



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

**“CARACTERIZACIÓN DE LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA QUE
DESARROLLA INFECCIONES POR
BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR/A. ARGELIA MARCOS PRIETO

TUTORES:

**Dr. Maribelle Hernández Hernández
Dr. Adrián Chávez López**



CIUDAD DE MÉXICO 2025



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).

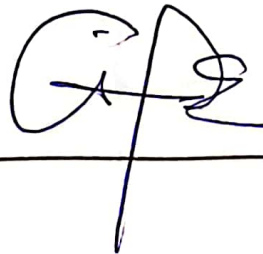
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutores de tesis

Dr. Maribelle Hernández Hernández

Médico adscrito de Departamento de Unidad de Terapia Intensiva

Dr. Adrián Chávez López

Director General del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Agradecimientos

Agradezco de la forma más honesta y sincera a mi principal tutora la Dra Maribelle Hernández por aceptar ser participe de este proyecto de vida, por su amabilidad, dedicación, paciencia, su enseñamiento y profesionalismo, su compromiso cómo tutora y profesora, agradezco la comprensión y empatía brindada.

Agradezco al Director Adrián Chávez López por aceptar ser parte de este proyecto, por su enseñanza y liderazgo.

A mi madre por el apoyo y amor incondicional, la comprensión y empatía. A mi padre por inculcarme el esfuerzo y dedicación del día a día, por su actitud ante la vida. Gracias a ellos que me inspiran día con día

A mi novio Rafael del Monte por acompañarme en este arduo proceso, por la comprensión, la inspiración, motivación a ser fuerte día a día su amor y cariño.

Agradezco a mis amigos que me motivan y refortalecen con palabras para dar lo mejor de mi.

Agradezco al equipo de laboratorio en especial al químico Parra por facilitarme la información empleada para este trabajo, la amabilidad y disponibilidad de todo el equipo de bacteriología que con él laboran por su dedicación laboral y apoyo

Agradezco a todos los que se encargan de llevar a cabo registros de datos ya que sin eso, no tendríamos esta valiosa información.

Agradezco a la UNAM, en especial la Facultad De Medicina por ser mi casa desde siempre y hacerme sentir orgullosa por la visión académica.

Índice

1. Antecedentes	3
2. Marco teórico	5
2.1 Definición	5
2.2 Factores de riesgo	6
2.3 Grados de prioridad.....	6
2.4 Epidemiología	8
2.5 Resistencia antimicrobiana	9
2.6 Mecanismos de resistencia antibiótica	12
2.7 Tratamiento	18
2.8 Prevención	21
3. Planteamiento del problema	23
4. Pregunta de investigación	23
5. Justificación	24
6. Objetivos (General y específicos)	25
7. Métodos (diseño y procedimientos con detalle)	30
8. Plan de análisis estadístico	26
9. Descripción de variables (definición conceptual, operacional, tipo de variable, escala de medición).....	26
10. Resultados del estudio	30
11. Discusión	37
12. Conclusión	39
13. Cronograma de actividades.....	40
14. Limitación del estudio	40
15. Referencias bibliográficas	41

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud considera que las bacterias resistentes a múltiples medicamentos son un problema global debido a su rápida propagación y su complejidad en su tratamiento. También están relacionados con un alto índice de morbilidad, mortalidad y costos económicos.

Para mejorar la calidad de la prescripción de antibióticos, el médico, farmacéutico, enfermero y otros profesionales de la salud deben trabajar juntos para evitar prescripciones innecesarias y la selección inadecuada de tratamiento, sin ninguna intervención para el año 2029 habrá mayor número de muertes ocasionadas por bacterias multirresistentes que el cáncer. ⁽¹⁾

La resistencia a los antimicrobianos está aumentando rápidamente en regiones con mala higiene y uso incontrolado de antimicrobianos

Es crucial identificar a las bacterias resistentes a los antimicrobianos en pacientes y poblaciones sanas.

La aparición de bacterias MDR plantea una tarea difícil para los médicos, que tienen opciones terapéuticas limitadas. Los pacientes con cáncer críticamente enfermos admitidos en la UCI tienen un riesgo importante de sufrir una MDR-HAI bacteriana que tendrá un impacto adverso en la mortalidad.

Los datos más extensos sobre la incidencia y los resultados asociados con las infecciones asociadas a la atención médica provienen de entornos hospitalarios de cuidados intensivos.

Se calcula que cada año se producen unas 700.000 infecciones relacionadas con la atención sanitaria en los hospitales de Estados Unidos, una cifra enorme pero una reducción significativa del 4% al 3,2% de los pacientes. ²

Además de un mayor riesgo de muerte, los pacientes que desarrollan infecciones relacionadas con la atención médica sufren una serie de otros resultados adversos, que incluyen estadías hospitalarias prolongadas, intervenciones médicas adicionales y tratamientos con antibióticos, malestar y pérdida de funciones e ingresos. Estas estadísticas son particularmente preocupantes cuando se consideran sabiendo que muchas de estas infecciones se pueden prevenir. De hecho, una revisión sistemática encontró que entre 55 y 70% de cuatro de los tipos más comunes de infecciones asociadas a la atención médica se pueden prevenir mediante el uso de estrategias preventivas actualmente disponibles y basadas en evidencia. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de infecciones

asociadas a la atención sanitaria y, en muchos casos, estas infecciones son de naturaleza multifactorial. Estos factores pueden estar relacionados con el patógeno, el huésped, las intervenciones de atención médica específicas que recibe un paciente, el entorno en el que se recibe la atención médica y los métodos mediante los cuales se implementan estas intervenciones. Las estrategias de prevención de infecciones asociadas a la atención sanitaria se centran en eliminar, reducir o modificar uno o más de estos factores de riesgo.¹

Se han documentado varios aspectos del uso incorrecto de antimicrobianos y RAM en México. Dentro de estos se encuentra una prescripción insuficiente de antibióticos, especialmente para infecciones autolimitadas que son causadas por virus generando infecciones respiratorias. Sin embargo, faltan muchos estudios que permitan caracterizar el impacto de la RAM en el impacto económico y la mortalidad; por lo tanto, es crucial recopilar estos datos.^{3 y 4}

En México, se han implementado varias iniciativas para abordar esta compleja situación. Varios hospitales y laboratorios se han unido a redes de monitoreo de la resistencia, como Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación. En el campo de la salud humana, se han hecho progresos en la creación e implementación de guías de práctica clínica y Comités de Farmacia y Terapéutica en los Hospitales (COFAT), iniciativas que ayudan a garantizar el uso adecuado de antibióticos. Un paso importante fue la regulación de la venta de antibióticos solo con receta médica en las farmacias.

Es relevante poder establecer la epidemiología en nuestra unidad de atención y valorar los organismos mayormente aislados así como sus perfiles de susceptibilidad e impacto en la parte clínica que favorecen este tipo de infecciones en nuestra población pediátrica, esto con la finalidad de permitirnos optimizar estrategias de prevención así como de abordaje y tratamiento de manera óptima.¹

Marco teórico

2.1 Definición.

Se define como resistencia antimicrobiana a la capacidad que tienen los microorganismos para resistir los efectos de antibióticos que tendrían que funcionar. Al persistir dentro del organismo sea humano o animal, aumenta el riesgo de diseminar los patógenos y desarrollar enfermedades infecciosas difíciles de tratar.

Esto significa que se necesitarán más pruebas y medicamentos más costosos, trayendo como consecuencia incremento en gastos médicos, discapacidad y muerte en todo el mundo.⁽¹⁻²⁾

Los mecanismos resistentes tienen la capacidad de compartir material genético que otorga resistencia a diferentes especies de manera horizontal.

En los países en desarrollo, la mayoría de las infecciones por *Klebsiella spp* reportadas en hospitales son resistentes a la ampicilina, a pesar de haber sido desarrollada hace solo cincuenta años. Aunque la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno de la biología de los microorganismos,

El uso inadecuado de antibióticos puede ser el tratamiento de infecciones virales (como el resfriado) o la promoción del crecimiento de animales..⁵

En algunas unidades médicas sobre todo de centros de tercer nivel de atención, es indispensable la supervisión de un especialista en este caso infectología, siendo esta institución un ejemplo de ello.

Las medidas necesarias para frenar el proceso RAM no deben enfocarse solo en el microorganismo. sino al huésped y su entorno. Para evitar mayor resistencia antibiótica ocasionado por el resultado de una presión evolutiva y hasta ahora difícil de predecir entre muchas otras cosas que están descritas en libros y otras que espero demostrar o al menos contribuir a su prevención mediante la difusión.

Las medidas deben ser dirigidas a la salud humana y animal, los microorganismos pueden desarrollarse en distintos entornos.⁶

Un ejemplo sobre cómo se disemina la resistencia a antibióticos. Los animales reciben antibióticos que causan resistencia en sus bacterias, éstas permanecen en la carne de animales y pueden infectar seres humanos, fertilizantes o agua con heces animales y bacterias resistentes son usadas en cultivos, las bacterias resistentes en las heces animales pueden permanecer en cultivos y ser consumidas por seres humanos. Jorge toma antibióticos y desarrolla Bacterias resistentes en su

sistema digestivo, Jorge se queda en casa y en su comunidad. Propaga la bacteria resistente, recibe atención en un hospital o clínica por lo que los gérmenes resistentes se propagan directa o indirectamente a otros pacientes, las bacterias resistentes se propagan a otros pacientes dentro de la institución de salud.

La Organización Mundial de la Salud ha destacado el impacto de la RAM en la salud pública de la siguiente forma:

- La eficacia de la prevención y el tratamiento de una creciente cantidad de infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos está amenazada por la resistencia a los antimicrobianos (RAM).
- Todos los niveles del gobierno deben actuar ya que la RAM amenaza cada vez más la salud pública mundial.
- Dado que la RAM amenaza cada vez más la salud pública global, todos los niveles del gobierno deben tomar medidas.ellos.³

2.2 Factores de riesgo

Factores relacionados con patógenos

Los factores relacionados con patógenos que contribuyen a la capacidad de un organismo para causar infección incluyen el reservorio normal del organismo, el modo de transmisión (p. ej., transmisión por contacto directo o indirecto, gotitas respiratorias, partículas en el aire), la capacidad de sobrevivir en objetos y superficies inanimados, capacidad de producir biopelículas, factores de virulencia y resistencia a agentes antimicrobianos o desinfectantes.

Factores relacionados Con el huésped

Los factores específicos del huésped que se asocian con un mayor riesgo inherente de uno o más tipos de infección, independientemente de si reciben atención médica, incluyen la edad (los adultos mayores tienen un mayor riesgo de infección debido a la senescencia del sistema inmunológico), obesidad, tabaquismo, gravedad de la enfermedad y ciertas condiciones comórbidas (p. ej., quemaduras, enfermedad hepática terminal o enfermedad renal, diabetes mal controlada, algunos cánceres, congénitos o inmunodeficiencia adquirida. ²

2.3 Grados de prioridad

Para asignar el grado de prioridad la OMS toma en cuenta ciertos criterios entre los que se encuentran la frecuencia con que presentan resistencia antimicrobiana, grado de letalidad, si el tratamiento requiere o no de hospitalización prolongada,

facilidad de propagación, si pueden ser o no prevenibles, opciones terapéuticas disponibles, y si se están desarrollando o investigando nuevos antibióticos.

Las bacterias multirresistentes están en la lista de prioridad crítica porque son peligrosas en hospitales, hogares de cuidado crónico o donde se requieren dispositivos invasivos como catéteres intravenosos o ventiladores.

En los niveles de alta y media prioridad, las bacterias con alta farmacorresistente están aumentando. Estas están frecuentemente relacionadas con enfermedades que surgieron en la comunidad o con intoxicaciones alimentarias causadas por Salmonella.

Prioridad 1: Crítica

- Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos: es uno de los seis microorganismos gram-negativos multirresistentes más importantes del mundo. causa infecciones en los pulmones, en la sangre y después de una intervención quirúrgica, principalmente en los hospitales. Puede causar brotes en los hospitales.
- Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos: Puede desarrollar resistencia a todos los antibióticos, incluso a los más nuevos. Las infecciones en la sangre, los pulmones, las vías urinarias y las heridas quirúrgicas son las principales causas. con un alto índice de mortalidad.
- Enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de β -lactamasas de espectro extendido BLEEs: En Latinoamérica, estos microorganismos se encuentran con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos. La resistencia y las combinaciones de diversas enzimas emergentes ya se han descubierto, lo que limita las opciones de tratamiento., a pesar de los nuevos medicamentos disponibles para su manejo. Se relacionan con un alto índice de mortalidad.²

Prioridad 2: Elevada

- Enterococcus faecium resistente a Vancomicina. Es responsable de infecciones como endocarditis, infecciones urinarias, peritonitis terciaria e infecciones intraabdominales. Puede provocar brotes en los hospitales.
- Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y con sensibilidad disminuida a la vancomicina: Se correlaciona con endocarditis, osteomielitis, neumonías que se adquieren en el hospital y en la comunidad. Puede causar

infecciones refractarias al tratamiento de alta mortalidad a pesar de las opciones terapéuticas disponibles.

- *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina: Se asocia a, ulcera gástrica, gastritis crónica, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT
- *Campylobacter spp* resistente a fluoroquinolonas: Puede provocar infecciones gastrointestinales invasivas. Aparte de la creciente resistencia a los antibióticos, su diagnóstico resulta complicado debido a que requiere condiciones particulares para su cultivo.
- *Salmonella spp* resistente a fluoroquinolonas: Están relacionadas con ciertos animales utilizados como mascota (p.ej. tortugas) y alimentos contaminados. En Latinoamérica, se observa un aumento en la resistencia a las Salmonellas no tifoideas.
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas: Es la causa de la gonorrea, una de las cuatro infecciones más comunes de transmisión sexual en el mundo. Los casos de resistencia a Ceftriaxona en Europa y Asia Pacífico indican un aumento en la resistencia de este microorganismo. ²

El análisis de mortalidad hospitalaria es uno de los indicadores de calidad asistencial más frecuentemente utilizados.. ³

2.4 Epidemiología

Se estima que 700,000 personas fallecen al año por infecciones provocadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial y, Si no se encuentran medidas proactivas para detener el aumento de las infecciones resistentes a los antibióticos, se estima que para el año 2050, 10 millones de vidas al año..³

Hospital Infantil De México Federico Gómez

Se están estableciendo programas de comunicación educativo basado en evidencia científica, a través de seminarios, talleres y cursos pláticas para concientizar a todo el personal de salud.

Unidad de cuidados intensivos

En los hospitales, el uso de antimicrobianos de amplio espectro ejerce una gran presión antibiótica selectiva, por lo que no es una sorpresa la aparición de patógenos multirresistentes. Además, la cría intensiva de animales para consumo humano y la mayor demanda de alimentos han llevado a la utilización de estos fármacos en veterinaria y en la industria de producción de alimentos.

Nos encontramos en una época preantibiótica en la que las infecciones bacterianas no tienen tratamiento disponible o las alternativas son inadecuadas (como los antibióticos antiguos en desuso debido a su alta toxicidad, como las polimixinas). Sin embargo, estos casos son cada vez más comunes.⁶

Debido al alto número de pacientes y al uso de equipo médico que requiere una limpieza constante para el cuidado del paciente, los hospitales se convierten en un reservorio de posibles patógenos. Este tipo de infección está relacionada con un mayor tiempo en la UCI, una mayor tasa de mortalidad y mayores costos hospitalarios. El medio ambiente juega un papel vital en la transición de patógenos asociados al hospital y, por lo tanto, en la patogénesis de la infección asociada al hospital. La infección desarrollada en la UCI proviene principalmente de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR).

Esta bacteria puede sobrevivir durante horas o días y, en algunos casos, incluso meses, incluido el ambiente seco. Las bacterias que sobreviven en las superficies pueden contaminar los dispositivos médicos a través de las manos del personal.⁸ Los patógenos existentes en el ambiente pueden infectar a los pacientes. La transmisión de patógenos del ambiente a los pacientes ocurre a través del contacto directo e indirecto con superficies contaminadas. Los patógenos se transmiten al tocar a los pacientes. Por lo tanto, la calidad de la higiene del ambiente es fundamental. Además, es crucial evaluar la limpieza para prevenir los patógenos asociados al hospital y controlar las enfermedades asociadas al hospital. No es suficiente que el ambiente esté limpio visualmente. Un ambiente higienizado microbiológicamente es esencial. La mejora de las técnicas de limpieza hospitalaria existentes puede dar como resultado una disminución del desarrollo de patógenos asociados al hospital y, por lo tanto, una disminución de las infecciones asociadas al hospital.^(6 y 8)

2.5 Resistencia antimicrobiana

Un paso necesario en este proceso es llegar a un acuerdo sobre cuáles son las diversas categorías de resistencia que un microorganismo puede transmitir. Sin una definición consensuada, se han descrito tres categorías generales: multirresistencia (MDR, del inglés multirresistencia de medicamentos), resistencia extendida (XDR, del inglés extensively drug-resistance) y panresistencia (PDR).

Con el apoyo de la OPS, la ReLAVRA fue establecida en 1996 con el objetivo de obtener datos microbiológicos confiables, oportunos y reproducibles para mejorar la atención del paciente y fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos mediante programas de garantía de calidad sostenibles.

- Criterios de inclusión y de exclusión

Para llegar a un consenso, se consultó un documento de la OMS que lista las bacterias prioritarias resistentes a los antibióticos. Este documento incluye las 12 familias de bacterias patógenas multirresistentes que son más perjudiciales para la salud humana, incluidas las resistentes a antibióticos carbapenémicos *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.⁴

Se seleccionaron tres microorganismos gramnegativos que tienen un gran impacto en el ambiente hospitalario: *Klebsiellapneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacterspp.* como propuesta piloto (Fig. 1)

Los siguientes fueron los criterios utilizados para incluir y excluir: 1) los antibióticos a utilizar (su disponibilidad en los países de la Región, su relevancia para el tratamiento y los puntos de corte para cada uno de ellos) y 2) las pruebas de sensibilidad recomendadas (aprobadas por las guías internacionales vigentes).

Lista de antibióticos

Se incluirán grupos de antibióticos en los que es accesible realizar pruebas en laboratorios clínicos para su monitorización siendo estos los fenotipos de resistencia y en el que sea accesible el tratamiento.

. No obstante, esta lista debería cumplir con los aprobados en cada nación, según el vademécum nacional. Los países deberían incluir nuevos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas en su lista de antibióticos a ser probados por los laboratorios locales, por ejemplo.

Para mayor comprensión ciertos antibióticos se agrupan en una misma familia de acuerdo a que sus mecanismos de resistencia son específicos. (cuadro 1).

Los antibióticos debe tener lineamientos establecidos por alguna de las guías internacionales vigentes: el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), el Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) o los definidos por el Laboratorio de Referencia Regional..

Definiciones propuestas

Este documento presenta definiciones de fenotipo de resistencia y una lista de antibióticos para uso en salud pública y epidemiológicoEl cuadro 1 muestra los listados finales de antibióticos aprobados por los representantes de ReLAVRA para cada patógeno presente en este estudio. Cuadro 1.

Definición	Grupos de antibióticos
<i>Klebsiellapneumoniae</i> MDR: resistente a 3 de los 12 grupos de antibióticos XDR: resistente a 10 u 11 de los 12 grupos de antibióticos Gentamicina PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	○ Amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam ○ Piperacilina, tazobactam ○ Ceftazidima o cefotaxima/ceftriaxona o cefepima ○ Imipenem o meropenem ○ Aztreonam ○ Gentamicina ○ Amikacina ○ Ciprofloxacino ○ Trimetoprima-sulfametoxazol ○ Fosfomicina ○ Tigeciclina ○ Colistina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR: resistente a 3 de los 10 grupos de antibióticos XDR: resistente a 8 o 9 de los 10 grupos de antibióticos PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	○ Piperacilina, tazobactam ○ Ceftazidima ○ Cefepima ○ Aztreonam ○ Imipenem Meropenem ○ Gentamicina ○ Amikacina ○ Ciprofloxacino o levofloxacino ○ Colistina
<i>Acinetobacterspp.</i> MDR: resistente a 3 de los 11 grupos de antibióticos Imipenem o meropenem XDR: resistente a 9 o 10 de los 11 grupos de antibióticos Gentamicina PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	○ Ampicilina-sulbactam ○ Piperacilina, tazobactam ○ Amikacina ○ Ciprofloxacino ○ Trimetoprima-sulfametoxazol ○ Minociclina ○ Tigeciclina ○ Colistina ○ Ceftazidima o cefepima

Nota: MDR, multirresistencia (del inglés multi-drugresistance); XDR, resistencia extendida (del inglés extensivelydrugresistance); PDR, panresistencia (del inglés pandrug-resistance). Fuente: las definiciones y los antibióticos mencionados en el cuadro son el producto del consenso entre los países participantes de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (ReLAVRA).

Debido al análisis adicional de los datos de "resistencia intermedia", se acordó utilizar la definición de la categoría "resistente" (R) en lugar de "no sensible" (la categoría "intermedia" [I] más R) para evitar que los laboratorios clínicos confundan las definiciones de MDR, XDR y PDR. Esto significa que solo se incluirán para su categorización los antibióticos a los que los patógenos analizados sean resistentes según el punto de corte.

Las siguientes definiciones de fenotipo de resistencia se encontraron para los tres patógenos mencionados en este documento:

MDR: el aislamiento bacteriano es resistente a al menos tres de los grupos de antibióticos enumerados en el cuadro 1.

XDR: excepto uno o dos grupos de antibióticos, el aislamiento bacteriano es resistente a todos.

PDR: el aislamiento bacteriano es resistente a todos los antibióticos incluidos en el cuadro 1.

Para que un aislamiento sea considerado PDR, todos los antibióticos de la lista, adaptados al vademécum local, deben haber sido probados con métodos de referencia. De lo contrario, se considerará MDR, XDR o potencial PDR hasta que se pruebe todos los antibióticos de la lista o se evalúe con la metodología adecuada, ya sea por un laboratorio clínico o por un laboratorio de referencia nacional o regional.

2.6 Mecanismos de resistencia antibiótica

A lo largo del tiempo, los organismos en presencia de antibióticos han desarrollado mecanismos necesarios para convertir al antibiótico en ineficaz. El desarrollo de resistencia a antibióticos, en particular, se deriva de los fármacos dirigidos únicamente a moléculas bacterianas específicas. Debido a que el fármaco es tan específico, cualquier mutación en estas moléculas interferirá con o anulará su efecto destructivo, lo que da lugar a resistencia al antibiótico. De hecho, varios mecanismos diferentes pueden actuar conjuntamente para dar resistencia a un único agente antimicrobiano.

Los cuatro principales mecanismos por los cuales los microorganismos muestran resistencia a los antibióticos son los siguientes:

1. Inactivación o modificación del antibiótico.

2. Un cambio en el sitio objetivo del antibiótico que disminuye su capacidad para unirse.
3. Modificación de vías metabólicas para eludir el efecto antibiótico.
4. Acumulación intracelular reducida del antibiótico por el descenso de la permeabilidad y/o el aumento del eflujo activo del antibiótico.⁹

El desarrollo de resistencia es inevitable tras la introducción de un nuevo antibiótico. Estos mecanismos pueden ocurrir como un único mecanismo o en combinación dentro de varias bacterias. Tabla 2

MODO DE RESISTENCIA	ANTIBIÓTICOS
Producción de enzimas	Aminoglucósidos Anfenicoles Antifolatos β -lactámicos Glucopéptidos Rifamicinas
Modificación del lugar objetivo	Aminoglucósidos β -lactámicos Fluoroquinolonas Glucopéptidos Macrólidos Rifamicinas Tetraciclinas Linezolid
Cambios estructurales en la pared celular, canales proteicos o transportadores	Resistentes a glucopéptidos Fluoroquinolonas
Bombas de eflujo Desarrollo de vías y objetivos alternativos	Aminoglucósidos β -lactámicos Macrólidos Quinolonas Tetraciclinas Sulfonamidas Trimetoprima

Nota: Tabla 2 Mecanismos de la resistencia antibiótica

Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas

La OMS Salud ha publicado una lista de bacterias que requieren nuevos antimicrobianos con urgencia, en la que se destaca la importancia de los Enterobacterales resistentes a carbapenémicos o que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), así como de los no fermentadores (*Pseudomonas*

aeruginosa y *Acinetobacter baumannii*) resistentes a carbapenémicos. Además, es común que estos microorganismos desarrollen resistencia a otros grupos o familias de antimicrobianos que se utilizan en la práctica clínica.⁵

Enterobacterias

Resistencia a betalactámicos

La producción de betalactamasas, enzimas que detienen la actividad antibacteriana del anillo betalactámico, es el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en Enterobacterias. En términos clínicos, las enzimas que más afectan a las enterobacterias son las BLEE, las enzimas de clase C y las carbapenemasas.

Los inhibidores comunes incluyen ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam y nuevos inhibidores..⁹

Las betalactamasas de la clase molecular C incluyen enzimas AmpC codificadas por genes cromosómicos y variantes codificadas por plásmidos. Normalmente, el ácido clavulánico (ni tazobactam ni sulbactam) no los inhibe, pero sí lo hace avibactam. De forma cuantitativa el número de enzimas (capacidad de inducción de betalactámicos o estado de desrepresión enzimática) y la resistencia de cada compuesto a la hidrólisis enzimática determinan el nivel de resistencia del microorganismo a cada betalactámico.

Las betalactamasas de clase B, también conocidas como metalobetalactamasas, descomponen los carbapenémicos y otros materiales (penicilinas, cefalosporinas, pero no monobactámicos) mediante un mecanismo dependiente de Zn^{2+} . Los inhibidores actualmente disponibles no pueden inhibir estas enzimas. A pesar de que se pueden inhibir mediante el uso de EDTA (u otros quelantes), esto no es beneficioso desde una perspectiva terapéutica.¹⁰

Debido a que hidrolizan este compuesto con mayor eficacia in vitro que las enzimas de las clases A o C, las enzimas de clase D se conocen genéricamente como oxacilinasas. Las betalactamasas son un grupo estructuralmente heterogéneo que pueden comportarse como carbapenemasas, penicilinasas o betalactamasas de espectro extendido. El sulbactam, el tazobactam o el ácido clavulánico no pueden inhibirlos.

La resistencia a betalactámicos en Enterobacterias está relacionada con otros mecanismos además de la producción de betalactamasas. La pérdida o la alteración estructural de las porinas provocan un ligero aumento de la resistencia que, en ausencia de otros mecanismos, tendría un impacto clínico limitado. Sin embargo, la

pérdida o la alteración estructural de las porinas actúa en conjunto con otros mecanismos para aumentar la resistencia. Cuando las porinas distintas de *K. pneumoniae* se pierden en una misma cepa, el impacto es mayor. Muchos clones que producen BLEE o carbapenemasas carecen de porinas. Otras especies, como *Enterobacter spp.*, también pueden experimentar pérdida de porinas.

Una vez que penetran en la bacteria, las bombas de expulsión activa eliminan betalactámicos ayudan a aumentar la resistencia. Sin embargo, su función en el caso de los betalactámicos de mayor interés clínico es menos relevante que en el caso de otros antimicrobianos o en el caso de otros ¹¹

Las alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, por sus iniciales en inglés) no tienen mucho impacto en la resistencia de *Enterobacter* a betalactámicos, a diferencia de las bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que las mutaciones alteran la PBP-3.¹²

Resistencia a quinolonas

Muchos mecanismos están relacionados con la resistencia a quinolonas de *Enterobacteriales*. La resistencia causada por cambios en las topoisomerasas de tipo II (topoisomerasa II o ADN girasa y topoisomerasa IV) siempre ha sido un tema de atención. Las alteraciones en la región determinante de resistencia a quinolonas son la causa de estas situaciones. Las mutaciones en *gyrB* o *parE* no son tan significativas.

El aumento de la resistencia a quinolonas se debe a cambios en las porinas. Se ha demostrado que las modificaciones en el lipopolisacárido están relacionadas con la resistencia a estos compuestos. Las bombas de expulsión activa que pertenecen a la familia RND (resistencia-nodulación-división) son particularmente interesantes al contar con un sistema de tres proteínas formando su propia bomba. Las quinolonas son uno de los muchos compuestos eliminados por los sistemas RND.

Se han descubierto numerosas familias de proteínas Qnr codificadas por plásmidos que tienen la capacidad de resistir las quinolonas mediante un mecanismo conocido como topoisomerasas. Incluso se han encontrado genes cromosómicos intrínsecos de tipo Qnr en varias especies. Se han descubierto otros mecanismos de resistencia plasmídica después del descubrimiento de Qnr. Estos mecanismos están vinculados a la producción de acetilasa AAC(6')-Ib-cr, que tiene un impacto en quinolonas y aminoglucósidos, así como en la expresión de QepA (bomba de

expulsión activa). Aunque estos mecanismos plasmídicos producen niveles de resistencia muy bajos por sí mismos. ¹³

Resistencia a aminoglucósidos

Modificaciones en los enzimas de estos compuestos o de su diana son los dos mecanismos principales de resistencia a aminoglucósidos en Enterobacterales. Además, tenemos datos sobre trastornos de penetración bacteriana o eliminación activa por bombas de expulsión (AcrD).

Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos pertenecen a las tres principales familias de enzimas nucleotidil (adenil)-transferasas, fosfo-transferasas y acetil-transferasas, cada una de las cuales tiene muchas variaciones y transfieren las moléculas de aminoglucósidos a posiciones específicas como AMP, fosfato o acetil-coenzima A, respectivamente, eliminando su capacidad antibacteriana.

La resistencia a los aminoglucósidos puede ser causada por modificaciones en las proteínas del ribosoma. Los aminoglucósidos de interés clínico, como la tobramicina, la amikacina y la gentamicina, pertenecen a las dos grandes familias de metilasas.

Bacilos gramnegativos no fermentadores

Pseudomonas aeruginosa

Resistencia a betalactámicos

La cefalosporinasa cromosómica de tipo AmpC de *VP. aeruginosa* y su expresión constitutiva indican la resistencia natural de *P. aeruginosa* a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, algunas cefalosporinas de tercera generación y ertapenem. Las ureidopenicilinas (piperacilina, ticarcilina), algunas cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) y la cefalosporina de cuarta generación cefepima, no se afectan por la expresión basal de esta betalactamasa.

Penicilinas y cefalosporinas

La resistencia a las penicilinas y cefalosporinas puede originarse de la capacidad de la bacteria en generar mutaciones enzimáticas con su hiperproducción. El principal mecanismo de resistencia clínica in vivo a ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam es la hiperproducción junto con modificaciones estructurales de la cefalosporinasa cromosómica AmpC. ¹⁵

La resistencia a las cefalosporinas puede ser demostrada por *P. aeruginosa* a través de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) éstas se transmiten a través de plásmidos y/o integrones.¹⁶

Carbapenémicos

En *P. aeruginosa*, resistencia principalmente dada por mutaciones en cromosomas que alteran sus porinas, sobreexpresión de bombas de expulsión. La represión o inactivación de la porina OprD es el principal mecanismo de resistencia al imipenem.

A pesar de su uso de OprD, Meropenem utiliza otras vías de entrada, lo que le permite experimentar un aumento más gradual de la CMI con valores de 2-4 mg/l. La causa más común de resistencia clínica a meropenem es la hiperexpresión de la bomba MexAB-OprM junto con la inactivación de OprD.

La mayoría de las veces, los genes responsables de la codificación de estas metalobetalactamasas se encuentran en integrones, los cuales a menudo contienen genes adicionales que representan la resistencia a antibióticos no betalactámicos. Los tipos VIM e IMP, y en menor medida NDM, son las metalobetalactamasas más comunes y extendidas.

Resistencia a fluoroquinolonas

La hiperexpresión por mutaciones de las bombas de expulsión MexAB/XY/CD/EF y el ADN girasa en las topoisomerasas IV contribuyen a la resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas.

Los plásmidos suelen ser responsables de la resistencia de bajo nivel a las quinolonas y se asocia con enzimas modificadoras AAC(6')-Ib-cr.

Resistencia a aminoglucósidos

La modificación enzimática, los mecanismos de expulsión activa y la metilación del ARN16 son los tres mecanismos más comunes que contribuyen a la resistencia a aminoglucósidos.

Los plásmidos codifican con frecuencia los mecanismos de modificación enzimática. Los tres tipos de mecanismos de modificación enzimática son acetiltransferasas (AAC), adeniltransferasas (ANT) y fosforiltransferasas (APH). Estas enzimas no afectan a todos los aminoglucósidos de la misma manera.

Además, se han observado aumentos graduales en la CMI de los aminoglucósidos debido a mecanismos no enzimáticos relacionados con la mutación en sus lipopolisacáridos o proteínas externas de membrana.¹⁷

Resistencia a polimixinas

En la mayoría de los casos, la aparición de resistencia a colistina se debe a la alteración de su lipopolisacárido a través de mutaciones en los sistemas de dos componentes codificados por genes como *pmrAB*, *phoPQ* o *parRS*.¹⁹

Acinetobacterbaumannii

Resistencia a betalactámicos

- Cefalosporinas . *A. baumannii* posee una disminución en la sensibilidad por la producción que produce una cefalosporinasa de tipo AmpC no inducible y una oxacilinas confiriendo resistencia intrínseca a cefalosporinas de primera, de segunda y de tercera generación. La sobreexpresión de estos mecanismos de resistencia intrínseca puede conducir a la resistencia al resto de cefalosporinas de amplio espectro.¹⁸

Sin embargo, la adquisición de betalactamasas plasmídicas puede conducir a la resistencia a cefalosporinas. La resistencia de alto nivel al ceftazidima y cefepima se produce por este mecanismo.¹⁹

Resistencia a quinolonas

La resistencia a fluoroquinolonas es generalmente el resultado de mutaciones cromosómicas que afectan a las regiones que conduce secuencialmente a resistencia de alto nivel a ciprofloxacino y levofloxacino. Además, la resistencia también puede estar mediada por bombas de expulsión, como AdeABC y AdeM, que incrementan la CMI a niveles más bajos. En este caso, no solo las fluoroquinolonas sino también los aminoglucósidos y las tetraciclinas son afectados.

9 Y 20

2.7 Tratamiento

Las infecciones causadas por organismos gramnegativos en la UCI a veces son por organismos MR. Estos organismos incluyen Enterobacteriaceae MR (especies de *Klebsiella* productoras de BLEE y *Escherichiacoli* , especies de Enterobacter productoras de AmpC productor de β -lactamasa, *Citrobacterfreundii*, *Serratiamarcescens* y *Morganellamorganii* , y productores de carbapenemasa, la mayoría especies de *Klebsiella* y *E. coli* , pero también otras Enterobacteriaceae) y bacterias comunes MR gramnegativas no fermentadoras (*P. aeruginosa*, *Acinetobacterbaumannii*, y *S. maltophilia*). Las opciones terapéuticas para tratar estos organismos gramnegativos resistentes incluyen carbapenem, tigeciclina, ampicilina-sulbactam a dosis elevadas, colistina, fluoroquinolona, aminoglucósidos,

ceftarolina, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam y fosfomicina. Un resumen del tratamiento de elección, la dosis y los efectos secundarios frecuentes se ofrece en la tabla 3. ²

Tabla 3 Organismos gramnegativos resistentes y tratamiento

Antibióticos	Actividad contra las bacterias resistentes	Indicación según la localización	Efectos secundarios frecuentes
Carbapenémicos	MDR <i>Pseudomonas</i> spp. MR, BLEE	Todos los sitios	Náuseas, diarrea, cefalea, convulsiones
Dosis altas de ampicilina-sulbactam	Solo actividad contra <i>A. baumannii</i> MR	Todos los sitios	Flebitis/tromboflebitis, náuseas, vómitos, cefalea, anafilaxia-alergia a PNC
Colistina	Actividad contra bacterias multirresistentes: <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , ERC, KPC (no tiene actividad contra <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i>) (uso como tratamiento de combinación)	Todos los sitios como tratamiento de combinación	Nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular, neurotoxicidad
Fluoroquinolona	<i>Pseudomonas</i> spp. MR, ESBL	Todos los sitios	Náuseas, vómitos, mareo, neuropatía periférica, tendinopatía, prolongación del intervalo QT

Tigeciclina	Actividad contra organismos GN MR (no actividad contra <i>Proteus</i> spp. y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras cutáneas, infecciones intraabdominales complicadas y NAC. No indicada para el tratamiento de NAH o NAV	Náuseas, vómitos
Ceftarolina	Actividad contra organismos GN (no actividad contra <i>Pseudomonas</i> spp. o <i>Acinetobacter</i> spp. o anaerobios gramnegativos)	Infecciones de la piel y de estructuras cutáneas, NAC	Diarrea, náuseas, erupción cutánea
Aminoglucósidos	Actividad contra organismos MR: <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , ERC, KPC (no tiene actividad contra <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providentia</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i>) (uso como tratamiento de combinación)	Todos los sitios como terapia de combinación	Nefrotoxicidad, ototoxicidad
Fosfomicina (solo formulación oral en EE.UU., por lo tanto, uso mínimo en la UCI)	Actividad contra <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., y ERV. (No tiene actividad frente a <i>Acinetobacter</i> spp.)	ITU (MDR GN organismos GN MR o pacientes con múltiples alergias)	Náuseas, diarrea, cefalea, mareos, astenia, dispepsia

Ceftazidima-avibactam	<i>Enterobacteriaceae</i> , incluyendo cepas resistentes a ceftazidima (la actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> es variable debido a la presencia potencial de otros mecanismos de resistencia además de la producción de β -lactamasa). (La sinergia se observó para avibactam con ceftazidima en el complejo <i>Burkholderiacepacia</i>)	IIAC (uso en combinación con metronidazol), ITUC (incluyendo pielonefritis), uso para ERC o neumonía por KPC extraoficialmente	Náuseas, vómitos, mareos, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de alanina aminotransferasa, anafilaxia por cefalosporinas
Ceftolozan o-tazobactam	Actividad frente a organismos GN y algunas cepas de <i>Pseudomonas</i> spp. multirresistentes. (No tiene actividad frente a <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemasa.)	IIAC, ITUC, uso para neumonía por MDR <i>Pseudomonas</i> spp. MR extraoficialmente	Náuseas, vómitos, mareos, cefalea, diarrea, estreñimiento, insomnio, incremento de ALT/ AST, anafilaxia por cefalosporinas

Ertapenem: no actividad frente a *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp. ERC, *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenem; GN, gramnegativos; IIAC, infecciones intraabdominales complicadas; ITUC, infecciones del tracto urinario complicadas; KPC, *Klebsiella pneumoniae*; MR, multirresistentes; PCN, penicilina.

2.8 Prevención

Debido a que la aparición de nuevos antibióticos se está agotando, el uso de medidas preventivas es muy importante para prevalecer sobre los organismos MR.

Las medidas prácticas para ayudar a prevenir las infecciones por MR incluyen las siguientes:

- Medidas estrictas de control de la infección, que incluyen el lavado de manos: la forma más importante de prevenir la propagación de MR.
- Uso de ropa protectora.
- Cribado apropiado de infección en el paciente, que incluya frotis nasal y rectal.
- Uso cuidadoso de los antibióticos: el antibiograma puede formularse con base en la vigilancia rutinaria de los organismos locales y a los patrones de resistencia que

se producen dentro de cada UCI particular. A partir de este antibiograma, es posible una cobertura empírica, teniendo en cuenta los datos previos de los cultivos del paciente y los patrones de resistencia. Los antibióticos deberían ser revisados cada día para determinar si todavía son necesarios, si hay que modificarlos o si pueden interrumpirse en función de los datos del cultivo y el cuadro clínico.

- **Administración de antibióticos:** la vigilancia de las prescripciones de antibióticos por parte de los farmacéuticos de la UCI, especialistas en EI y microbiólogos puede prevenir los regímenes de dosificación inadecuados. Esta reducción de las prescripciones inapropiadas puede entonces dar lugar a la reducción del desarrollo de organismos MR. Esto también ayudará a asegurar la dosificación apropiada del antibiótico adecuado para evitar la infradosificación, porque esto también puede dar lugar al desarrollo de organismos MR.
- **Datos del cultivo:** cuando sea clínicamente factible, deberían enviarse cultivos suficientes para facilitar la identificación antes de la administración de antibióticos de forma empírica.

A medida que aumenta el número y la tasa de pacientes con inmunodeficiencia, los riesgos ambientales se vuelven más problemáticos y la evaluación de los entornos se vuelve más crítica. La estrategia de limpieza y desinfección de las superficies ambientales depende de la superficie a limpiar y puede variar desde una limpieza básica con agua y jabón hasta una desinfección de bajo nivel. Muchos estudios sugieren que es crucial cambiar los procedimientos de desinfección ambiental de acuerdo con las características del entorno para controlar las epidemias. Hoy en día, para limitar la transmisión de infecciones asociadas con la UCI y limitar la morbilidad y la mortalidad asociadas con estas infecciones, las estrategias para prevenir la transmisión de MDR han ganado importancia. En este sentido, la limpieza debe realizarse y evaluarse de la manera más eficiente para prevenir y controlar las infecciones en los entornos hospitalarios.¹¹

Vigilancia hospitalaria en México

Se han identificado algunas cosas que pueden mejorar la vigilancia en todas las instituciones. Los más importantes incluyen capacitar a personal médico y enfermería con la identificación del problema, estandarizar y mejorar la calidad en laboratorios para normalizar procedimientos y poder identificarlos, evaluando su sensibilidad a los antibióticos, Creación de sistemas de registro para personal médico y pacientes. Llevar a cabo un control de su compra y venta, reeducar al personal médico sobre su uso la implementación de un programa completo de monitoreo del uso y la resistencia a los antibióticos, Por último un organismo que

coordine todas las instancias involucradas, el comité de infecciones, el comité de uso de antibióticos, el laboratorio de microbiología diagnóstica.²³

Planteamiento del problema

Las bacterias multirresistentes constituyen un problema mundial por su rápida propagación y la dificultad de su tratamiento, asociándose con una elevada morbilidad, mortalidad y elevados costos económicos. La resistencia a los antimicrobianos está aumentando rápidamente en regiones con mala higiene y uso incontrolado de antibióticos. Los datos más extensos sobre la incidencia y resultados asociados a la atención médica provienen de entornos hospitalarios de cuidados intensivos. La aparición de bacterias multidrogaresistentes plantea una tarea difícil para los médicos que tienen opciones terapéuticas limitadas además de sufrir otros resultados adversos como estadías hospitalarias prolongadas, intervenciones médicas adicionales y tratamientos con antibióticos, malestar y pérdida de funciones con la importancia de que un gran porcentaje aproximadamente 55 % se pueden prevenir mediante el uso de estrategias preventivas. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez siendo un centro de referencia de tercer nivel de atención al identificar asociaciones entre bacterias multirresistentes de la unidad de cuidados intensivos y su impacto en la morbimortalidad y factores de riesgo es importante para ayudar a generar nuevas propuestas de prevención y tratamiento no sólo en dicha unidad sino para otras sedes hospitalarias en México y el mundo.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de la población pediátrica que desarrolla infecciones por bacterias multirresistentes en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. Justificación

Tradicionalmente, el análisis de mortalidad hospitalaria ha sido uno de los indicadores de calidad asistencial más usados; puede usarse como un valioso instrumento para la planificación y gestión de hospitales. La capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, algunas muy graves, y el aumento de la discapacidad y la muerte están siendo consideradas como una amenaza para la salud pública mundial por los microorganismos multiresistentes a antibióticos.

Los antibióticos son una clase específica de medicamentos antimicrobianos que apoyan la medicina actual. Si su eficacia disminuye, esto podría comprometer la lucha contra enfermedades y procedimientos quirúrgicos importantes, como la cesárea, la implantación de prótesis, la quimioterapia contra el cáncer u otros tratamientos en humanos o animales.

De manera natural, las bacterias y otros microorganismos pueden experimentar cambios genéticos al evolucionar lo que puede generar resistencia a los medicamentos antimicrobianos.

Se cree que hasta el 50% de todos los antibióticos que se prescriben a las personas no son necesarios. Las instituciones de educación superior juegan un papel importante en la atención a este problema. Por lo tanto, es importante redefinir si se requiere de algoritmos hospitalarios ya que puede llegar a existir discrepancia entre especialidades médicas, como en el caso de la terapia intensiva e infectología. Con el objetivo de mejorar la calidad de la atención además de prevenir este problema de salud pública, resultando más preocupante por ser un hospital de referencia de distintos estados del país, por lo que esta propagación puede acelerarse.

Se han documentado varios aspectos del uso inadecuado de antimicrobianos y RAM en México. Entre ellos se encuentra una prescripción insuficiente de antibióticos, especialmente para infecciones virales autolimitadas como las IRAs, y una mayor frecuencia de uso de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, hay poca información disponible que pueda caracterizar el impacto de la RAM en los costos de atención y la mortalidad; por lo tanto, es crucial recopilar estos datos..

Se vuelve esencial la detección y monitorización de bacterias multirresistentes debido a la escasez de antibióticos nuevos en desarrollo. Esto permite definir medidas que mejoren el uso de los antimicrobianos disponibles y prevengan la propagación de patógenos resistentes.

Objetivos (General, específicos)

Objetivo General

Caracterizar a la población pediátrica que desarrolla infecciones por bacterias multirresistentes y evaluar el impacto en su evolución clínica en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos Específicos

- Describir la frecuencia de los microorganismos aislados y los sitios de infección predominantes.
- Describir la multirresistencia de las bacterias y su correlación con la clínica.
- Describir la morbilidad y su asociación con factores de riesgo
- Describir la mortalidad de forma epidemiológica y etiológica.

7. Métodos (diseño y procedimientos con detalle)

1. Diseño de estudio: observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

2. Criterios de selección

(1) Criterios de inclusión: Expedientes clínicos y bacteriológicos de pacientes de ambos sexos de 1 mes a 18 años de edad que estuvieron hospitalizados en la unidad de terapia intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo de junio 2023 a febrero de 2024 que cuente con aislamiento bacteriológico gram negativos multirresistente.

(2) Criterios de exclusión:

Pacientes con aislamiento de bacterias gram positivas

Pacientes con aislamiento de bacterias gram negativas que reporten menos de 3 resistencias a antibióticos.

Pacientes con dificultad en la búsqueda de su expediente clínico.

3. Población a estudiar Edad, sexo, diagnóstico de base, microorganismo aislado, resistencia, estado de inmunidad, presencia de dispositivos invasivos, previo uso de antibióticos, fecha de inicio de síntomas Mortalidad.

Plan de análisis estadístico

Se realizará una base de datos en el programa operativo Microsoft Excel que incluya todas las variables que fueron seleccionadas para la realización de este estudio. Posteriormente se analizarán en el programa de análisis estadístico SPSS ver. 21 de forma descriptiva y mediante gráficas y tablas.

Descripción de variables (definición conceptual, operacional, tipo de variable, escala de medición)

Variable	Definición conceptual/operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Medición de variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento al momento del diagnóstico.	Meses y años	Cualitativa continua	Meses y años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Determinará la frecuencia en el género	Femenino y masculino	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Masculino
Bacteria aislada	Microorganismo aislado del sitio de cultivo donde se extrajo la muestra.	Nombre de microorganismo	cualitativa nominal	1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3. <i>Escherichia Coli</i> 4. <i>Haemophilus influenzae</i> 5. Otros
Origen de aislamiento	Sitio o dispositivo donde se extrajo la muestra para cultivo.	Dispositivo invasivo o lugar de extracción	cualitativa nominal	1. Catéter venoso central 2. Hemocultivo periférico 3. Líquido cefalorraquídeo 4. Urocultivo traqueostomía 5. Traqueostomía 6. Secreción bronquial 7. otros

Susceptibilidad antibiótica	Determina la susceptibilidad de un microorganismo frente a medicamentos antimicrobianos a partir de la exposición de una concentración estandarizada del germen a estos fármacos	sensible, resistente, intermedia	cualitativa nominal	1. Sensible 2. Resistente 3. Intermedio 4. No reportado
Diagnóstico de base	Identificación de la enfermedad o síndrome que tiene el paciente previo a hospitalización	Órgano afectado	cualitativa nominal	1. Cardíaca 2. Pulmonar 3. Otras 4. Oncológica 5. Endocrinológica 6. Hematológica 7. Hepática 8. Esofágica 9. Neurológica 10. Genética 11. Previo Sano
Motivo de ingreso a hospitalización	Causa aguda o programada por la que haya ingresado el paciente	Diagnóstico, cirugía o tratamiento.	cualitativa nominal	1. Neumonía adquirida en la comunidad 2. Choque Séptico 3. Quimioterapia 4. Sepsis 5. Cirugía
Diagnóstico infectológico	Manifestación clínica causada por un microorganismo.	Órgano afectado	cualitativa nominal	1. Cardíaca 2. Pulmonar 3. Abdominal 4. Neurológica 5. Hematológica 6. Hepática 7. Renal 8. Ósea 9. Sin Foco 10. Asociado A Catéter 11. Ninguno
Comorbilidad	Efecto de una enfermedad o enfermedades en un	Órgano afectado	cualitativa nominal	1. Cardíaca 2. Pulmonar 3. Abdominal

	paciente cuya enfermedad primaria es otra distinta			4. Neurológica 5. Hematológica 6. Hepática 7. Renal 8. Dos O Más Simultaneas 9. Otros 10. Ninguna
Falla orgánica	Disfunción de un órgano de acuerdo a la definición surviving sepsis	Órgano afectado	cualitativo a nominal	1. Cardíaca 2. Pulmonar 3. Abdominal 4. Neurológica 5. Hematológica 6. Hepática 7. Renal 8. 2 Simultáneos 9. 3 O Más 3 10. Ninguna
Estado de inmunidad	Condición al ingreso hospitalario del sistema inmune, de acuerdo a las comorbilidades tratamiento recibido	sano o inmunocomprometido	cualitativo a nominal	1. Previo Sano 2. Desnutrición 3. Inmunocomprometido
Dispositivos invasivos	Dispositivo médico que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo	Número	cualitativo a ordinal	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. Más de 5
Previo uso de antibióticos	uso de antibióticos previos al proceso infeccioso	uso de antibióticos 7 días previos a su hospitalización por la causa infecciosa	cualitativo a ordinal	1. Si 2. No 3. Se Desconoce
Antibiótico empleado	Medicamento que destruye o ralentiza el crecimiento de bacterias	Nombre de antibiótico	cualitativo o nominal	1. Ceftriaxona 2. Cefotaxima 3. Cefepime 4. Cefepime + Amikacina 5. Clindamicina

				6. Ceftriaxona + Metronidazol 7. Cefalotina 8. Cefuroxima 9. Piperacilina Tazobactam 10. Meropenem 11. Ninguno 12. Triple Esquema
Eventos infecciosos	Número de eventos infecciosos que ocurrieron durante la hospitalización	Números	Cuantitativa	1. 1 2. 2 3. 3
Estado de inmunidad	es aquel que, por su enfermedad de base, tiene alterado uno o algunos mecanismos de defensa, fenómeno que lo hace susceptible a infecciones	Inmunocompromiso, eutrófico, desnutrición	cualitativa nominal	1. Eutrófico 2. Desnutrición 3. Inmunocompromiso
Defunción	Fallecimiento del individuo que se certifica con un documento oficial	Sí o no	cualitativa nominal	1. Si 2. no
Días de estancia en terapia intensiva	Días que transcurren desde el ingreso del paciente a la terapia hasta que es dado de alta a piso	Días	cuantitativa ordinal	1. Menor De 5 Días 2. 5 A 10 Días 3. 10 A 14 Días 4. 15 A Menor De 20 Días 5. 20 A Menor De 30 Días 6. 30 A Menor De 40 Días 7. 40 O Más
Estado de choque	estado de hipoperfusión tisular	Sí o no	cualitativa ordinal	1. Si 2. No
Uso de aminas y vasopresores	Catecolaminas entre las que encontramos adrenalina, noradrenalina, dopamina, milrinona, vasopresina cómo uso externo para el	Score aminérgico	cualitativa ordinal	1. No 2. Menor De 5 3. 5 A 14 4. 15 A 30 5. Mayor De 30

	tratamiento del choque del paciente.			
Intubación orotraqueal	Procedimiento donde se introduce un tubo o sonda a través de la tráquea con el fin de suministrar oxígeno	Sí o no	cualitativa	1. Si 2. No

Resultados del estudio

De los cultivos revisados en un periodo de 8 meses se obtuvieron 176 cultivos de aislamientos con bacterias gram negativos correspondientes únicamente al servicio de terapia intensiva. De estos se analizaron los casos con bacterias multirresistentes correspondiente a 30 pacientes al 17 %.

En dicha población se encontró lo siguiente:

De la muestra de 30 pacientes, 20 fueron del sexo masculino representando el 66.7 % y 10 pacientes del sexo femenino que representan el 33.3 % de la muestra. El mayor porcentaje correspondiente al 43.3 % se encuentra en el rango de edad de 1 a 3 años seguido de la edad escolar correspondiente a 20 % en un rango de edad de 6 y 7 años.

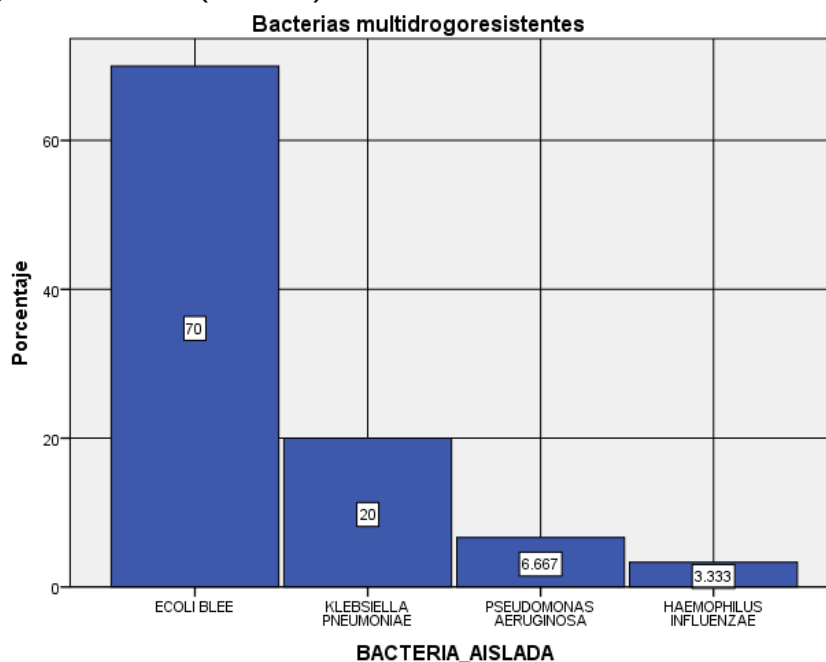
De los 30 pacientes que ingresaron a la terapia intensiva 9 pacientes ingresaron por neumonía adquirida en la comunidad correspondiente al 30%, seguido de sepsis con 6 pacientes. El resto de las causas de ingreso fueron choque séptico, cirugía, quimioterapia entre otros. Sólo 4 pacientes (6.7%) ingresaron como previamente sanos, el resto con comorbilidades 26.7 % con 2 o más simultáneas, y de forma individual la pulmonar siendo más frecuente con 6 pacientes correspondiente al 20 % con hipertensión arterial pulmonar o fibrosis pulmonar. Los diagnósticos de base más frecuentes fueron de causa cardíaca con 8 pacientes (26.7%) y oncología con 6 pacientes en un 20 %.

Las bacterias multidrogoresistentes mayormente aisladas en el servicio de terapia intensiva del HIM fueron en orden *E. Coli* Blee positiva en un 70 %, seguido de

KlebsiellaPneumoniae correspondiente al 20 %, *Pseudomonas Aeruginosa* 6.6 % y *HaemophilusInfluenzae* 3.3 %

Gráfica 1. Aislamiento de bacterias multirresistentes y su frecuencia.

En la siguiente tabla (tabla 2) se muestran las 4 bacterias aisladas con sus



respectivas resistencias antibióticas. Siendo *E. coli* la bacteria que mostró mayor resistencia antimicrobiana, de 20 antibióticos evaluados resistente en al menos 1 caso 16 de 20 lo que corresponde al 80 % siendo el de mayor frecuencia ceftriaxona en 17 pacientes (56.6%) seguidos de ciprofloxacino, ampicilina sulbactam y ceftazidima.

Klebsiellapneumoniae mostró resistencia en al menos un caso en 14 de 20 antibióticos (70%) siendo los de mayor frecuencia ceftriaxona y ciprofloxacino con 6 pacientes cada uno conformando el 40 % de los pacientes, seguidos de ampicilina sulbactam.

Pseudomonas aeruginosa y *Haemophilusinfluenzae* con menor resistencia antibiótica del total de antibióticos, 8 de 20 antibióticos (40 %) y 7 de 20 antibióticos correspondiente al 35 % de los antibióticos evaluados encontrando resistencia a cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino meropenem e imipenem.

RESISTENCIA ANTIBIOTICA DE GRAM NEGATIVOS	
	BACTERIA_AISLADA

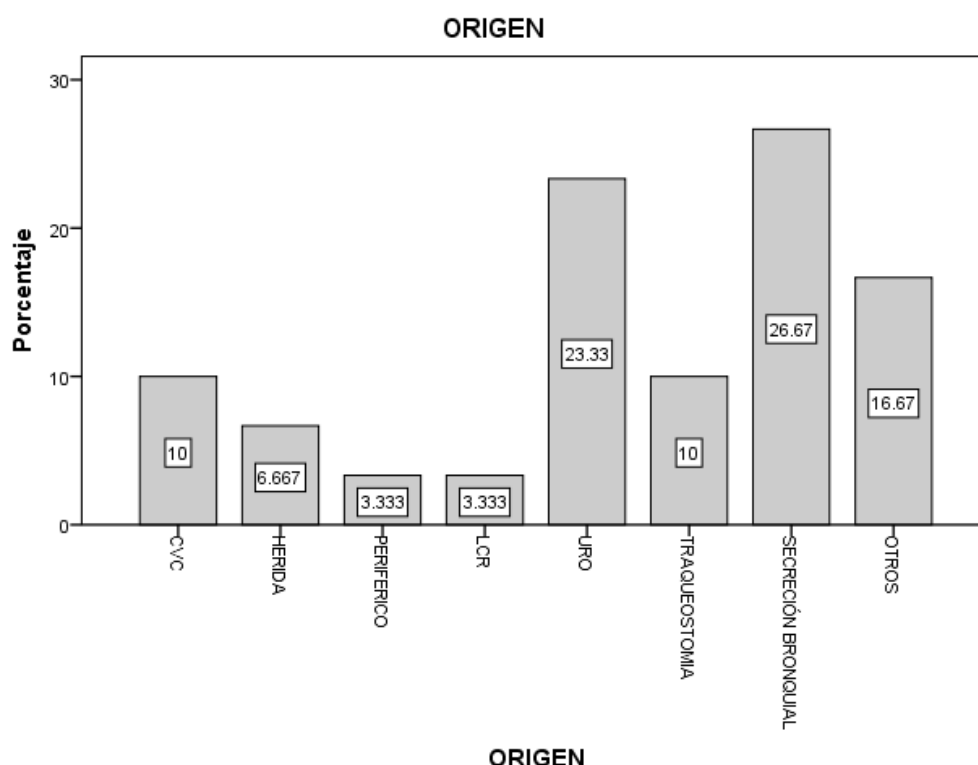
Tabla 2:
tabla que
muestra
la

ANTIBIÓTICO		<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<i>Haemophilus Influenzae</i>	Total
		R	R	R	R	R
AMPICILINA_SULBACTAM	Recuento	14	5	0	0 ^a	19
BLEE	Recuento	2	1	0	0	3
CEFALOTINA	Recuento	1	2	0	0	3
CEFALEXINA	Recuento	1	2	0	0	3
CEFEPIME	Recuento	7	1	2	1	11
CEFTAZIDIME	Recuento	10	3	2	1	16
CEFTRIAXONA	Recuento	17	6	0	1	24
CIPROFLOXACINO	Recuento	16	6	2	1	25
COLISTINA	Recuento	4	0	0	0	4
DORIPENEM	Recuento	1	0	2	0	3
ERTAPENEM	Recuento	3	1	0	0	4
GENTAMICINA	Recuento	5	2	0	0	7
IMIPENEM	Recuento	5	1	1	1	8
MEROPENEM	Recuento	1	1	1	1	4
PIPERACILINA_TAZOBACTAM	Recuento	5	3	1	1	10
TIGECICLINA	Recuento	2	2	1	0	5
NORFLOXACINO	Recuento	0	0	0	0	0
SULFAMETOXAZOL	Recuento	0	0	0	0	0
CEFTAZIDIMA_AVIBACTAM	Recuento	0	0	0	0	0
CEFTOZOLANO_TAZOBACTAM	Recuento	0	0	0	0	0

resistencia de cada bacteria a los antibióticos. R= recuento

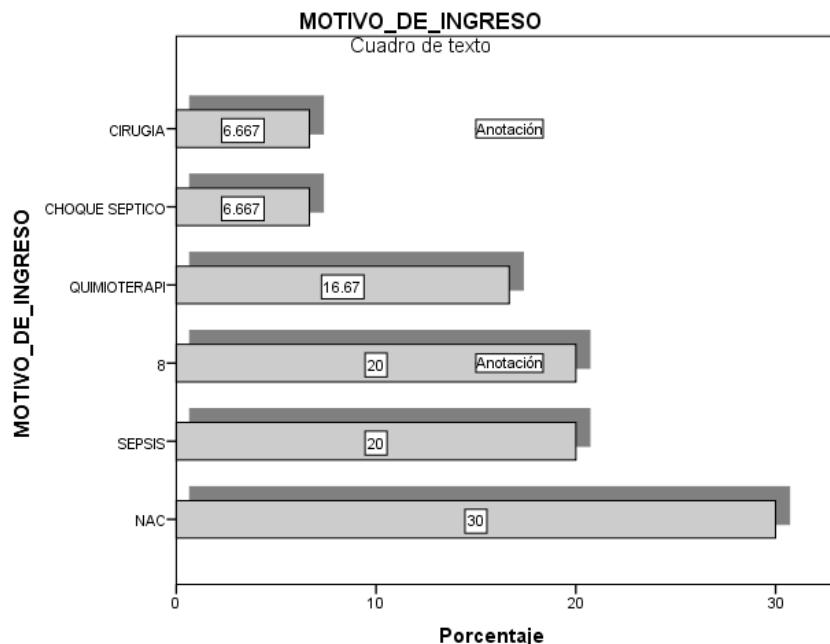
Sitios de infección

El aislamiento de bacterias multidrogaresistentes se obtuvo con mayor frecuencia de cultivos de secreción bronquial en pacientes (26.7 %) y urocultivos en 7 pacientes con 23.3 %. El resto cómo se observa en la gráfica se obtuvieron de hemocultivos centrales, periféricos, liquido cefalorraquídeo, herida entre otros. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Gráfica que muestra los sitios de aislamiento de infección

Los resultados previos se correlacionan con las enfermedades infecciosas que se trataron siendo la más frecuente la enfermedad pulmonar en un 20 % con 6 pacientes seguidos de enfermedad renal en un 5 %, sin embargo en un 26.7 % no se identificó foco infeccioso. Como causas infecciosas pulmonares se encontraron principalmente Neumonía asociada a cuidados de la salud, neumonía adquirida en la comunidad, laringotraqueitis en 1 caso. En cuanto a enfermedad renal infecciosa infección de vías urinarias (IVU) y pielonefritis. Sin embargo los motivos de ingreso a la terapia fueron los siguientes en orden de frecuencia que se muestran en la siguiente gráfica. (Gráfica 4)



Gráfica 4: Gráfica que muestra las causas infecciosas que fueron motivo de ingreso a la terapia intensiva.

De los pacientes ingresados a terapia intensiva 13 pacientes correspondientes al 43.3 % presentaron datos de choque vs 17 pacientes que no. De los pacientes con choque 60 % (18 pacientes) sin requerir aminas, mientras que el 20 % requirieron un alto score aminérgico mayor de 30 (correspondiente a 6 pacientes).

Morbilidad

Respecto a los días de estancia intrahospitalaria los cuales son importantes por lo descrito en el marco teórico el mayor porcentaje de los pacientes correspondiente al 36.7 % curso entre 5 y 10 días, 7 pacientes (23.3 %) 20 a menor de 30 días, 3 pacientes con 30 a 40 días de estancia intrahospitalaria y otros 3 más de 40 días.

El uso de dispositivos invasivos en UTIP oscilo de 1 dispositivo cómo único (en 2 pacientes) y en otros casos con 7 dispositivos, Los dispositivos que se evaluaron fueron catéter venoso central, línea arterial, mahurkar, sonda pleural, sonda mediastinal, sonda urinaria, catéter percutáneo, catéter puerto y válvulas de derivación ventriculoperitoneal. El 46.7 % (14 pacientes) con uso de 3 dispositivos, el 26.7 % (8 pacientes) con uso de 4 dispositivos.

De un total de 30 pacientes 18 de ellos (60 %) presentaron disfunción pulmonar cómo única afección orgánica, 6 pacientes (20 %) afección en 2 o más órganos.

De los pacientes ingresados a terapia intensiva 13 pacientes correspondientes al 43.3 % presentaron datos de choque vs 17 pacientes que no. De los pacientes con choque 60 % (18 pacientes) sin requerir aminas, mientras que el 20 % requirieron un alto score aminérgico mayor de 30 (correspondiente a 6 pacientes).

Mortalidad



Gráfica 5. Gráfica que muestra el porcentaje de pacientes que murieron

De los 30 pacientes se evidencio 4 defunciones correspondiente al porcentaje que se muestra a continuación (Gráfica 5).

De las 4 defunciones presentadas es importante mencionar que en todas hubo aislamiento de *E. Coli* siendo el sitio más frecuente de aislamiento el urocultivo, siendo las causas infecciosas infección de vías

urinarias, abdominal y sin foco identificado. Los cuatro pacientes tenían una enfermedad de base siendo estas la oncológica, hematológica y abdominal, el motivo de ingreso a terapia fue choque séptico de forma predominante y durante su estancia intrahospitalaria al menos desarrollaron 2 procesos infecciosos. (Tabla 6)

VARIABLE REPORTADA			MUERTE
			Recuento
Sexo	FEMENINO	SI	2
	MASCULINO	SI	2
Bacteria Aislada	E. COLI	SI	4
Origen	URO	SI	2
	SECRECIÓN BRONQUIAL	SI	1
	OTROS	SI	1
Años	2A	SI	1
	7A	SI	1
	11A	SI	1
	5A	SI	1
Diagnóstico_de_base_orgánica	ONCOLOGICA	SI	2
	HEMATOLOGICA	SI	1
	HEPATICA	SI	1
Motivo_de_ingreso	CHOQUE SEPTICO	SI	2
	CIRUGIA	SI	1
	OTROS	SI	0
Enfermedad_infecciosa	ABDOMINAL	SI	1
	RENAL	SI	2
	SIN FOCO	SI	1
Eventos_infecciosos	1	SI	1
	2	SI	3
Score_aminergico	0	SI	1
	mayor de 30	SI	3
Numero_de_dispositivos_invasivos	3	SI	2
	4	SI	2

Tabla 6: Tabla que muestra la descripción de los eventos de mortalidad

Discusión

Respecto a la epidemiología reportada en este trabajo considerando de mayor frecuencia el grupo etáreo preescolar cómo el mayormente afectado, es importante hacer hincapié en la prevención, fortalecer la educación preventiva en padres, escuelas y grupos sociales optimizando y fortaleciendo el cumplimiento de cartillas de vacunación, cumplir con los aislamientos epidemiológicos, medidas de protección, entre otros. Es importante hacer hincapié en la parte nutricional ya que el la mitad de los pacientes se reportó en estado de desnutrición, dicha parte puede ser favorecida por médicos pediatras, parte social y educativa.

Considerando que la causa más frecuente de ingreso fue neumonía y la causa más frecuente de morbilidad sea la pulmonar sería importante hacer un enfoque a este grupo de pacientes que incluya de forma sistemática un manejo multidisciplinario desde la parte preventiva atendiendo esquemas completos de vacunación, nutricional combatiendo o evitando según sea el caso la desnutrición, neumológica enfocada en apego al tratamiento y educación para pacientes y/o padres, rehabilitación optimizando y fortaleciendo estrategias de tratamiento y prevención. Dicho planteamiento podría disminuir de forma importante el número de ingresos a la terapia intensiva, los días de estancia intrahospitalaria, menor costo económico por mencionar algunos.

Considerando el antibiótico que fue ceftriaxona como el de mayor frecuencia en la aparición de bacterias multirresistentes es prioritario no menospreciar su uso ya que no sólo en México sino en muchas partes del mundo su uso está mal empleado cómo en infecciones virales o cómo una oportunidad de mayor ventaja económica para médicos y afines al campo farmacéutico, considero necesario establecer nuevas políticas para su uso dónde sean partícipes especialistas en el tema cómo infectólogos pediatras.

El impacto en la morbilidad podemos resumirlo en largos días de estancia intrahospitalaria mínima de 5 días y en otros casos llegando a alcanzar los 40 días, lo cual genera un impacto no sólo en los costos económicos, sino en una disminución de cupo para otros pacientes. La necesidad de tener dispositivos invasivos para monitoreo conociendo el riesgo de infecciones asociado, lo que lleva a más procesos infecciosos durante su internamiento y en algunos casos la muerte. La mortalidad reportada se observó en 4 pacientes de los cuales la mitad fue sexo femenino y la mitad sexo masculino, con aislamiento en todos los casos de *E.Coli* teniendo cómo origen en la mitad de ellos urocultivo y otro en secreción bronquial, hasta este punto podemos concluir que a pesar de que la morbilidad recae en infecciones pulmonares la mortalidad sólo estuvo relacionada en un caso,

¿el resto pudo ser evitable? Al considerar la correlación entre aislamiento de Ecoli y urocultivo, probablemente la causa directa no fue tal un proceso infeccioso urinario sino la infección sistémica ocasionada, lo que si es importante mencionar es que la mitad de estos pacientes tenían una enfermedad oncológica lo cual no favorece la adecuada respuesta al tratamiento requiriendo en 3 casos un alto score aminérgico.

Conclusiones

En la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo del 1ro de junio de 2023 al 28 de febrero de 2024 se encontraron 30 pacientes con aislamiento de bacterias multirresistentes concluyendo ser más predominante en el sexo masculino, edad de predominio entre 1 a 3 años de edad, la causa más frecuente de ingreso a UTIP fue Neumonía adquirida en la comunidad siendo más frecuente en pacientes con comorbilidades con enfermedad pulmonar previa.

Las bacterias multirresistentes mayormente aisladas fueron *E. Coli* y *k.pneumoniae*, el antibiótico al que más frecuencia de resistencia se reportaron para ambas bacterias fue ceftriaxona, el sitio de mayor aislamiento reportado fueron cultivos de secreción bronquial.

Casi la mitad de los pacientes que ingresaron presentaron estado de choque hemodinámico, sin embargo el órgano mayormente afectado fue el sistema pulmonar en la mayoría de los casos asignados en base a la presencia de intubación orotraqueal no considerando si en realidad lo requerían o no.

Se observaron mínimo 5 días de estancia intrahospitalaria y máximo 40 días, en la mayoría de los pacientes con uso de 3 dispositivos invasivos. Se reportaron 4 defunciones todas con aislamiento en común de *E. Coli BLEE* aislado mayormente en urocultivo, la mitad con enfermedad oncológica y la mayoría con falla multiorgánica y alto score aminérgico.

Conclusión general

En el Hospital Infantil del México federico Gomez en el servicio de terapia intensiva se encontró que entre 2023 y 2024. Los casos reportados con bacterias gram negativas multiresistentes fue mayor en el sexo masculino, en edad preescolar. Se encontró como causa principal de morbilidad la Neumonía adquirida en la comunidad y como causa de mortalidad choque séptico, ambos escenarios con aislamiento de *E. coli* y en el caso de morbilidad de forma no menospreciado *K. Pneumoniae*. La mortalidad se observó mayormente en pacientes con enfermedad oncológica previa con foco urinario. Valdría la pena valorar el impacto de uso de sonda urinaria en pacientes oncológicos y bacterias multirresistentes. Además poner especial interés en la población con enfermedad pulmonar previa, valorando nuevas formas de prevención, seguimiento y tratamiento y establecer sí existe factor de riesgo para adquirir bacterias multirresistentes.

Cronograma de actividades

2024								
2023								
Actividades	Abril- mayo	Jun -jul	Ago- sep	Octubre -nov	Dic- ene	Feb- marzo	Abril- mayo	juni o
Búsqueda bibliográfica	x							
Antecedentes		X			x	x	x	
Planteamiento del problema			X					
Pregunta de investigación				x	x			
Justificación				x	x			
Hipótesis				x	x			
Objetivos				x	x			
Metodología						x	x	
Resultados						x	x	
Conclusiones						x	x	
Entrega de tesis								x

14. Limitación del estudio

- Pacientes que hayan sido aislados con bacterias multidrogorresistentes no ingresados en terapia intensiva por ser prioridad 4.
- Sólo fueron consideradas bacterias gramnegativas por su frecuencia de acuerdo a la literatura y por el tiempo para la realización de dicho trabajo.
- Expedientes clínicos no encontrados manualmente ni con buscador.

Referencias bibliográficas

1. Laura Escolà-Vergé, Ibai Los-Arcos, Benito Almirante, Nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes, *Medicina Clínica*, Volume 154, Issue 9, 2020, Pages 351-357.
2. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS. (7 de septiembre de 2023) OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>.
3. Cassandra, W. I. L. L. Y. A. R. D. (2017). Thedrug-resistant bacteria that pose thegreatesthealththreats. *Nature*, 543(7643), 15.
4. García Ortega C, Almenara Barrios J, García ortega JJ. Ratios específicas de mortalidad en el Hospital de Algeciras durante 1995-1996. *RevEsp Salud Pública*. 1997; 71 (3): 305-15.
5. Organización Mundial de la Salud. Global prioritylistofantibiotic- resistant bacteria toguidere search, discovery, and developmentof new antibiotics; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
6. Acuerdo que modifica el Anexo único del diverso por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. (25 de agosto de 2023)}. Diario Oficial de la federación.https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0
7. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2019.
8. Gülsoy, S. Karagozoglu, Theefficiencyofcleaning in intensivecareunits: A systematicreview, *Enfermería Intensiva* (English ed.), Volume 33, Issue 2, 2022, Pages 92-106,
9. J.A. Lepe, L. Martínez-Martínez, Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas, *Medicina Intensiva*, Volume 46, Issue 7, 2022, Pages 392-402
10. Bush K. Past and PresentPerspectiveson β -Lactamases. *AntimicrobAgentsChemother*. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18.
11. M. Castanheira, P.J. Simner, P.A. Bradford. Extended-spectrum β -lactamases: Anupdateontheircharacteristics, epidemiology and detection. *JAC AntimicrobResist.*, 16 (2021)

12. G. Peirano, J.D.D. Pitout., Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs.*, 79 (2019), pp. 1529-1541
13. D.C. Hooper, G.A. Jacoby. Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspect Med.*, 6 (2016),
14. M.S. Ramirez, M.E. Tolmasky. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat.*, 13 (2010), pp. 151-171
15. D. Balasubramanian, L. Schneper, M. Merighi, R. Smith, G. Narasimhan, S. Lory, et al. The regulatory repertoire of *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamase regulator AmpR includes virulence genes. *PLoS One.*, 7 (2012), pp. e34067
16. S.D. Lahiri, G.K. Walkup, J.D. Whiteaker, T. Palmer, K. McCormack, M.A. Tanudra, et al., Selection and molecular characterization of ceftazidime/avibactam-resistant mutants in *Pseudomonas aeruginosa* strains containing derepressed AmpC., *J Antimicrob Chemother.*, 70 (2015), pp. 1650-1658
17. Potron, L. Poirel, P. Nordmann. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.*, 45 (2015), pp. 568-585
18. T.D. Gootz, A. Marra. *Acinetobacter baumannii*: An emerging multidrug-resistant threat., *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 6 (2008), pp. 309-325
19. K. Jeannot, A. Bolard, P. Plesiat., Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms., *Int J Antimicrob Agents.*, 49 (2017), pp. 526-535.
20. Alonso, J.L. Martínez. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 44 (2000), pp. 3079-3086.
21. Sappington, Penny Lynn. Publicado January 1, 2020.
22. Arca-Suárez, C. Lasarte-Monterrubio, B.-K. Rodiño-Janeiro, G. Cabot, J.C. Vázquez-Ucha, M. Rodríguez-Iglesias, et al. Molecular mechanisms driving the in vivo development of OXA-10-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam during treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother.*, 76 (2021), pp. 91-100
23. Benavides-Plascencia Lilia, Leonardo Aldama-Ojeda Alejandro, Javier Vázquez Héctor. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud pública Méx* 2005