

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

“CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE RESISTENCIA DE BACTERIAS AISLADAS POR
HEMOCULTIVO EN DOS HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL EN MEXICALI.”

TRABAJO FINAL PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO OSUNA ÁLVAREZ

ASESORES DE TESIS:

DR. DANIEL FILIBERTO MARTIN TAMAYO (ASESOR TEMÁTICO)

DRA. CARMEN GORETY SORIA RODRIGUEZ (ASESOR METODOLÓGICO)

DR. RAFAEL MARTÍNEZ MIRANDA (ASESOR METODOLÓGICO)

DR. DAVID RAFAEL CAÑEZ MARTÍNEZ (ASESOR METODOLÓGICO)

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

MARZO DEL 2020



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



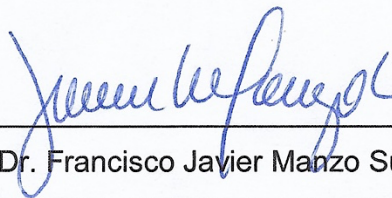
INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA



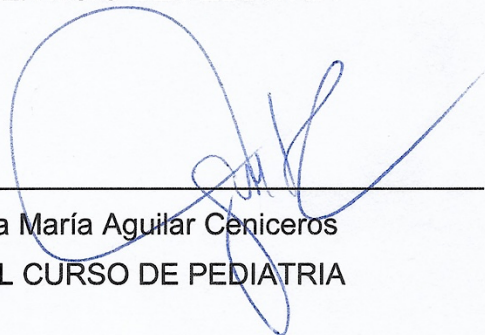
Dr. Edgar Allan Castillo López
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI



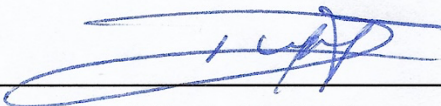
Dr. Francisco José Arturo Calderón Mendieta
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



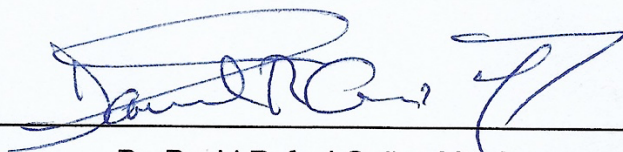
Dr. Francisco Javier Manzo Suarez
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA



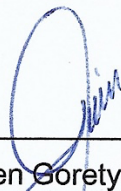
Dra. Angélica María Aguilar Ceniceros
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA



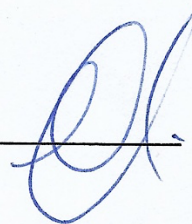
Dr. Daniel Filiberto Martin Tamayo
ASESOR TEMÁTICO



Dr. David Rafael Cañez Martínez
ASESOR METODOLÓGICO



Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez
ASESOR METODOLOGICO



Dr. Rafael Martínez Miranda
ASESOR METODOLOGICO



Dr. Luis Eduardo Osuna Alvarez
RESIDENTE DE PEDIATRIA

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a todas aquellas personas que han tenido un papel en mi
formación profesional.

Al creador, por permitirme ser un instrumento de su amor y marcarme el camino a seguir.

A mis maestros por contribuir por medio de su conocimiento y experiencia a forjarme como
Médico pediatra.

A mi familia que siempre ha sido un pilar fundamental en todo lo que he realizado, que sin
su amor y apoyo incondicional el llegar a la meta hubiera resultado más difícil.

A mis amigos, que, con sus palabras de apoyo y aliento me animaron a seguirme
superando.

A todo el personal del Hospital General de Mexicali que siempre me abrieron las puertas y
estuvieron en la mejor disposición de brindarme su apoyo.

A mis compañeros de residencia médica que me acompañaron en este viaje y que se
transformaron en una segunda familia.

A los médicos internos, que hicieron más ligero el día a día, con su trabajo y amistad.

Y no menos importante a todos aquellos pacientes de los que tuve oportunidad de
aprender y que me permiten ejercer esta bella profesión.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
ANTECEDENTES.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	18
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
METODOLOGÍA.....	18
MARCO MUESTRAL.....	20
CRITERIOS.....	21
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS	24

DISCUSIÓN.....37

CONCLUSIONES.....40

BIBLIOGRAFÍA.....41

RESUMEN

TÍTULO: Perfil de resistencia de microorganismos aislados por hemocultivo en dos hospitales de segundo nivel en Mexicali B.C.

INTRODUCCIÓN: La resistencia a antibióticos es un problema de salud mundial que provoca un aumento en la mortalidad intrahospitalaria, con un aumento y diseminación de bacterias multidrogoresistentes, esto, mas la falta de desarrollo de nuevos antibióticos en las últimas dos décadas hace indispensable conservar la eficacia de los antibióticos disponibles, debiéndose identificar estos patógenos de manera temprana.

OBJETIVO: Describir el perfil de resistencia de microorganismos aislados por hemocultivo en dos hospitales de segundo nivel de la localidad en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: El estudio se llevó a cabo en dos hospitales de segundo nivel de atención de la localidad. Se solicitó apoyo de laboratorios externos para la realización de los hemocultivos, incluyendo aquellos pacientes que cumplieran la definición operacional de sepsis según su grupo de edad. La información obtenida se transfirió a una base de datos para su análisis.

RESULTADOS: Se cultivo al 15.5% de los pacientes en Hospital General de Mexicali con resultado de hemocultivo positivo en 25%, la mayor resistencia bacteriana en el 50% de las cepas aisladas fue hacia ampicilina con sulbactam. Se cultivo al 39.3% de los pacientes en Hospital Materno Infantil con resultado positivo en 8.7%, la mayor resistencia bacteriana en el 62% de las cepas aisladas fue hacia cefuroxima y eritromicina.

CONCLUSIONES: Es una medida prioritaria el adecuado control de infecciones intrahospitalarias, haciendo énfasis en la prevención con el adecuado lavado de manos y uso racional de antibióticos. Contar con un laboratorio de microbiología en la unidad f optimizará la obtención de resultados de manera rápida que nos permitan ajustar terapéuticas así como establecer la microbiota local, y dará la oportunidad de realizar cultivos de distintos sitios anatómicos para un tratamiento médico adecuado y oportuno.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a antibióticos y su uso indiscriminado es un importante problema de salud pública. Se sabe que las enfermedades infecciosas han producido gran cantidad de muertes durante la historia de la humanidad. Según datos de la OMS, en Estados Unidos al menos 2 millones de personas son infectadas por bacterias resistentes a antibióticos y al menos 23,000 personas mueren como resultado de esto. Desde el uso generalizado de antibióticos aproximadamente a mitad del siglo pasado, se ha generado un mejor control de este tipo de enfermedades, así como un aumento en la esperanza de vida en la población en general.

Uno de los principales problemas radica en la falta de generación de nuevos fármacos antibióticos, así como un aumento en el acceso y frecuencia de su utilización lo cual ha generado, aunque de forma no intencionada, el aumento de cepas bacterianas resistentes a estos fármacos.

Según datos de la CDC existe un listado de microorganismos que actualmente representan una amenaza clínica debido a su alto porcentaje de resistencia a antibióticos, en la clasificación de alta emergencia se reporta *Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a antibióticos, como amenazas serias se reporta *Acinetobacter* multidrogoresistente, *Campylobacter* resistente a antibióticos, *Cándida* resistente a fluconazol y *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. También según datos de la OMS en su reporte GLASS, son 8 patógenos prioritarios para la vigilancia de resistencia a antimicrobianos, donde se incluye *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp., *S aureus*., *S. pneumoniae*., *N. Gonorrhoea*. y *Shigella* spp.

Con todo lo dicho, esto se convierte en un problema de atención prioritaria, sin embargo, cabe mencionar que la mayoría de los datos obtenidos provienen de fuentes internacionales y algunos cuantos estudios nacionales. El objetivo es comenzar a generar una base de datos a nivel local que ayude a seleccionar de forma más adecuada la terapia antibiotica, basado también en la disponibilidad de éstos y lo que a su vez que generará lineamientos para el uso de antibióticos a nivel local según los reportes de antibiograma de las cepas aisladas.

MARCO TEÓRICO

La resistencia a los antibióticos ha sido reconocida desde el inicio de la era antibiótica. Paul Ehrlich, observó que durante el tratamiento de infecciones por tripanosoma en algunas ocasiones aparecían cepas que eran resistentes a la terapia utilizada. Él mostró cómo la resistencia una vez adquirida era heredada y en 1908 propuso que la resistencia se trataba de una afección reducida de los quimiorreceptores a estos fármacos por lo cual se volvían inefectivos para metabolizar el fármaco.²

En 1919 Neuschlosz acerca de la inactivación de fármacos en una cepa de *Paramecium caudatum*. Posteriormente se clasifica a la resistencia bacteriana como natural o adquirida. En un principio mecanismos sencillos como que las bacterias Gram negativas tuvieran resistencia a la tinción de Violeta de Genciana, que con el tiempo se atribuyó a la presencia de membrana externa en estas bacterias, y más adelante se atribuyó a bombas de eflujo. La resistencia adquirida se clasificó como la disminución de la susceptibilidad de un organismo que previamente era sensible a dicho fármaco.^{1,2}

Uno de los primeros ejemplos de resistencia a fármacos es la sulfonamida, donde se vio que cepas previamente sensibles de *Neisseria gonorrhoeae* se volvieron resistentes con el tiempo, esto se vio por el aumento de fallas al tratamiento.²

Otro ejemplo de mecanismo de resistencia antibiótica es el de la penicilina, que fue descubierto al aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina en su primera década de uso. Esta enzima la penicilinasa no fue primeramente descrita en *S. aureus* si no en cepas de *E. Coli*. En 1944 se extrajo penicilinasa en cepas resistentes de *S. aureus* que nunca estuvieron expuestas al fármaco, lo que puede hablar de una resistencia transmitida por plásmidos.³

Otros de los grandes descubrimientos respecto a la resistencia a antibióticos es precisamente la apreciación de estos plásmidos de resistencia antimicrobiana. La demostración de la resistencia transferible entre bacterias data de Japón en 1959 pero tomó muchos años para que esto fuera

aceptado. Se vio que estos plásmidos no estaban presentes solo en las enterobacterias si en otras numerosas bacterias como pseudomonas, acinetobacter, staphylococcus, enterococcus, entre otras. ²

El hallazgo de una betalactamasa, clasificada como TEM, fue aislada de una cepa de E. Coli, la cual se encontraba en un plásmido, lo que llevó a la idea que este mecanismo de resistencia se podía transmitir no solo en E. Coli si no entre especies. ¹

A continuación, se presenta una tabla donde se analiza el tiempo de descubrimiento, uso clínico e identificación de resistencia de antimicrobianos, lo cual en algunos casos bastó con usar el fármaco durante un periodo de un año para que ya existiera resistencia identificada, lo cual habla que la resistencia antimicrobiana puede aparecer inclusive con poco uso del fármaco.

TABLA DE TIEMPO DE DESCUBRIMIENTO ANTIBIÓTICO Y APARICIÓN DE RESISTENCIA

Antibiótico	Descubrimiento	Uso clínico	Resistencia identificada	Organismo
Sulfonamida	1935	1936	1939	S. pneumoniae
Penicilina G	1928 1940 (purificada)	1941	1942 1965	S. aureus S. pneumoniae
Meticilina	1960	1960	1961	S. aureus
Oximino B-lactamicos	1978	1981	1983	K. pneumoniae E. coli
Estreptomicina	1944	1946	1946	E. coli
Tetraciclina	1948	1952	1959	S. dysenteriae
Eritromicina	1952	1955	1957	S. aureus
Vancomicina	1956	1958	1987	E. faecium
Gentamicina	1963	1967	1970	K. pneumoniae P. aeruginosa

ERA PREANTIBIÓTICA

El descubrimiento de los antibióticos es probablemente uno de los hallazgos más significativos en la historia de la medicina, esto ha permitido el control de múltiples enfermedades infecciosas que causaban gran mortalidad y morbilidad. Hay conocimiento de que existe exposición a antibióticos mucho antes de la llamada “era antibiótica”. Por ejemplo, existen trazas de tetraciclina que se han encontrado en esqueletos humanos en el área de Sudán que datan del año 350-550. Esto se explica por la exposición de esta población a tetraciclina por medio de la dieta, a su vez la tasa de infecciones documentadas en esta población era baja y que no se encontraron datos de infección ósea en los esqueletos de estos ancestros. A pesar de que la población antigua pudo haber estado expuesta a otras familias de antibióticos estos son más difíciles de detectarse, en el caso de la tetraciclina está es un fuerte quelante que se une a los huesos y esmalte dental que le permite generar marcadores permanentes a largo plazo.³

Se menciona otro antecedente probablemente ligado con la medicina tradicional china o alternativa, como en el caso de la artemisinina, un antipalúdico el cual es un extracto de la planta Artemisia, que se usaba por los herbolarios chinos para tratar múltiples enfermedades. También a su vez se ha comprobado la presencia de múltiples genes por reconstrucción filogenética que nos revelan que la resistencia antibiótica ya estaba presente desde la era pre antibiótica.^{2,3}

Uno de los primeros antibióticos comercializados y utilizados corresponden al Salvarsán una droga del grupo de las sulfonamidas, que fue un gran suceso y avance hasta el advenimiento de la comercialización de la penicilina en 1940, esto a pesar de que desde 1928 se le atribuye a Fleming el descubrimiento de la penicilina, no fue hasta mas de una se logró su comercialización.⁴

FALTA DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Otro tema de suma relevancia y donde radica la importancia de conservar la efectividad de los fármacos que se encuentran actualmente en el mercado, es que existe una disminución en la

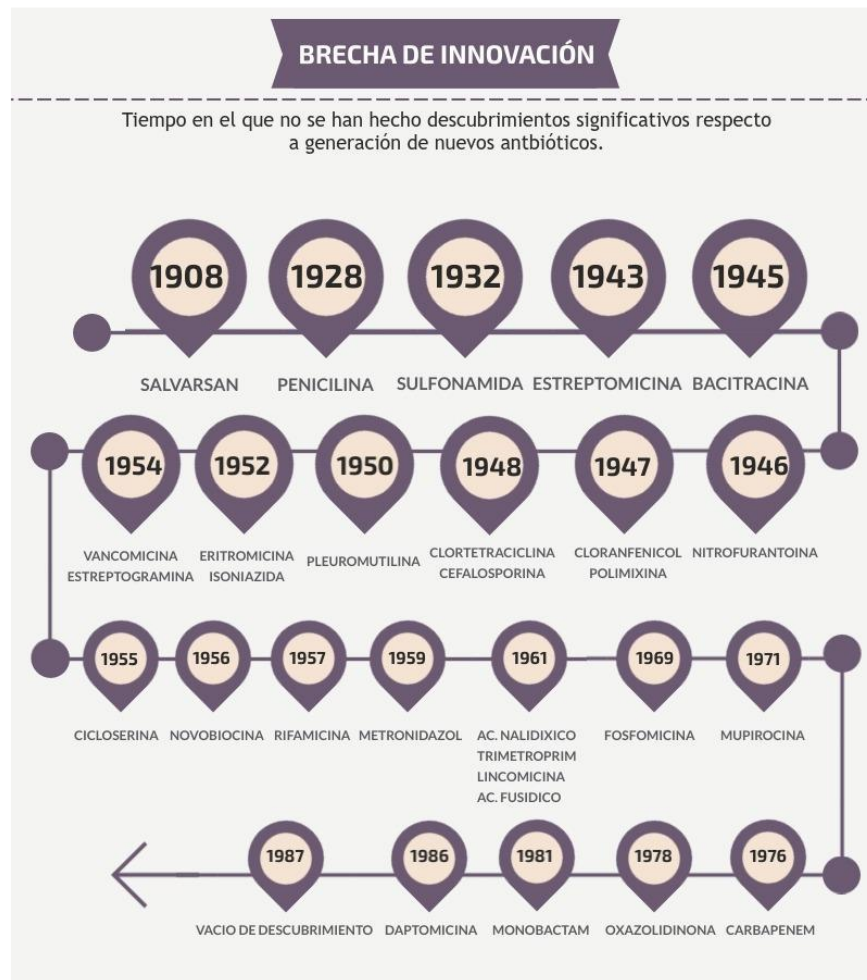
producción de nuevos antibióticos durante los últimos 30 años. A pesar de que es relativamente fácil encontrar nuevos compuestos que tengan efecto bactericida lo que se vuelve complicado es que se le dedique la inversión y el esfuerzo necesario para que estos se desarrollen y se lleven al mercado, esto a pesar de que se llegue a contar con recursos económicos ilimitados y se pueda sobrellevar cualquier problemática legal o regulatoria, existen obstáculos científicos por vencer.^{3,4}

Este fenómeno fue descrito por Walsh y lo tituló como la brecha de innovación o también referido como el “vacío en el descubrimiento” donde él describe que no se han introducido nuevas clases mayores de antibióticos entre el periodo de 1962 y el 2000. Los últimos antibióticos descritos registrados corresponden a linezolid, daptomicina y el agente tópico retapamulin, que se introdujeron al mercado en 2000, 2003, y 2007 respectivamente. Pero cabe mencionar que estas clases de antibióticos (oxazolidinonas, lipopéptidos ácidos y pleuromutilinas) se reportaron inicialmente en 1978, 1987 y 1952 respectivamente.⁴

Una línea de tiempo con el año de descubrimiento ejemplifica esto y demuestra que no ha habido descubrimientos significativos desde 1987. (Imagen 1).

Se menciona que el principal problema no es la falta de innovación, si no que las principales compañías farmacéuticas han aplazado su apoyo en este rubro, a pesar del reconocimiento de que se necesitan nuevos antibacterianos para combatir la creciente aparición de microorganismo resistentes, lo cual se ha visto favorecido por el mal uso que se le ha dado a estos fármacos, desde el punto de vista clínico, donde se utiliza antibioticoterapia de amplio espectro como manejos de primera línea sin apegarse a lo que marcan las guías internacionales, así como tratamientos mal indicados o mal llevados a cabo por los pacientes con dosis infra terapéuticas o en esquemas acortados que solo promueven la aparición de estas resistencias. Se han creado versiones modificadas o mejoradas de antibióticos ya existentes, pero se han encontrado con problemas de regulación, por ejemplo, en Estados Unidos con la FDA debido a que no existen estudios suficientes que avalen que éstos no sean inferiores a los que ya se encuentran en el mercado.⁵

IMAGEN 1.



Adaptado y modificado de: Challenges of Antibacterial Discovery. Lynn L. Silver*. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan. 2011, p. 71-109 Vol. 24, No. 1 0893-8512/11/\$12.00 doi: 10.1128/CMR.00030-10. Copyright© 2011, American Society for Microbiology. Todos los derechos reservados.

ANTECEDENTES SOBRE EL ESTUDIO DE ANTIBIÓTICOS

En un inicio el descubrimiento de nuevos antibióticos durante esta “época dorada” estaba basada en hacer cribado de productos naturales por medio de procesos de brotes de fermentación y extractos de microorganismos, independientemente de los mecanismos de acción, lo cual se

tituló como cribado empírico. Más adelante se realizaron procesos para describir sitios específicos de acción, donde uno de los primeros ejemplos fue la detección de la síntesis de la vía del peptidoglicano (pared celular). En un principio esto se realizó por medio de un proceso de replicación, donde se probó que varias drogas útiles tenían un mismo sitio diana. En 1977 hubo una disminución en el descubrimiento de nuevas familias de antibióticos, por lo que más adelante se empezó a experimentar directamente en la búsqueda de inhibidores de vías enzimáticas. En resumen, después de esta “época dorada” se abandonó el descubrimiento de productos naturales argumentando la poca posibilidad de encontrar nuevas familias de antibióticos y el estudio se redirigió más en evitar resistencia cruzada entre los antibióticos ya existentes.^{5,6}

Existen varios factores que limitan el descubrimiento de nuevas familias de antibióticos, el primer objetivo sobre el cual se trabajó fue en definir dianas (amplio espectro o vías específicas) después de esto se encontraron con más obstáculos, entre los que se pueden mencionar la entrada del fármaco a la bacteria, toxicidad, anclaje a proteínas, farmacocinética entre otros y se menciona que al parecer este abordaje no fue muy efectivo.^{3,5}

En resumen, el descubrimiento de nuevos antibióticos se ve limitado por dos factores principalmente, el primero es la selección de un sitio diana específico y que a su vez no sean propensos al desarrollo rápido de resistencia bacteriana, la segunda limitación va relacionada con su composición química y superar barreras como su entrada a la célula, la posibilidad del fármaco de ser expulsado por bombas de eflujo. Respecto al primer punto se plantean en términos prácticos cuatro aspectos importantes a considerar, el primero es relacionado con el mecanismo de acción, que por medio del bloqueo de enzimas o de su estructura el crecimiento bacteriano, o en el mejor de los casos ocasione la muerte, el segundo punto es que mantenga un sitio diana común entre varias especies para ampliar su espectro bacteriano, el tercero es que tenga poca homología con sitios dianas en el huésped para así evitar toxicidad y por último encontrar aquellos que en poca dosis generen el efecto biológico deseado.^{4,5}

CLASIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

En términos generales se dice que la posibilidad de que una bacteria desarrolle resistencia bacteriana hacia un fármaco tiene relación con el número de sitios de diana de ataque hacia ésta, esto quiere decir que los fármacos con múltiples sitios de ataque tienen menor posibilidad de desarrollar resistencia bacteriana de manera rápida, en esto también se basa el hecho de que sean pocas las indicaciones de monoterapia antibiótica.^{2,3,5}

La resistencia bacteriana se puede dividir en endógena y exógena, la endógena está relacionada con mecanismos propios del microorganismo que pueden ser mutaciones o por medio de selección natural y la exógena está relacionada principalmente por adquisición de mecanismos de resistencia por medio de microorganismos en el ambiente de la bacteria que pueden ser productores de antibióticos, comensales o patógenos no humanos y por medio de la transmisión de genes por vía horizontal. Estos distintos mecanismos y repertorio genómico se le ha titulado como “resistoma” el cual abarca desde modificaciones químicas o destrucción del antibiótico, bombas de eflujo, protección o cambios específicos en el sitio de acción de éste.^{4,5}

Respecto a la monoterapia, aquellas drogas que tengan menos propensión al desarrollo de estos dos tipos mencionados de resistencia serán las ideales para utilizarse de esta manera como es el caso de Linezolid por ejemplo. También es importante en el desarrollo de nuevos fármacos evitar la ya mencionada resistencia cruzada. Se menciona que el tiempo en el cual se desarrolló resistencia entre los fármacos naturales fue relativamente largo, por ejemplo, a pesar de que la resistencia a penicilina se vio rápidamente posterior a su uso en la clínica en cepas de estafilococo aureus, en el caso de la vancomicina con los enterococos tomo 33 años en ser reconocida esta resistencia en la clínica, en el caso de otros antibióticos como sulfonamidas, fluoroquinolonas y oxazolidinonas fue de 23,11 y 6 años respectivamente.²

Normalmente en ausencia de una droga inhibidora muchas formas de resistencia implican un costo metabólico, en el cual mientras no exista el estímulo, estas cepas se pueden mantener con un ciclo bajo de replicamiento y no competir con las cepas no mutadas. En ciertas situaciones

de mutaciones puntuales se puede reducir este costo metabólico implicado y hacer que el mecanismo de resistencia se esparza en la población de microorganismos circundantes. A pesar de todo lo anteriormente mencionado existen fármacos que a pesar de ser usados en monoterapia no implican un desarrollo rápido de resistencia intrínseca como en el caso de la fosfomicina para infecciones de vías urinarias, esto tiene relación con los altos niveles de concentración que tiene en orina, lo cual le confiere más posibilidad de matar a la bacteria, así como el número total de microorganismos existentes en el caso de una infección de vías urinarias no complicada.³

En resumen, con todo lo anteriormente dicho, descubrir sitios de acción específicos ha sido el principal esfuerzo en los últimos 20 años, con poco avance al respecto. Aunque existen nuevos fármacos en desarrollo no se sabe si estos proyectos serán abandonados, entre los múltiples motivos se incluyen los siguientes ejemplos: No se ha probado la MIC necesaria para su uso, no se descarta su toxicidad, no son selectivos para sitios de acción que no involucren a células humanas, o si por ejemplo si por un solo evento de mutación relacionado por resistencia se abandonen. Todo esto nos hace tomar en cuenta que la prioridad es preservar la antibioticoterapia que tenemos disponible, y la única forma de lograrlo es haciendo un uso adecuado de ella, para evitar la aparición de resistencia en lo que llegamos al punto de desarrollo de nuevos antibióticos en la práctica clínica.⁴

La OMS define en su reporte global de infecciones, la resistencia a antibióticos de nueve bacterias que son de preocupación internacional. *Escherichia coli*: Resistencia a cefalosporinas de tercera generación, incluyendo resistencia conferida por betalactamasas de espectro extendidos y fluoroquinolonas. *Klebsiella pneumoniae*: Resistencia a cefalosporinas de tercera generación, incluyendo resistencia conferida por betalactamasas de espectro extendido y carbapenems. *Staphylococcus aureus*: Resistencia a drogas con efecto antibetalactamasas (metilina, y *S. aureus* metilino resistente). *Streptococcus pneumoniae*: Resistencia o no susceptibilidad a penicilinas (o ambos). *Salmonella* no *typhi*: Resistencia a fluoroquinolonas. Especies de *Shigella*: Resistencia a fluoroquinolonas. *Neisseria gonorrhoeae*: Disminución de susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación.³⁰

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

Es importante definir y esclarecer cual es la importancia del estudio de la resistencia bacteriana y cómo nos afecta en el ámbito de la práctica clínica. A pesar del control de enfermedades infecciosas a gran escala, las enfermedades infecciosas en el ámbito hospitalario siguen generando millones de muertes a nivel mundial. Uno de los grandes retos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas es la sepsis. La sepsis en pediatría se define, según el último consenso validado en pediatría. (Goldstein 2005), como aquel proceso de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada. Ésta, a pesar de ir en disminución, como se observa en datos que datan de 1966 donde existía una mortalidad asociada del 97% pudiéndose lograr una disminución del 9% para principios de la década de los 90, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. Según Watson y col. en niños de EE. UU. con sepsis grave (infección bacteriana o fúngica con al menos una disfunción orgánica) se informaron 42,000 casos en 1995 con una tasa de mortalidad del 10.3%.^{13,15}

En Estados Unidos más de un tercio de los niños que mueren en centro de tercer nivel tienen como diagnóstico sepsis grave. Representando un 7% de las muertes anuales entre la población pediátrica. A pesar de los grandes avances relacionados a esta enfermedad, aún existe poca evidencia confiable en sepsis pediátrica por lo cual muchos aspectos dependen del consenso de expertos y alguna evidencia relacionada con sepsis en adultos. Solo hasta el 2012, se han brindado hallazgos más recientes relacionados con sepsis pediátrica en la campaña de Surviving Sepsis. Por otra parte, en un estudio epidemiológico global (el estudio SPROUT) también se menciona la inadecuación de la definición actual de sepsis pediátrica. En 2013, se realizó este estudio transversal de colaboración global a 128 sitios en 26 países, incluidos el mundo desarrollado y el mundo en desarrollo. Este estudio histórico demostró que la prevalencia de sepsis grave fue del 8,2% entre los niños en UCI (<18 años) con una mortalidad hospitalaria asociada del 25%, la cual no fue diferente por edad, así como entre países desarrollados y en desarrollo. Además, a través del subgrupo de análisis del estudio SPROUT se sugirió que la disponibilidad de camas en la UCIP afecta la mortalidad de niños con sepsis grave en el mundo desarrollado.¹⁵

DEFINICIONES

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:

- Temperatura central $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia: frecuencia cardíaca >2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos o elevada persistencia inexplicada por más de 0.5 a 4 horas, o para niños <1 año bradicardia: $<p10$ para la edad en ausencia de estímulos vagales alfa bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0.5 horas.
- Polipnea: frecuencia respiratoria >2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros.

Infección: Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial o purpura fulminante).

Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.¹⁵

Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardiaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica y p95 para valores elevados de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).

Grupo etario		Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)		Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	Cuenta leucocitaria (Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$)	Presion sanguinea sistolica, mmHg
		Taquicardia	Bradicardia			
Recien nacido	0 día a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
Neonato	1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
Lactante	1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
Preescolar	2-5 años	>140	No aplica	>22	15.5 o <6	<94
Escolar	6-12 años	>130	No aplica	>18	>13.5 o <4.5	<105
Adolescente y adulto joven	13 hasta 18 años	>110	No aplica	>14	>11 o <4.5	<117

ANTECEDENTES

PANORAMA NACIONAL

En un estudio realizado en un hospital de Monterrey en un periodo de 19 años, se reportó una tasa de bacteriemia del 7.3/1000 egresos. Con predominio de *S. aureus* y *S. epidermidis* en 36.8% de los aislamientos seguidos de *E. coli* y *P. aeruginosa*, en menor número se aislaron otras bacterias. En otro estudio realizado en la ciudad de Toluca en el año 2014 se reportó una frecuencia de sepsis del 41%, con los lactantes como el grupo más afectado en 77%. Determinando a la neumonía como la causa más frecuente de sepsis. En otro estudio de índole nacional realizado en un hospital del IMSS en Durango se reportó un predominio de microorganismos Gram positivos sobre los Gram negativos como agentes causales de infección nosocomial (61.11% vs 38.88%). *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los principales microorganismos aislados, aunque en este estudio se incluyeron paciente con neumonía asociada a ventilación. De estos aislamientos las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron sensibles a oxacilina. El 30% de las enterobacterias aisladas mostraron resistencia al menos a una cefalosporina de tercera generación y a un aminoglucósido. De éstas se reportan que el 100% de cepas aisladas de hemocultivos y aspirados traqueales fueron resistentes a múltiples antibióticos y solo sensibles a imipenem/cilastatin y ciprofloxacina.

PANORAMA INTERNACIONAL

En un estudio realizado en un Hospital Universitario de Paraguay se logró aislamiento bacteriano en el 34% de los estudiados y 18% de los hemocultivos se reportaron positivos. Los gérmenes aislados tuvieron la siguiente distribución: Gram negativos 42%, coco Gram positivos 35.5% y hongos 22.5%. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron entre los Gram negativos *Pseudomonas aeruginosa* 16% y *Klebsiella pneumoniae* 16%, entre los Gram positivos el neumococo 9.7%, estafilococos aureus 9.7% y *S. epidermidis* 9.5% y entre los hongos *Candida spp* 22.5%. En otro estudio realizado en un Hospital Escuela en Honduras se identificó el germen causal mas frecuente en un 44% de éstos, el más frecuente correspondió a *Pseudomonas*

aeruginosa en un 15% seguido por *Klebsiella pneumoniae* en un 6%. En otro estudio realizado en Estados Unidos en un hospital pediátrico en Utah, de los hemocultivos positivos los organismos más frecuentemente aislados fueron estafilococo coagulasa negativo, estafilococo aureus y estreptococos en 35%, 23%, 15% respectivamente. En otro estudio realizado en Hungría, se reportó a las enterobacterias (68.3%) como las bacterias más predominantes y *Pseudomonas* spp (17.9%). La multidrogoresistencia se detectó en 33.6% de los casos con las cifras mas altas en *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *pseudomonas* spp. En otro estudio llevado a cabo de manera global en distintos países, el estudio SPROUT (Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies study). Se reportó que el sitio más común de foco primario fue el pulmonar en un (40%) y hemocultivo (19%). Algún organismo fue aislado en 65% de los pacientes y los hemocultivos fueron positivos en 26%, incluyendo aquellos con bacteriemia secundaria.

Por último, Kawasaki (2017), recopila la información epidemiológica de varios estudios donde se incluye el estudio SPROUT previamente mencionado, desde 1995 en el estudio de Watson et al, se reporta una incidencia de 0.56 casos por cada 1000 niños, así como una mortalidad de 10.3%, donde se ve un aumento en la prevalencia de 1995 al 2005, alcanzando 0.89 casos por cada 1000, pero disminuyendo la mortalidad de 10.3 a 8.9% en esa década, del 2004 al 2012 con información de otro estudio en EUA, Balamuth et al, también aumento de la prevalencia de un 3.7 a un 4.4% y se asoció a una mortalidad de 14.4% y en el estudio SPROUT en 2013 donde se reportó una prevalencia de 8.2% con un 25% de mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública a nivel mundial, según datos de la OMS, en Estados Unidos al menos 2 millones de personas son infectadas por bacterias resistentes a antibióticos y al menos 23,000 personas mueren como resultado de esto. Existen bacterias de preocupación prioritaria debido a su alta tasa de desarrollo de resistencia, según el reporte GLASS también de la OMS son las siguientes: *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp., *S aureus*., *S. pneumoniae*., *N. Gonorrhoea*. y *Shigella* spp.

Tan solo en el año 2016, las 3 principales causas de ingreso en el servicio de pediatría fueron padecimientos infecciosos sumando un total de 30.5%, casi una tercera parte de los ingresos totales, en la UCIP del total de ingresos, el 28% de los ingresos presentaron padecimientos infecciosos también correspondiendo a una cifra cercana a una tercera parte de los ingresos. La segunda causa de mortalidad en el servicio de pediatría corresponde a padecimientos infecciosos (infecciones respiratorias agudas bajas) en un 6.7%, solamente superada por las malformaciones congénitas del corazón, según la base de datos de la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali.

En la mayoría de los hospitales del país no se cuenta con una base de datos suficiente, que establezca los principales microorganismos causales de infecciones nosocomiales ni tampoco el antibiograma correspondiente. El conocer la microbiota local permitirá establecer estrategias para un mejor aprovechamiento y uso de recursos, principalmente antibióticos, así como evitar el desarrollo de resistencias farmacológicas, pero para esto es necesario comenzar por resolver la interrogante principal, ¿Cuál es el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales del Hospital General y Materno infantil de Mexicali?.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a antibióticos es un problema de salud mundial, es de tal magnitud que la OMS establece desde octubre del 2015 un programa de vigilancia global para vigilancia de resistencia antimicrobiana denominado GLASS por sus siglas en inglés. También de acuerdo con la OMS si no se toman acciones en todos los países para el año 2050 las muertes relacionadas con la resistencia antimicrobiana pueden superar las defunciones por cáncer. En México desde junio del 2018 se publica la estrategia nacional de acción contra la resistencia a los antimicrobianos y desde el 2010 se establecen medidas como la política regulatoria de venta de antibióticos con receta médica.

Actualmente se estima que 700,000 personas fallecen al año por infecciones provocadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial, y en caso de que no se tomen medidas activas contra este problema, para el año 2050, 10 millones de vidas al año y un total acumulativo de 100 billones de dólares de producción económica están en riesgo debido al aumento de las infecciones resistentes a los antibióticos.

El siguiente estudio tiene como objetivo establecer el comienzo de la creación de una base local con el reporte de hemocultivo y antibiograma realizados en dos hospitales de segundo nivel de la localidad, el estudio es viable respecto a que se tomará el punto de corte de un año, para poder reportar los resultados obtenidos; esto beneficia a nuestra comunidad, dado que contar con estos datos permite dar una antibioticoterapia mejor dirigida con lo cual se pretende disminuir los días de estancia intrahospitalaria lo cual se verá reflejado en menor ausentismo laboral, también en el ámbito social disminuye la propagación de cepas resistentes en la comunidad, en lo académico permite apegarnos al manejo establecido por organismos internacionales y en el ámbito hospitalario optimiza la utilización de recursos intrahospitalarios que se verá reflejado en menor coste económico por ingreso hospitalario. Debido a que no se cuenta con estudios previos en este ámbito en las unidades hospitalarias estudiadas, es necesario establecer las bases de futuros estudios en este ámbito, además de centrar la atención en un problema prioritario que requiere atención inmediata, así como la implementación tanto de recursos económicos y de infraestructura para contar con el recurso disponible en la misma unidad hospitalaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer el perfil de resistencia de microorganismos aislados por hemocultivo en dos hospitales de segundo nivel en Mexicali, B.C.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Identificar género y especie los microorganismos aislados a partir de hemocultivos en pacientes de la terapia intensiva pediátrica y neonatal en ambas unidades hospitalarias.

-Analizar los resultados de antibiogramas de las cepas aisladas a partir de los hemocultivos positivos con el fin de conocer su perfil de resistencia.

-Calcular la frecuencia de hemocultivos positivos en pacientes de ambas unidades hospitalarias.

-Caracterizar los microorganismos aislados en orden de frecuencia.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Descriptivo, transversal y ambispectivo.

TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

El procedimiento de recolección de muestras en el Hospital General de Mexicali se llevó a cabo de la siguiente manera: 1) Posterior al ingreso de un paciente a la UTIP se evaluó si cumplía con los criterios de inclusión, que consistía de primera instancia si el paciente contaba con diagnóstico de sospecha alguna infección; 2) Se aplicaron los criterios de sepsis de Goldman et al. (2005), en caso de cumplirse, el paciente se incluía en el estudio; 3) Se tomó la muestra del hemocultivo de la siguiente forma; si el paciente contaba con vía venosa central la cual llevaba un tiempo menor a 5 días de colocación, se permitía la toma de muestra de cultivo del catéter venoso central, si el paciente no cumplía con este criterio se procedía a la toma de muestra de hemocultivo periférico; 4) Se identificó la muestra que incluyó: un número de identificación según la base de datos así como fecha y hora de toma, y sitio de toma de la muestra; 5) Si existía posibilidad de llevar la muestra para su procesamiento se llevaba en ese momento a laboratorio externo (El Dorado, Mexicali, B.C.), de no ser esto posible se mantenía la muestra ya tomada en incubadora o en su defecto al aire ambiente; 6) Una vez la muestra en laboratorio se procedió a la siembra en medio de cultivo gelosa sangre de carnero al 5%, 7) En el periodo de 48 a 72 horas se establece un resultado preliminar donde se observa si existió crecimiento bacteriano, de ocurrir así, se da resultado como positivo y se procede a realización de antibiograma con método de difusión en disco, esto consiste en la aplicación de discos impregnados con antibiótico que se encuentran codificados para reconocimiento del fármaco, según el grado de halo de inhibición, se clasifica según los lineamientos de la NCCLS como sensible, intermedio o resistente, para fines de este estudio los resultados intermedios se clasificaron como resistentes; 8) Posteriormente se anexó a la base de datos los resultados finales obtenidos.

TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI

El procedimiento de recolección de muestras en el Hospital Materno Infantil es muy similar al descrito previamente: 1) Todo aquel paciente con diagnóstico de sepsis neonatal se procede a toma de hemocultivo central o periférico según los lineamientos propios de la unidad hospitalaria, 2) Se lleva de manera inmediata el frasco de hemocultivo a laboratorio y se coloca en incubadora en lo que se envía a laboratorio externo (Bioquímica Laboratorio), para su procesamiento; 3) Si existe crecimiento bacteriano se hace un reporte preliminar de este a las 48 y 72 horas de siembra, realizándose un total de 3 siembras para tomar como negativo el cultivo; 4) Los resultados positivos pasan por el mismo procedimiento de realización de antibiograma por método de difusión en disco, reportándose como sensible, intermedio o resistente según el tamaño del halo de inhibición con base en los lineamientos de la NCCLS, de igual forma para fines de este estudio se tomaron como resistentes aquellos resultados reportados como intermedios. Se realizó de igual manera el vaciado de la información en la base de datos.

LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

- Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali, B.C.
- Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Materno Infantil de Mexicali. B.C.

OBJETO DE ESTUDIO:

Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali, B.C. y pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Materno Infantil de Mexicali, B.C. que cumplan los criterios de inclusión para la toma de muestra.

POBLACIÓN DE REFERENCIA (HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI):

Población UCIP (2018): 154 pacientes

Población UCIP con resultados de hemocultivo (2018): 24 pacientes

Número total de muestras procesadas: 24 hemocultivos

Porcentaje de pacientes cultivados: 15.5%

POBLACIÓN DE REFERENCIA (HOSPITAL MATERNO INFANTIL):

Población UCIN (2018): 330 pacientes

Población UCIN con resultados de hemocultivo (2018): 130 pacientes

Número total de muestras procesadas: 182 hemocultivos.

Porcentaje de pacientes cultivados: 39.3%.

UNIVERSO: 484 pacientes.

MUESTRA: 206 hemocultivos

TIPO DE MUESTREO: No probabilístico por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Paciente que ingrese a terapia intensiva pediátrica y cumpla la definición operacional de sepsis según Goldstein et al. (2005).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Paciente que ingrese a terapia intensiva pediátrica que no cumpla los criterios de inclusión.

HOSPITAL MATERNO INFANTIL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Paciente con ingreso a terapia intensiva neonatal con sospecha de infección o sepsis que tengan hemocultivo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Paciente que ingrese a la terapia intensiva neonatal que no cumpla con los criterios de inclusión.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES:

- Expediente clínico del paciente
- Reportes de resultado de hemocultivo y antibiograma (donde aplique).

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	OPERACIONALIZACIÓN
Edad	Años o meses cumplidos.	Cuantitativa politómica	0 a <15 años
Sexo	Según sexo biológico	Cualitativa dicotómica	-Masculino -Femenino
Diagnóstico	Procedimiento que consiste en emitir un juicio sobre el carácter exacto de una enfermedad u otro problema, especialmente. después de un examen, o de tal juicio.	Cualitativa politómica	Según el diagnóstico, principalmente de origen infeccioso que aplique.
Sitio de infección	Se refiere al sitio anatómico de infección primario.	Cualitativa politómica	-Sistémico -Pulmonar -SNC -Abdominal -Urinario
Hemocultivo	Muestra de sangre sometida a cultivo de microorganismos. Permite la recuperación de patógenos potenciales de pacientes sospechosos de tener bacteriemia o fungemia.	Cualitativa dicotómica	-Positivo -Negativo
Microorganismo	Se refiere a todo aquel organismo solamente visible al microscopio, bacteriano o fúngico, aislado por medio del hemocultivo.	Cualitativa politómica	Bacterias gram negativas, gram positivas, aerobias, anaerobias, hongos.
Antibiograma	Una recopilación de datos generalmente en forma de una tabla que resume el porcentaje de patógenos bacterianos individuales susceptibles a diferentes agentes antimicrobianos.	Cualitativa politómica	Los puntos de corte se utilizan para definir la categoría clínica de susceptibilidad: susceptible (cuando el crecimiento es inhibido in vitro por una concentración del antibiótico que se asocia con una alta probabilidad de éxito en la terapéutica), resistente (cuando se asocia a una alta probabilidad de fracaso en la terapéutica).

Días de estancia	Se define como los días de estancia intrahospitalaria, es decir inicia a partir de la fecha de ingreso hospitalaria y finaliza el día del egreso hospitalario.	Cuantitativa politómica	Se mide en forma numérica según los días de estancia intrahospitalaria.
Tipo de infección	Se refiere al lugar de obtención de la infección esta puede ser adquirida en la comunidad o extrahospitalaria y adquirida en medio intrahospitalario o nosocomial.	Cualitativa politómica	Comunidad Nosocomial Congénito

ASPECTOS ÉTICOS

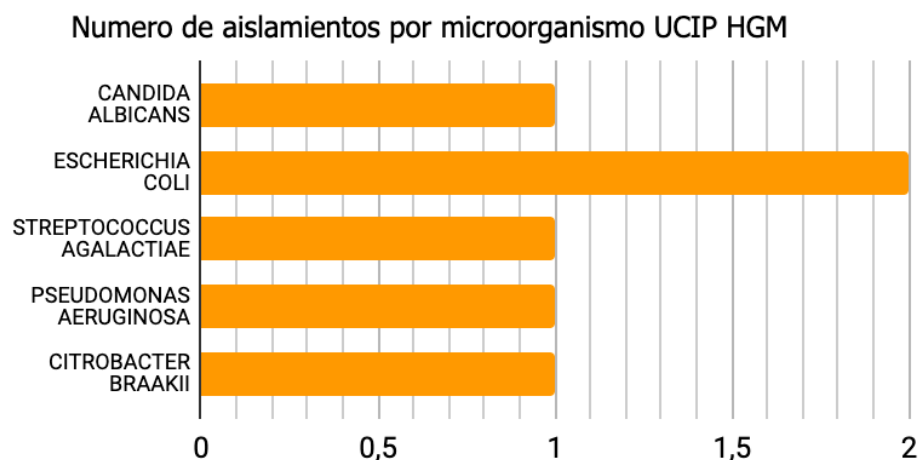
El presente trabajo está apegado a los principios bioéticos de no maleficencia, de beneficencia dado que la información obtenida del aislamiento microbiológico fue utilizada para otorgar un tratamiento específico a los pacientes, el principio de autonomía en este caso se lleva a cabo con la autorización de los padres o tutores legales por medio del consentimiento informado hospitalario, y de justicia dado que todos los pacientes se les otorgaron las mismas posibilidades de ser participes en el estudio cuando se cumpliera con los criterios de inclusión establecidos en el presente trabajo, todo esto además apegado a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud.

RESULTADOS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

En el Hospital General de Mexicali el universo de estudio consistió en los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva pediátrica, abarcando un total de 154 ingresos a terapia intensiva en el periodo del 1 enero de 2018 al 31 de diciembre del 2018. De estos 154 pacientes, 44 pacientes (28%) tenían diagnóstico de patología infecciosa, a estos 44 pacientes a su ingreso o durante su vigilancia intrahospitalaria, se les aplicó los criterios de Sepsis según la definición operacional de Goldman 2005, de los cuales 24 pacientes (54%), cumplieron la definición operacional por lo cual se les realizó estudio de hemocultivo, obteniéndose los siguientes resultados.

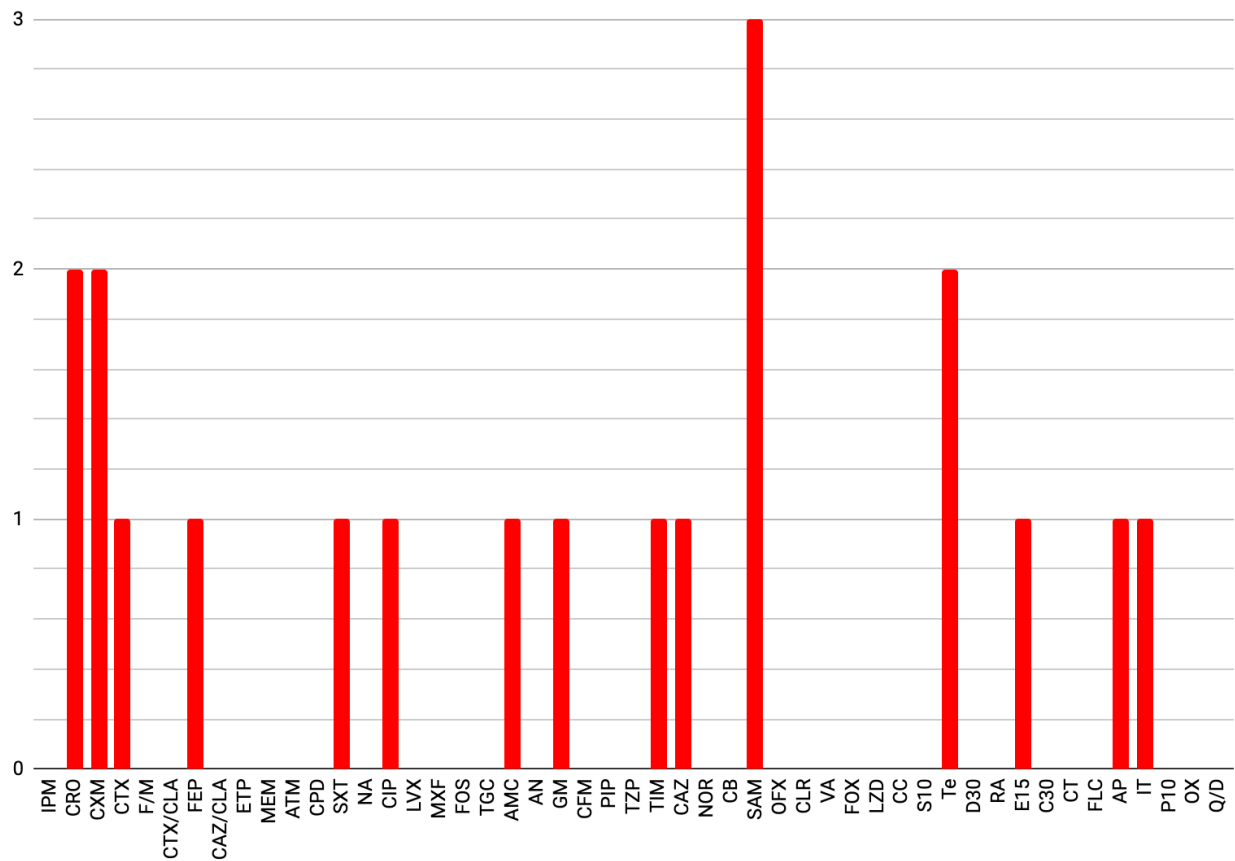
De las 24 muestras de hemocultivos realizadas, se logró resultado positivo es decir aislamiento bacteriano en 6 pacientes, lo cual equivale a un 25% de positividad en las muestras tomadas, de estas muestras con resultado positivo, se aislaron los siguientes microorganismos patógenos.



CODIFICACION DE ANTIBIOGRAMA

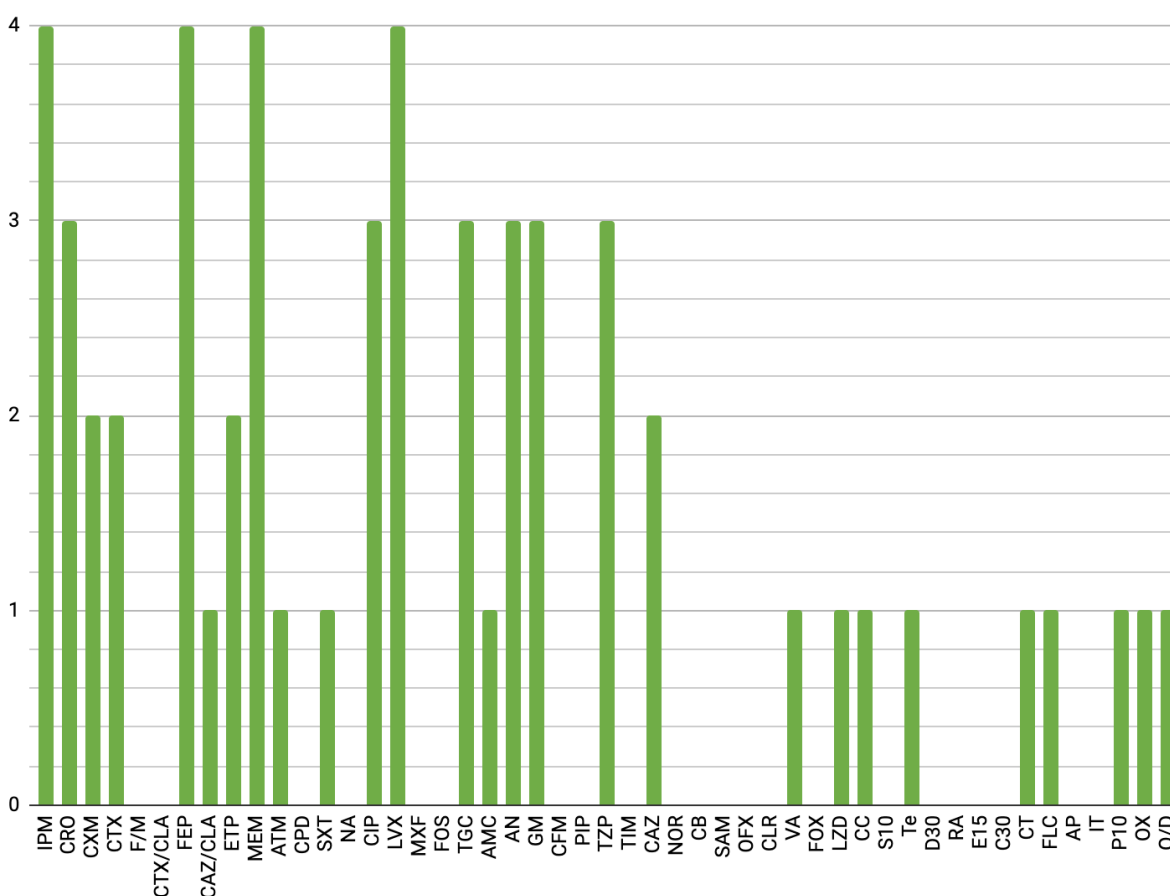
CODIGO	ANTIBIOTICO	GRUPO FARMACOLOGICO
AMC	Amoxicilina / Ac. Clavulánico	Penicilina/Inhibidor B-lactamasa
AN	Amikacina	Aminoglucosido
ATM	Aztreonam	B-lactamico
CAZ	Ceftazidima	Cefalosporina 3ra
CAZ/CLA	Ceftazidima /Ac. Clavulánico	Cefalosporina 3ra/ Inhibidor B-lactamasa
CB	Carbenicilina	Carboxipenicilina
CIP	Ciprofloxacino	Fluoroquinolona
CFM	Cefixima	Cefalosporina 3ra
CLR	Claritromicina	Macrólido
CPD	Cefpodoxima	Cefalosporina 3ra
CRO	Ceftriaxona	Cefalosporina 3ra
CTX	Cefotaxima	Cefalosporina 3ra
CTX/CLA	Cefotaxima / Ac. Clavulánico	Cefalosporina 3ra/ Inhibidor B-lactamasa
CXM	Cefuroxima	Cefalosporina 2da
ETP	Ertapenem	Carbapenem
FEP	Cefepima	Cefalosporina 4ta
F/M	Nitrofurantoina	Nitrofurano
FOS	Fosfomicina	Fosfonato
FOX	Cefoxitina	Cefalosporina 2da
GM	Gentamicina	Aminoglucósido
IPM	Imipenem	Carbapenem
LVX	Levofloxacino	Fluoroquinolona
MEM	Meropenem	Carbapenem
MXF	Moxifloxacino	Fluoroquinolona
NA	Ac. Nalidixico	Quinolona 1era
NOR	Norfloxacino	Fluoroquinolona
OFX	Ofloxacino	Fluoroquinolona
PIP	Piperacilina	Ureidopenicilina
S10	Estreptomicina	Aminoglucósido
SAM	Ampicilina / Sulbactam	Aminopenicilina/ Inhibidor B-lactamasa
SXT	Trimetoprima / Sulfametoxazol	Trimetoprim/ Sulfonamida
TGC	Tigeciclina	Gliciliclina
TIM	Ticarcilina / Ac. Clavulánico	Carboxipenicilina/ Inhibidor B-lactamasa
TZP	Piperacilina / Tazobactam	Ureidopenicilina/ Inhibidor B-lactamasa
VA	Vancomicina	Glicopéptido
FLC	Fluconazol	Azol Antifúngico
AP	Anfotericina B	Antibiótico/Antifúngico
IT	Itraconazol	Azol Antifúngico
P10	Penicilina	Betalactámico
OX	Oxacilina	Betalactámico
CC	Clindamicina	Lincosamida
LZD	Linezolid	2-oxazolidona
Te	Tetraciclina	Tetraciclina
E15	Eritromicina	Macrólido
D30	Doxiciclina	Tetraciclina
RA	Rifampicina	Rifamicina
C30	Cloranfenicol	Anfenicoles
CT	Colistina	Polimixina
Q/D	Quniupristina/Dalfupristina	

Perfil de resistencia de microorganismos aislados por hemocultivo HGM



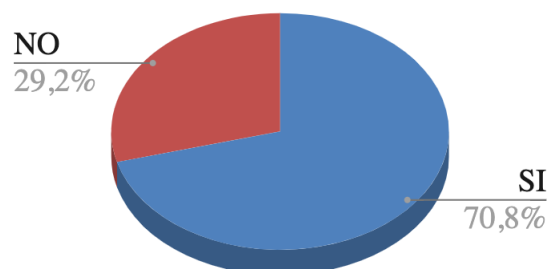
Respecto del perfil de resistencia de los aislamientos de cultivo, el siguiente gráfico muestra los resultados obtenidos en el Hospital General de Mexicali, la mayor resistencia registrada se observó hacia el antibiótico ampicilina sulbactam en el 50% de las cepas aisladas, seguido por ceftriaxona, cefuroxima, tetraciclina en 33% de las cepas aisladas así como resistencia a cefotaxima, cefepima, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacino, amoxicilina/ácido clavulánico, gentamicina, ticarcilina ácido clavulánico, ceftazidima, eritromicina y anfotericina B e itraconazol en el caso del aislamiento correspondiente a *Candida albicans* en un 16% de las cepas aisladas.

Perfil de sensibilidad de microorganismos aislados por hemocultivo HGM



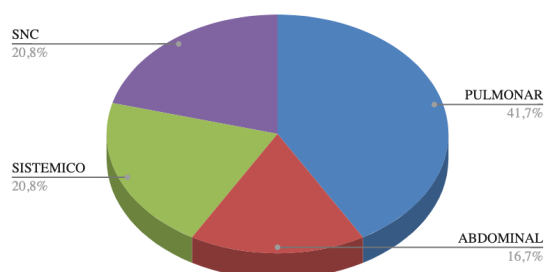
Respecto del perfil de sensibilidad de los aislamientos de cultivo, el siguiente gráfico muestra los resultados obtenidos en el Hospital General de Mexicali, la mayor sensibilidad registrada se observó hacia los antibióticos imipenem, cefepima, meropenem, levofloxacin en un 66% de los casos, seguido de ceftriaxona, ciprofloxacino, tigeciclina, amikacina, gentamicina, piperacilina-tazobactam en un 50% de los casos, cefuroxima, cefotaxima, ertapenem, ceftazidima 33% y ceftazidima/ácido clavulánico, aztreonam, trimetoprim/sulfametoxazol amoxicilina/ac.clavulanico, vancomicina, linezolid, clindamicina, tetraciclina, colistina, fluconazol, penicilina, oxacilina quinupristina/dalfupristina en el 16% de los casos.

PORCENTAJE DE INFECCION RESUELTA HGM



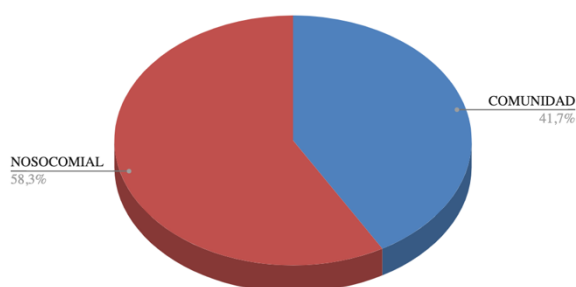
Respecto al porcentaje de infección resuelta, el 70.8% de los pacientes resolvieron y el 29.2% no tuvo resolución del proceso infeccioso de ingreso.

SITIO DE SOSPECHA DE INFECCION HGM



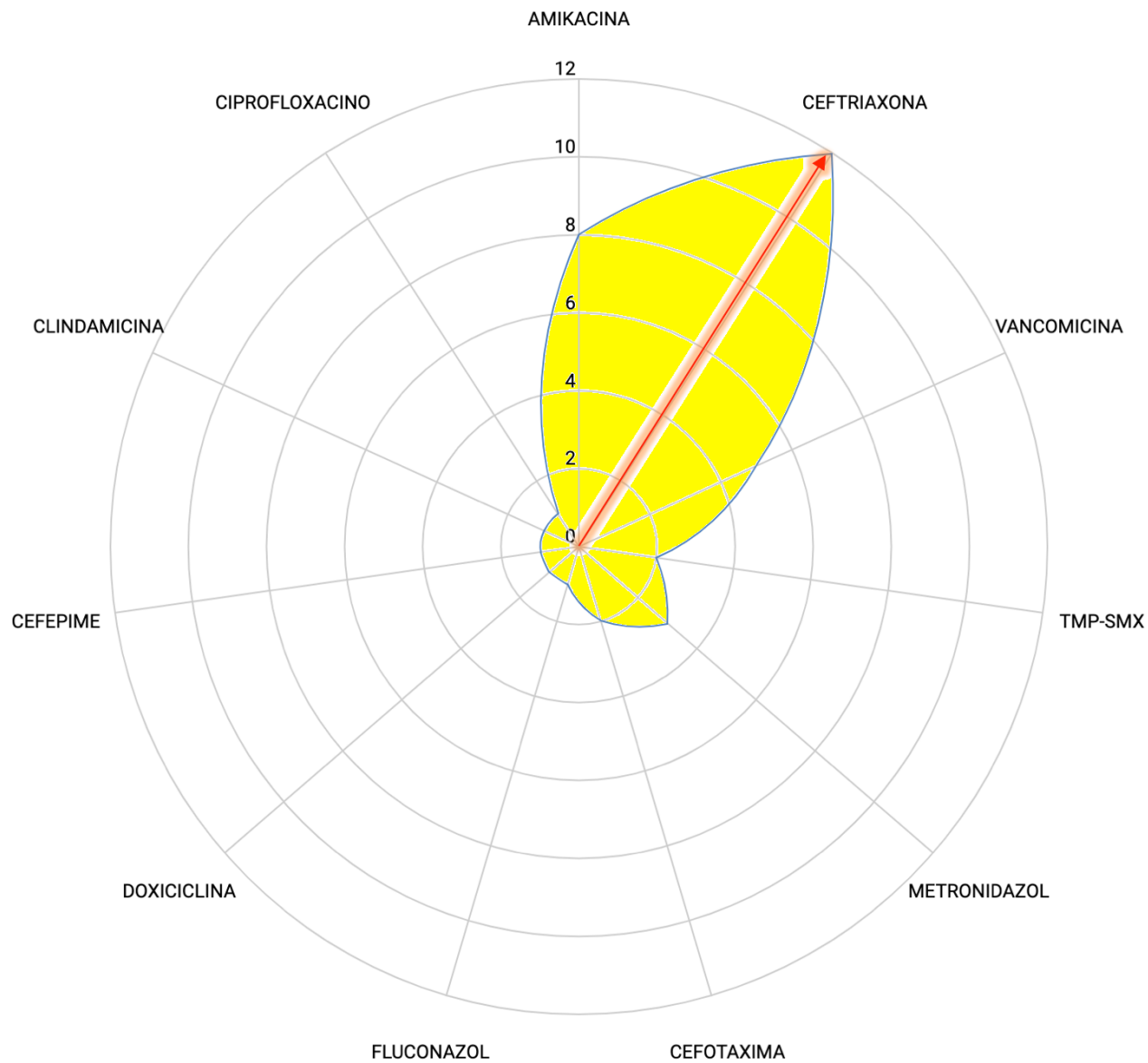
Respecto al sitio de sospecha de infección, el mayor porcentaje correspondió a sitio pulmonar en un 41.7% de los casos, seguido de sistémico en igual porcentaje de 20.8%, y en menor porcentaje sitio abdominal en 16.7% de los casos.

SITIO DE ADQUISICION DE INFECCION HGM



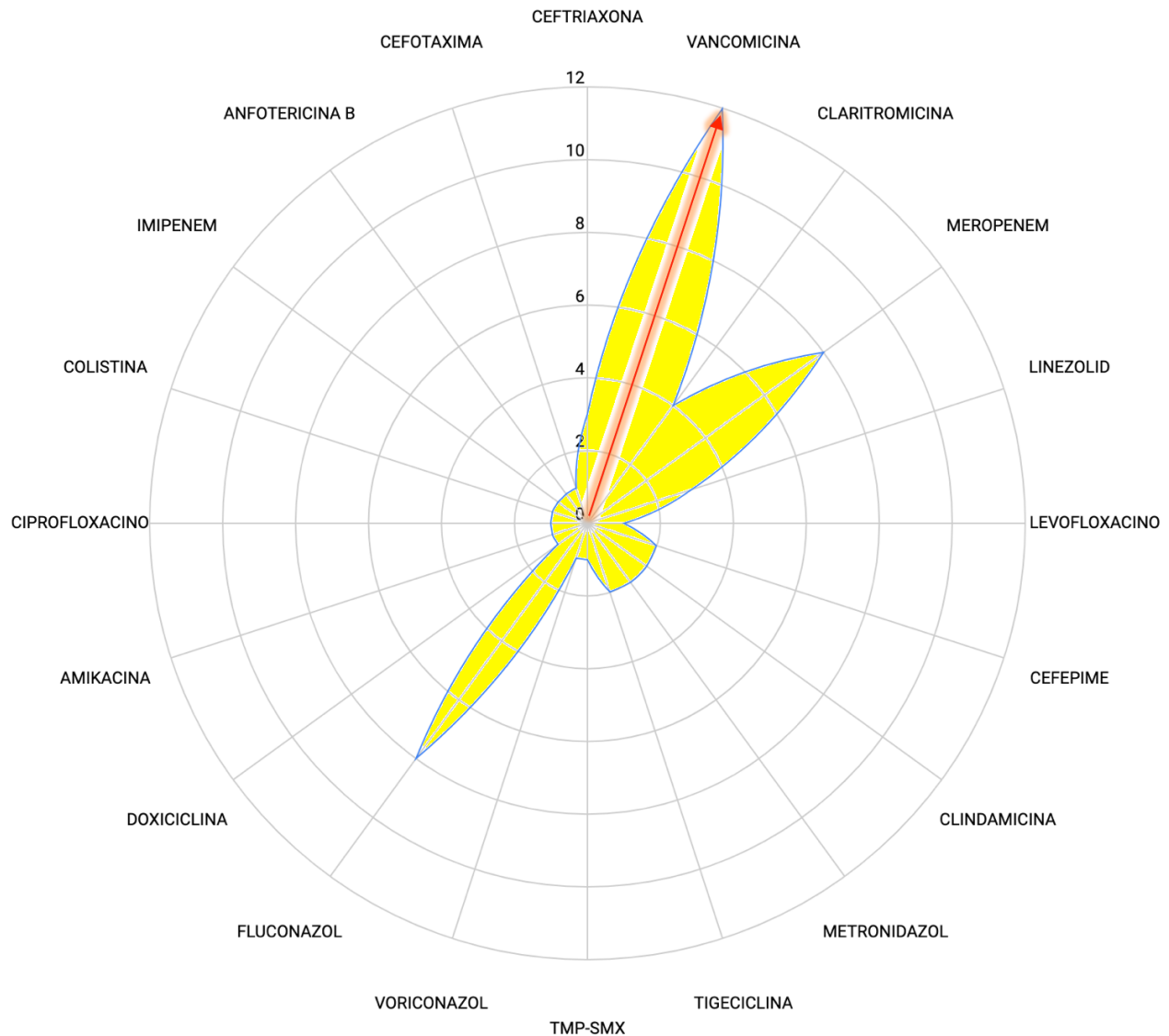
Respecto al sitio de adquisición de la infección el 58.3% fue de origen nosocomial, mientras que el 41.7% fue adquirido en la comunidad.

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA INICIAL HGM



Respecto al esquema de antibioticoterapia empírica inicial, vemos según el gráfico que el antibiótico mayormente utilizado corresponde a ceftriaxona en el 50% de los casos, seguido de amikacina en el 33% de los casos y vancomicina, así como ampicilina en 20% de los casos.

ESCALADA TERAPEUTICA DE ANTIBIOTICOS HGM

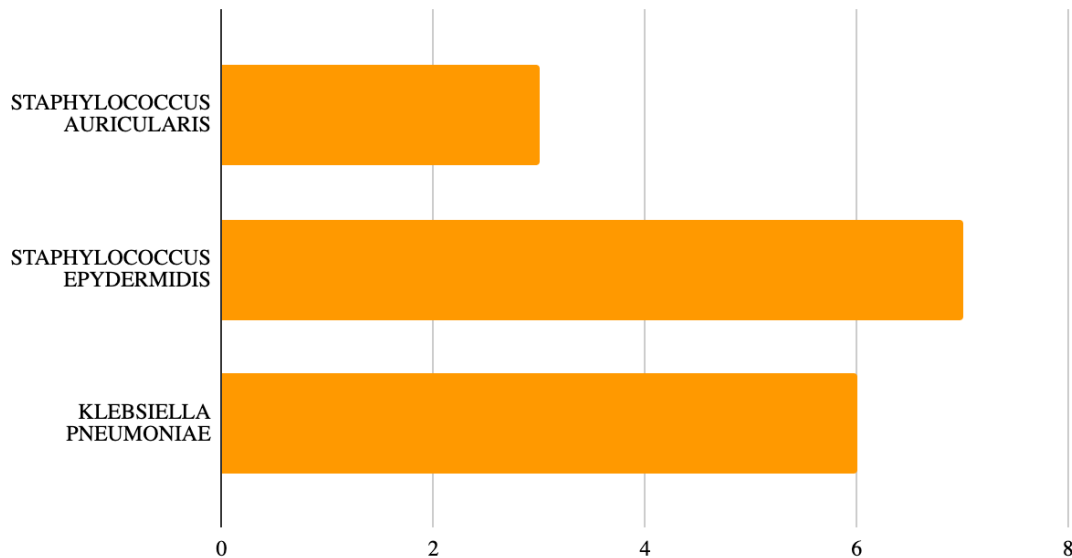


Respecto al esquema de escalada antibiótica, el antibiótico mayormente utilizado correspondió a vancomicina en el 50% de los casos, seguido de meropenem y fluconazol en el 33% de los casos, seguido de claritromicina en el 16% de los casos.

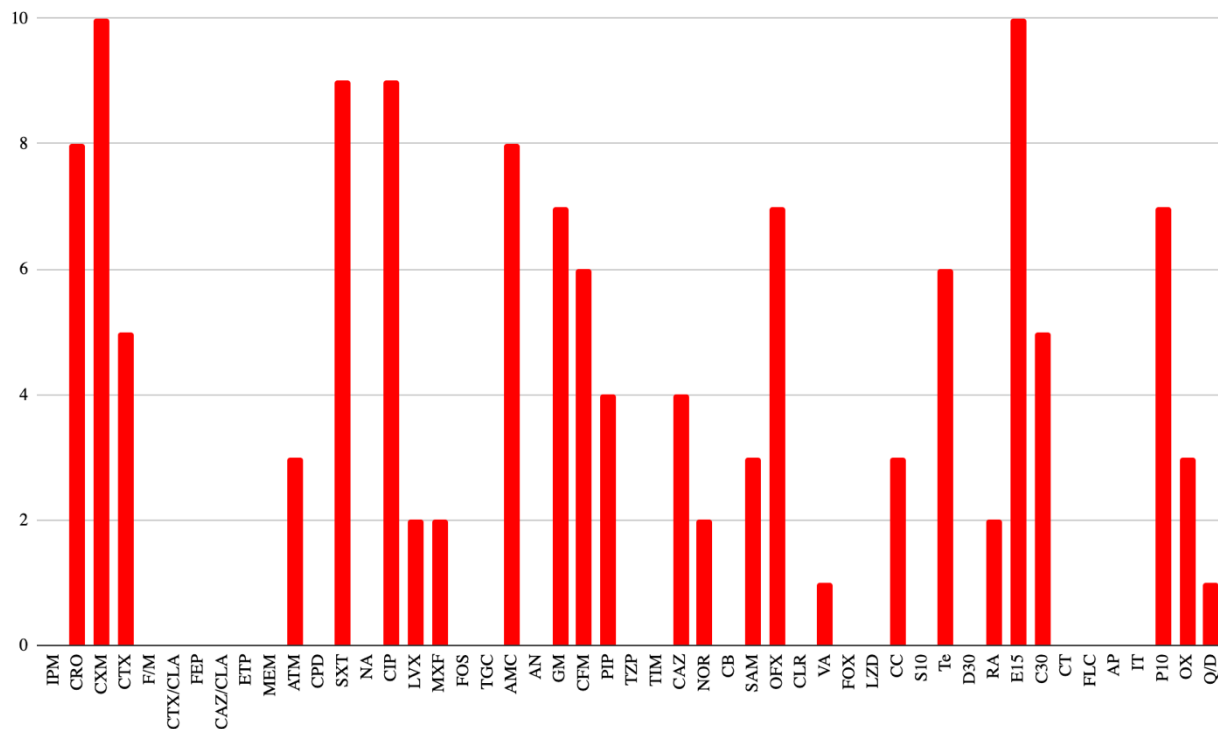
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

En el Hospital Materno Infantil el universo de estudio consistió en los pacientes que ingresaron al servicio de unidad de cuidados intensivos neonatales, los cuales fueron 330 ingresos en el periodo del 1 enero de 2018 al 31 de diciembre del 2018. De estos 330 ingresos, se tomó hemocultivo a 130 pacientes que tenían diagnóstico de sepsis neonatal (39.3%), se colectaron un total de 182 hemocultivos dado que muchos de estos pacientes contaban con la realización de más de un hemocultivo en distinto periodo de tiempo, de estas 182 muestras se obtuvo resultado positivo en 16 muestras de hemocultivo lo cual equivale a un 8.7% de positividad, donde se aislaron los siguientes microorganismos patógenos.

Numero de aislamientos por microorganismo UCIN HMI

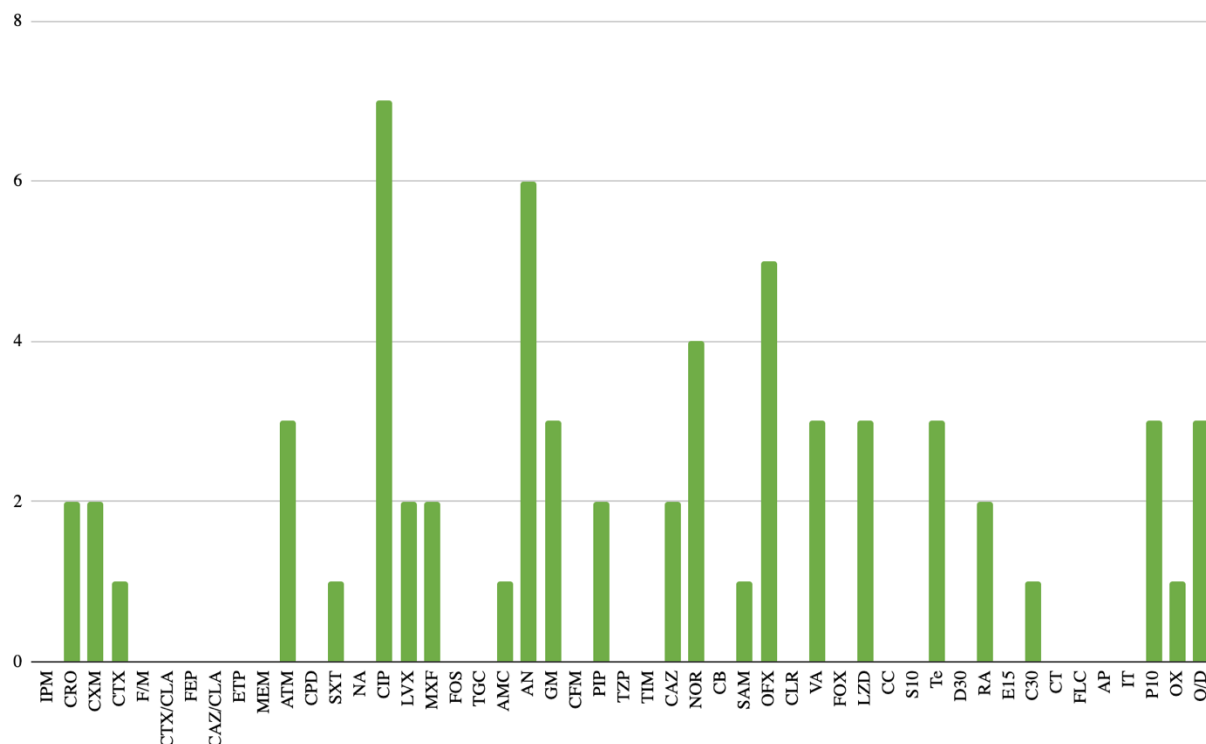


Perfil de resistencia de microorganismos aislados por hemocultivo HMI



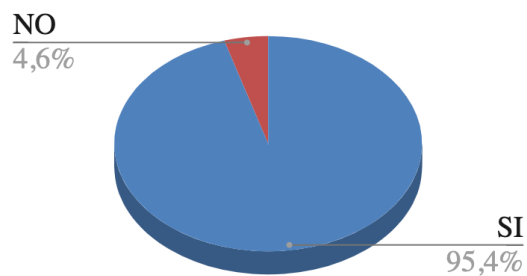
Respecto al perfil de resistencia de los aislamientos de cultivo, el siguiente gráfico muestra los resultados obtenidos en el Hospital Materno Infantil, la mayor resistencia registrada se observó hacia el antibiótico cefuroxima y eritromicina en el 62% de las cepas aisladas, seguido de trimetoprim/sulfametoxazol y ciprofloxacino en el 56% de las cepas aisladas, ceftriaxona y amoxicilina ácido clavulánico en un 50% de los casos.

Perfil de sensibilidad de microorganismos aislados por hemocultivo HMI



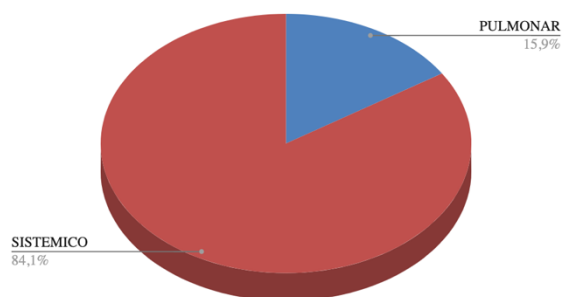
Respecto al perfil de sensibilidad de los aislamientos de cultivo, el siguiente gráfico muestra los resultados obtenidos en el Hospital Materno Infantil, la mayor sensibilidad registrada se observó hacia ciprofloxacino en el 43% de los casos, seguido de amikacina en un 37% de los casos, así como ofloxacino en un 31% de los casos registrados.

PORCENTAJE DE INFECCION RESUELTA HMI



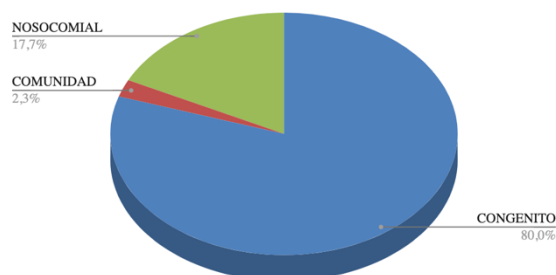
Respecto al porcentaje de infección resuelta, el 95.4% de los pacientes resolvieron y el 4.6% no tuvo resolución del proceso infeccioso de ingreso.

SITIO DE SOSPECHA DE INFECCION HMI



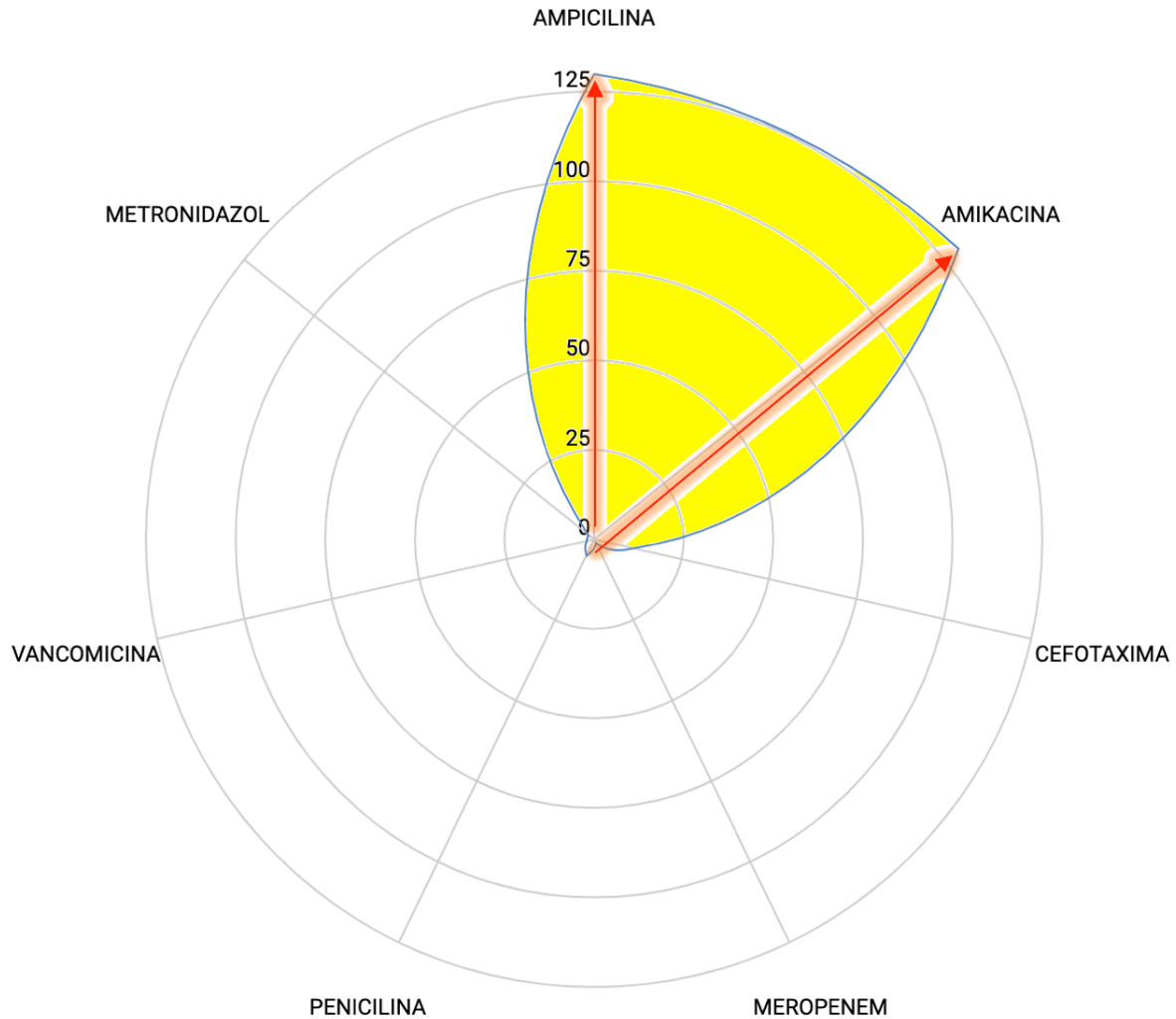
Respecto al sitio de sospecha de infección, el mayor porcentaje correspondió a sistémico en un 84.1%, seguido de sitio de sospecha pulmonar en un 15.9% de los casos.

SITIO DE ADQUISICION DE INFECCION HMI



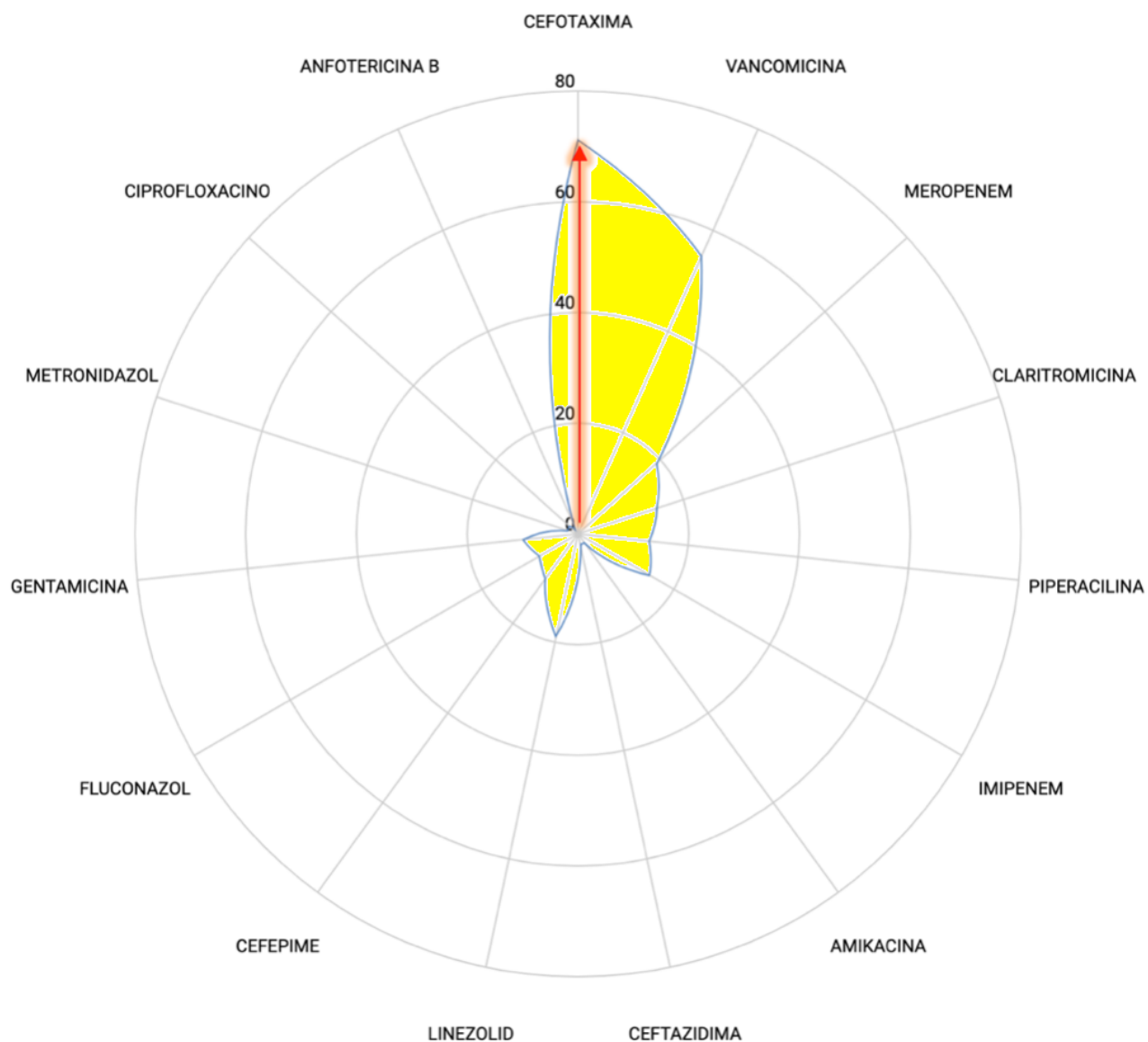
Respecto al sitio de adquisición de la infección el 80% de los casos se clasificó como congénito, el 17.7% nosocomial, un 2.3% de los casos clasificados como adquiridos en la comunidad.

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA INICIAL HMI

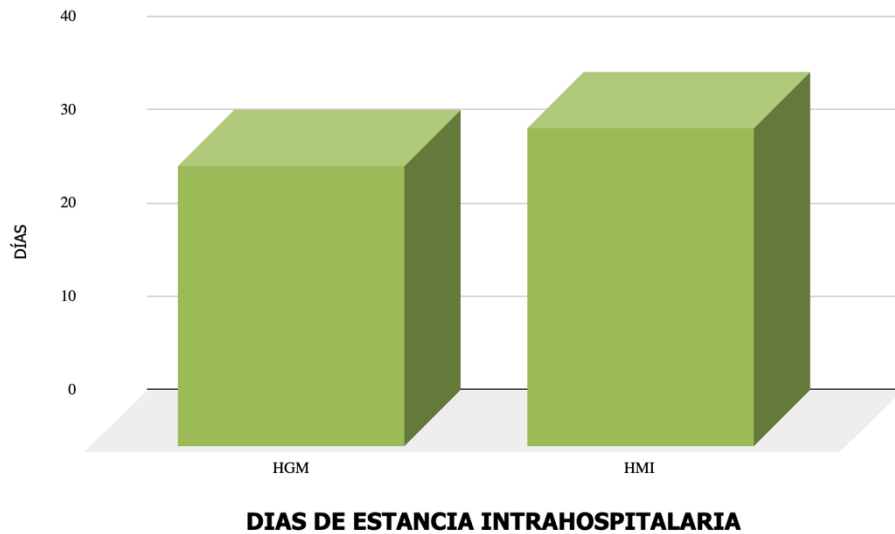


Respecto al esquema de antibioticoterapia empírica inicial, según los datos obtenidos el antibiótico mayormente utilizado corresponde a ampicilina y amikacina en el 100% de los pacientes, seguido de cefotaxima en un 8.4% de los pacientes, esto seguido de 3.8% del uso de penicilina, lo cual se justifica en aquellos pacientes que tenían diagnóstico de sospecha de sífilis congénita.

ESCALADA TERAPEUTICA DE ANTIBIOTICOS HMI

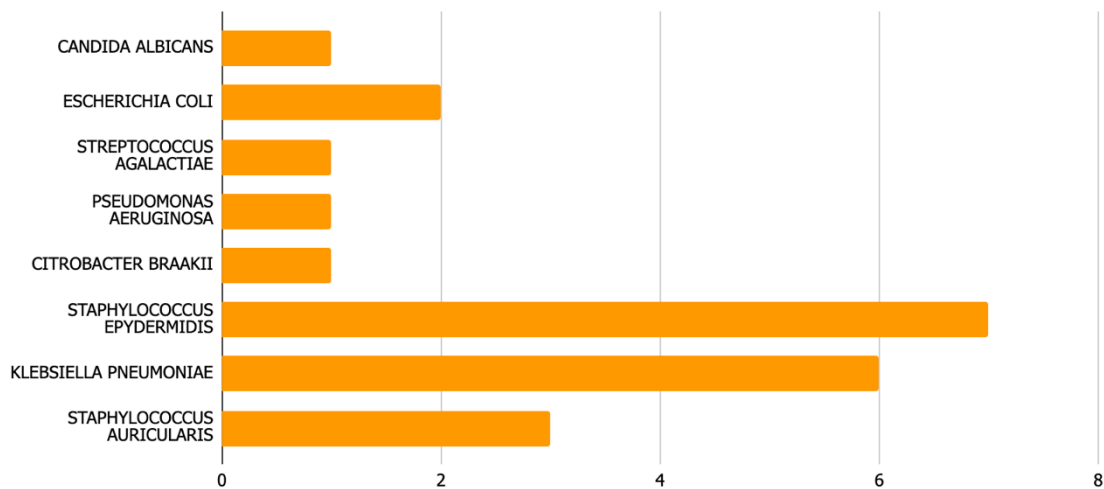


Respecto al esquema de escalada antibiótica, el antibiótico mayormente utilizado corresponde a cefotaxima en un 54.6%, seguido de vancomicina en un 42%, posteriormente meropenem y linezolid en un 14.6% de los casos.



Respecto a días de estancia intrahospitalaria los resultados promedio obtenidos fueron muy similares quedando como sigue; con un promedio de 30 días de estancia intrahospitalaria en el Hospital General de Mexicali, así como un promedio de 34 días de estancia intrahospitalaria en el Hospital Materno Infantil.

Numero de aislamientos por microorganismos (Mixto)



Si se compara el porcentaje de aislamientos positivos entre los dos hospitales (22 hemocultivos) se observa que el organismo mayormente aislado corresponde a Staphylococcus epidermidis en un 31% de los casos, seguidos de Klebsiella pneumoniae en un 27% de los casos, y Staphylococcus auricularis en un 13%.

DISCUSIÓN

Respecto a los resultados obtenidos se decidió iniciar la comparación con los estudios existentes a nivel nacional, uno de estos corresponde al realizado en Toluca⁶ en el Hospital Infantil del Estado de México, este estudio tiene una metodología muy similar al nuestro, con duración de un año, así como población ingresada en el servicio de UCIP, solo que el enfoque fue mas clínico en contraste con el presente trabajo, lo que se puede comparar y que se enumera a continuación:

1) En el caso del Hospital de Toluca, respecto al sitio de infección reportan que un 49.5% de los pacientes con sepsis tenían diagnóstico de NAC, en este trabajo la clasificación usada fue de foco de sospecha pulmonar, lo cual correspondió a un 41.7% de los pacientes lo cual se encuentra cercano al porcentaje que ellos obtuvieron; 2) En el caso de infección del SNC, ellos obtuvieron ese diagnóstico en el 10.7%, en este estudio fue de 20.8% lo cual corresponde al doble de casos; 3) en el caso de infecciones de sitio abdominal en el Hospital de Toluca fue del 10.7% en este trabajo fue de 16.7% ligeramente más elevado; 4) Respecto al porcentaje de mortalidad su resultado fue de 36% de los pacientes, en este trabajo caso fue de 18%, cabe mencionar que estos datos solo incluyen a los pacientes de la UCIP del Hospital General de Mexicali que corresponden al número menor de la muestra del estudio, aunque esto con el fin de hacerlo mas objetivo al comparar dos universos con características similares.

Como limitante estadística en esta comparativa se tiene que este estudio incluyó muy pocos pacientes en comparación con el estudio mencionado, aproximadamente una quinta parte, aun así, la comparación es válida y será interesante observar cómo esto se ajustaría a un tamaño de muestra mayor.

Otro de los estudios que se analizaron fue el realizado en la ciudad de Monterrey N.L.⁷, este estudio puede servir de referente respecto a la frecuencia de aislamientos microbiológicos en México ya que reporta el seguimiento de aislamientos bacterianos en un total de 20 años lo cual podría considerarse un periodo de tiempo considerable para observar una tendencia, ellos reportan que el microorganismo mas predominante respecto a sus aislamientos es *Staphylococcus aureus* y *S.epidermidis* en un 36.8% de los casos, en el caso de este estudio el microorganismo mayormente aislado en las dos unidades correspondió a *Staphylococcus*

epidermidis en un 31% de los casos, lo cual no está muy alejado del resultado reportado por Monterrey, en este caso reportan en segundo lugar microorganismos como *Pseudomonas* y *E.coli*, el porcentaje de aislamiento de *E. Coli* coincide con el de este trabajo del 9% de las muestras analizadas, en el caso de *Pseudomonas* el aislamiento del estudio de Monterrey fue del 8.7%, y en Mexicali de 4.5%, esto probablemente se vio afectado por la diferencia significativa de muestras analizadas en ambos estudios.

Con respecto al porcentaje de resistencia a antimicrobianos en las muestras analizadas en el caso de este estudio, el antibiograma fue dirigido hacia antibióticos diferentes en cada especie estudiada y no de manera general, por lo que se vuelve difícil hacer una comparación directa, aunque si es posible observar tendencias respecto a los antibióticos mayormente reportados como resistentes en las muestras analizadas, en el estudio de Monterrey reportan un aumento de resistencia que va en incremento con respecto al uso de aminoglucósidos y cefalosporinas de amplio espectro principalmente, esta tendencia es reproducible en el estudio de Mexicali sobre todo en el caso de las cefalosporinas. Otro estudio nacional realizado en el Centro Medico Nacional Siglo XXI del IMSS, en una unidad de cuidados intensivos neonatales reportaron al estafilococo coagulasa negativo en un 43.4% de los casos; en este estudio, si se engloban a los estafilococos coagulasa negativo aislados (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus auricularis*) corresponden a un 45% de las muestras aisladas muy similar a lo reportado en el estudio de Centro Médico siglo XXI, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en un 21% de los casos, en el estudio de Mexicali correspondió a un 27% ligeramente mayor al reporte de Centro Médico siglo XXI, respecto al perfil de resistencia antibiótico sus cepas aisladas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido, las cepas de *E. Coli* aisladas en el estudio de Mexicali fueron sensibles a la mayoría de los antibióticos estudiados, en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas, llama la atención como uno de estos aislamientos se repitió en un mismo paciente desarrollando resistencia a 2 antibióticos a los cuales era previamente sensible, a pesar de no ser antibióticos utilizados durante su estancia, se puede inferir que podría existir cierta presión selectiva por el uso de antibióticos de amplio espectro que estuvo expuesto el paciente, a su vez desconocemos si las *klebsiellas* aisladas son productoras de betalactamasas ya que no fue el objetivo de este estudio.

En un estudio realizado en la ciudad de México²⁰, reportan mayor porcentaje de aislamiento de estafilococos (56.7%), seguido de Gram negativos (37.5%) y levaduras (5.8%), lo cual coincide con los hallazgos de este estudio, siendo el mayor porcentaje Gram positivos, seguidos de Gram negativos y levaduras. En la literatura latinoamericana un estudio realizado en Paraguay⁸ resalta el hecho de que se logró aislar algún microorganismo en 34% de los casos, que correspondieron a Klebsiella y Pseudomona, coincidiendo este porcentaje solamente en el caso de Klebsiellas en el estudio realizado en Mexicali.

En un estudio llevado a cabo en Honduras⁹, la mayoría de los casos contaron con foco de infección de sospecha a nivel pulmonar como el estudio realizado en Mexicali, y con predominio de aislamiento de Klebsiella y Pseudomonas no reportando perfil de resistencia. Otro estudio realizado en Chile¹⁸, donde se estudió información procedente de 22 hospitales, de estos, 20 unidades correspondían a unidades de cuidados intensivos, y de estas, 9 correspondían a unidades de cuidados intensivos pediátricos; los resultados obtenidos en estas unidades pediátricas la mayoría de los casos correspondieron a pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos, seguido de Klebsiella BLEE y en tercer lugar por Staphylococcus aureus resistente a oxacilina, no reportando porcentaje de resistencia de las cepas aisladas, pero considerándose como cepas multidrogoresistentes por las características de los aislamientos.

En un hospital en Colombia¹⁹ el 65% de los aislamientos correspondieron a enterobacterias, si lo comparamos con el estudio realizado en Mexicali, el aislamiento de enterobacterias fue del 45%, lo cual es menor a lo reportado por ellos, en el caso del Hospital colombiano, reportaron un total de 11.4% de cepas de estafilococos, lo cual es mucho menor a la cifra reportada en el estudio de Mexicali, aunque no se descarta que alguno de los casos podría haber dado falso positivo por contaminación y no a una bacteriemia real en los pacientes, ya que sale fuera de los objetivos del estudio. Dentro de las cepas mas frecuentes mencionadas en el estudio del Hospital de Colombia, se reporta una tendencia a la resistencia antimicrobiana hacia las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, lo cual es coincidente con los resultados obtenidos en el estudio realizado en Mexicali incluyendo ambas unidades hospitalarias.

En la literatura internacional el estudio SPROUT¹³ nos sirve como referente importante, este estudio se realizó de manera global, en seguimiento a un año de 128 hospitales (unidades de cuidados intensivos pediátricos) de 26 países, este estudio es muy completo en el análisis ya que aborda los dos aspectos tanto el clínico como el microbiológico, para fines de este estudio el enfoque fue en los resultados microbiológicos obtenidos; respecto al sitio de infección primaria, se reporta mayor prevalencia en el aparato respiratorio en un 40.2% coincidente con la información en del estudio en Mexicali.

El total de pacientes con aislamiento positivo fue de 65%, mucho mayor al reportado en este trabajo, de estos, 27.9% corresponden a bacterias Gram negativas, predominando las especies de *Pseudomonas* y *Klebsiella*, y se aisló en un 26.5% bacterias Gram positivas, correspondiendo en su mayoría a *Staphylococcus aureus* en un 11.5%, en menor porcentaje *Staphylococcus epidermidis* en un 3.7% de los casos, lo cual no es coincidente con los resultados del estudio hecho en Mexicali, y considerando que esto pueda verse afectado por el factor de contaminación de la muestra.

Por último, las referencias internacionales del reporte GLASS de la OMS³⁰, que es una iniciativa creada para formar una base de datos a nivel mundial que guíe la terapéutica antibiótica con base en la información proporcionada por varios países que se incluyen en este proyecto, reportan en su base de datos bacterias prioritarias para vigilancia epidemiológica de su resistencia, de las reportadas como protagonistas en aislamientos por hemocultivos coincide en el estudio realizado en Mexicali la presencia de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae*, el objetivo de esta iniciativa es marcar pautas respecto a los antibióticos que deben ser usados en las pruebas de sensibilidad a antibióticos donde figuran cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluorquinolonas y trimetoprim con sulfametoxazol los cuales fueron reportados en los antibiogramas de este estudio y presentaron un importante porcentaje de resistencia, por lo que en un futuro se podrían unir esfuerzos para evitar el uso indiscriminado de estos agentes y evitar promover la aparición de resistencias a nivel local.

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos se puede observar que el porcentaje de aislamiento en las unidades hospitalarias de la ciudad de Mexicali, el porcentaje de aislamiento fue mas alto que el de otros estudios analizados, considerando que el tamaño de la muestra fue menor, aun así habla de un problema latente, y que en el caso de no tomar medidas preventivas y terapéuticas podría tener consecuencias de gran impacto en el orden del cuidado a la salud, mortalidad y letalidad general, así como en el ámbito de la economía de los sistemas de salud, ya que implica el uso de medicamentos de alto costo junto con tecnología de alto nivel para el tratamiento de cuadros severos ocasionados por infecciones ocasionadas por microorganismos con perfil de resistencia alto.

Respecto al perfil de resistencia que fue la interrogante principal de estudio, según los antibióticos analizados en el antibiograma, el principal grupo antibiótico en ambas unidades hospitalarias que mostró un porcentaje importante de resistencia es el de los betalactámicos, sobre todo el grupo correspondiente a los inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas; será importante observar cuántas de estas cepas aisladas son productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo cual podría motivar otra investigación.

En relación al uso de cefalosporinas se sabe que su uso está ampliamente extendido, y que se corroboró en este estudio, siendo ceftriaxona el principal antibiótico utilizado en la terapia intensiva pediátrica, no siendo así en la terapia intensiva neonatal donde el manejo antibiótico de primera línea es a base de penicilinas y aminoglucósidos, se podría suponer que por presión selectiva, se están generando cepas resistentes a estos fármacos, por lo que es importante cuidar y seleccionar eficazmente los antibióticos utilizados en las terapéuticas de los pacientes pediátricos en estado crítico, de otra manera, podría continuar generando la resistencia que se documentó en este estudio con respecto a algunas cepas del género *Klebsiella*.

La elaboración de protocolos de seguimiento para los casos de sepsis en niños con respecto al seguimiento microbiológico son una herramienta importante para optimizar el uso de antibióticos y a su vez disminuir el riesgo de resistencia bacteriana.

Independientemente del tamaño de la muestra, se observó que un adecuado seguimiento de los cultivos en distintas etapas de la enfermedad, permite un mejor tratamiento y resultado en cuanto a control de la infección se refiere.

La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema de salud y de gran impacto económico hospitalario, pues incrementa los costos en el tratamiento, detección, seguimiento así como complicaciones, por lo que este trabajo pretende sensibilizar tanto al personal de salud como a la población en general en cuanto al correcto uso de la terapia antibiótica así como el seguimiento microbiológico de los pacientes para normar conductas terapéuticas efectivas.

RECOMENDACIONES

Realizar cultivos de distintos sitios anatómicos en los pacientes, para un mejor reconocimiento y tipificación de los microorganismos causantes de enfermedades y a su vez permitirá saber el comportamiento de la microbiota de cada hospital.

Crear un protocolo en cada institución que permita actuar de forma uniforme ante un paciente con sospecha de sepsis en lo referente a la toma de cultivos.

Contar con los recursos suficientes para la toma y procesamiento de las muestras en el tiempo y forma adecuados.

Mantener el seguimiento de los cultivos de cada paciente así como un reporte sistemático y documentado que pueda ser consultado de forma confiable.

Establecer un programa de seguimiento y notificación efectivo por parte del Comité de infecciones nosocomiales en conjunto con las áreas críticas de las unidades hospitalarias.

Realizar capacitación continua y uniforme del personal de salud que labore en áreas críticas con respecto al uso de antibióticos así como la importancia en el impacto a la salud de la toma adecuada de cultivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allcock, S., Young, E. H., Holmes, M., Gurdasani, D., Dougan, G., Sandhu, M. S., Török, M. E. (2017). Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Global health, epidemiology and genomics*, 2, e4. doi:10.1017/gheg.2017.4
2. Manavathu, E. K., and Vazquez, J. A. (2017). "The functional resistance of biofilms," in *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance*, Vol. 1, eds D. L. Mayers, J. D. Sobel, M. Ouellette, K. S. Kaye, and D. Marchaim (Cham: Springer International Publishing), 149–162. doi: 10.1007/978-3-319-46718-4_1.
3. Aminov R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in microbiology*, 1, 134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134
4. Silver, L. L. (2011). Challenges of Antibacterial Discovery. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 71–109. doi: 10.1128/cmr.00030-10
5. Gwynn, M. N., Portnoy, A., Rittenhouse, S. F., & Payne, D. J. (2010). Challenges of antibacterial discovery revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1213(1), 5–19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05828.x
6. Contreras, D. M. Z., Álvarez, S. J. C., & Velázquez, B. X. P. (2016). Frecuencia de sepsis en pacientes pediátricos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital para el Niño, IMIEM. *Archivos De Investigación Materno Infantil*, 8(2), 43–47.
7. Jacobo, A. G. J., Cruz, A. B. M., Elena, G. L. C., & Aracely, R. C. N. (2011). Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana Tendencia a través de dos décadas de seguimiento. *AVANCES*, 8(23), 4–11.
8. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. (2013). *Pediatría (Asunción): Organo Oficial De La Sociedad Paraguaya De Pediatría*, 40(3), 227–233.
9. Cerrato Molina, T., & R. Sánchez, C. (2007). Caracterización de sepsis grave en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y emergencia pediátrica del Hospital Escuela. *Revista Médica De Los Post Grados De Medicina*, 10(1), 73-78.

10. Grant, M. J. C., Olson, J., & Gerber, A. (2015). Clinician response time for positive blood culture results in a pediatric ICU. *Heart & Lung*, 44(5), 426–429. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.06.003
11. Nahima, M. M. A. (2014). Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 30–37.
12. Ivády, B., Kenesei, É., Tóth-Heyn, P., Kertész, G., Tárkányi, K., Kassa, C., Szabó, D. (2015). Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*, 44(3), 309–321. doi: 10.1007/s15010-015-0857-8
13. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, et al.; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1147–1157
14. Kirn, T., & Weinstein, M. (2013). Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(6), 513–520. doi: 10.1111/1469-0691.12180
15. Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(1), 98. doi: 10.1097/00130478-200501000-00037
16. Kawasaki, T. (2017). Update on pediatric sepsis: a review. *Journal of Intensive Care*, 5(1). doi: 10.1186/s40560-017-0240-1
17. Lamy, B., Dargère, S., Arendrup, M. C., Parienti, J.-J., & Tattevin, P. (2016). How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the-Art. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi: 10.3389/fmicb.2016.00697
18. Paz Acuña, M., Cifuentes, M., Silva, F., Rojas, A., Cerda, J., & Labarca, J. (2017). Incidencia de bacterias multi-resistentes en unidades de cuidados intensivos de hospitales chilenos. *Revista Chilena De Infectología*, 54(6), 570-575.
19. Buitrago, E. M., Hernández, C., Pallares, C., Pacheco, R., Hurtado, K., & Recalde, M. (2014). Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali - Colombia. *Infectio*, 18(1), 3–11.

20. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México. (2008). *Medicina Interna De México*, 24(5), 338–341.
21. P. Vásquez Hoyos, et al. Caracterización de pacientes pediátricos con hemocultivos positivos del servicio de cuidado intensivo pediátrico del Hospital San José Bogotá, abril 2012 a 2017. *Infectio* 2019; 23(2): 183-188
22. Molina, F., Díaz, C., Barrera, L., Rosa, G. D. L., Dennis, R., Dueñas, C., ... Jaimes, F. (2011). Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Medicina Intensiva*, 35(2), 75–83. doi: 10.1016/j.medin.2010.11.003
23. Cifuentes, Y., Ruiz, A., Leal, A., Muñoz, L., Herrera, M., & Jiménez, L. (2005). Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Revista De Salud Pública*, 7(2). doi: 10.1590/s0124-00642005000200007
24. Benavides-Plascencia, L., Aldama-Ojeda, A. L., & Vázquez, H. J. (2005). 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 De México*, 47(3), 219–226. doi: 10.1590/s0036-36342005000300005
25. Bolado-Martínez, E., Nevárez-López, A. R., Candia-Plata, M. D. C., Bolado-Martínez, E., Vega, M. L. R., Anaya, P. Q., ... Robles, R. G. (2018). Vigilancia de la resistencia bacteriana en instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, México. *Salud Publica de Mexico*, 117-119.
26. Quiñones Pérez, Dianelys. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(3), 1-17.
27. Aguilar Gamboa, Franklin Rómulo, Aguilar Martinez, Sergio Luis, Cubas Alarcón, Deniss Manuel, Coaguila Cusicanqui, Luis Ángel, Fernández Valverde, Darwin Almanzor, Mario Cecilio, Moreno Mantilla, CamposNeftali, Román, Guevara-Vásquez, Génesis, & Díaz Sipión, Roberto Segundo. (2016). Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horizonte Médico (Lima)*, 16(3), 50-57.
28. Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692–699. doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.004

29. Klein, E.Y. (2016). Antibiotic Resistance. *Oxford Medicine Online*. doi: 10.1093/med/9780199976805.003.0068

30. Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: manual para la primera fase de implementación [Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.