fecha de mejoría: _____

Fecha de curación: _____

Cirugía para resolver el proceso infeccioso SI NO Número de cirugías

Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos SI NO

Fecha de ingreso a UCI __/__/____ Fecha de egreso de UCI __/__/____

Muerte en el hospital: SI NO Fecha de la muerte __/__/____

Desenlace clínico al día 7: Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Desenlace clínico al día 14 Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Desenlace clínico al día 30 Egreso Permanece hospitalizado

Muerte Desconocido

Curación de la infección 1er esquema: NO

Gravedad:

Choque: SI NO Sepsis: SI NO FOM: SI NO

Complicaciones:

