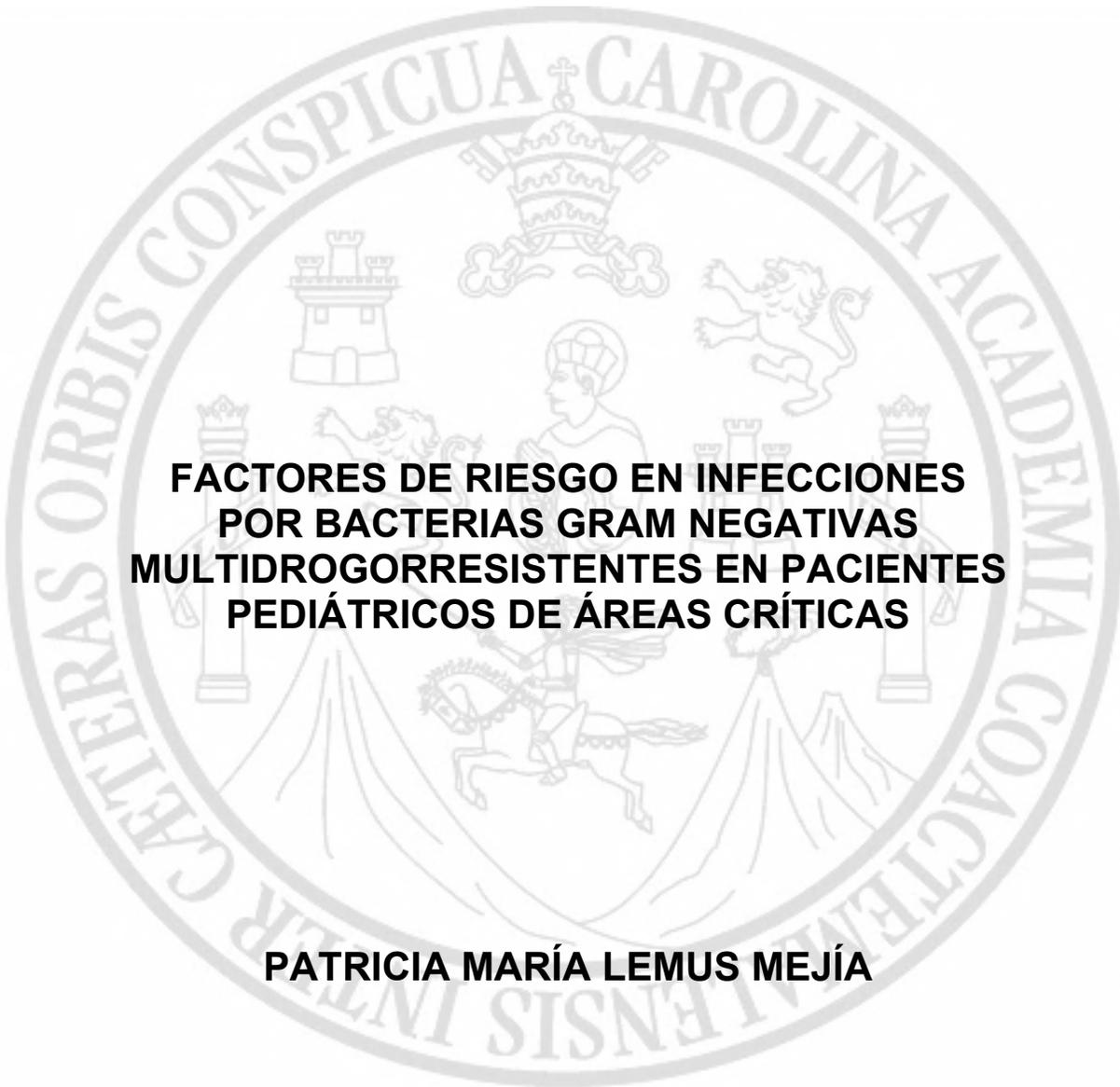


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**FACTORES DE RIESGO EN INFECCIONES  
POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS  
MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DE ÁREAS CRÍTICAS**

**PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA**

**Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica**

**Julio 2021**



# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

PME.OI.311.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

### HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Patricia María Lemus Mejía

Registro Académico No.: 201590085

No. de CUI: 2336480030101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Infectología Pediátrica**, el trabajo de TESIS **FACTORES DE RIESGO EN INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ÁREAS CRÍTICAS.**

Que fue asesorado por: Dr. Roger Arturo Gil Cerdón, MSc.

Y revisado por: Dr. Roger Arturo Gil Cerdón, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Julio 2021**

Guatemala, 01 de junio de 2021.

  
JUNIO 6, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

Ciudad de Guatemala, 8 de abril de 2021.

Doctora  
**MARÍA VICTORIA PIMENTEL MORENO MSc**  
Coordinadora Específica IGSS - EEP  
Programa de Maestrías y Especialidades  
Escuela de Estudios de Postgrado

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA**, *carne* 201590085, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula **“FACTORES DE RIESGO EN INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ÁREAS CRÍTICAS”**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Lemus Mejía**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roger Arturo Gil Cordon  
Infectólogo - Pediatra  
Col. No. 8,667

---

**Dr. Roger Arturo Gil Córdón, MSc.**  
Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 9 de febrero del 2021.

Doctora

**MARÍA VICTORIA PIMENTEL MORENO MSc**

Coordinadora Específica IGSS - EEP

Programa de Maestrías y Especialidades

Escuela de Estudios de Postgrado

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA** carné **201590085**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula **"FACTORES DE RIESGO EN INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ÁREAS CRÍTICAS"**.

Luego de la revisión, hago constar que la doctora **Lemus Mejía**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roger Arturo Gil Cordon  
Infectólogo - Pediatra  
Cot. No. 8,667

**Dr. Roger Arturo Gil Córdón, MSc.**

Revisor de Tesis



Doctor

**Roger Arturo Gil Cerdón MSc.**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Gil Cerdón:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

## PATRICIA MARÍA LEMUS MEJÍA

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, registro académico 201590085. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

### “FACTORES DE RIESGO EN INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ÁREAS CRÍTICAS”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo  
LARC/karin

## INDICE DE CONTENIDOS

### PÁGINA

	RESUMEN .....	i
I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	5
	2.1 Infecciones Asociadas a Atención en Salud (IAAS).....	5
	2.1.1 Transmisión de patógenos asociada con atención en salud.....	6
	2.1.2 Soluciones y medidas para las IAAS.....	8
	2.1.2.1 Cumplimiento higiene de manos en trabajadores de salud	9
	2.2 Bacterias gram negativas multirresistentes .....	10
	2.2.1 Introducción y generalidades.....	10
	2.2.2 Epidemiología y forma de transmisión.....	11
	2.2.3 Mecanismos fenotípicos de resistencia.....	11
	2.2.4 Formas clínicas de presentación.....	14
	2.2.5 Diagnóstico.....	15
	2.2.6 Tratamiento.....	17
	2.2.7 Medidas de prevención y control.....	20
	2.3 Pseudomonas aeruginosa.....	20
	2.3.1 Generalidades.....	20
	2.3.2 Fisiología y estructura.....	21
	2.3.3 Patogenia e inmunidad.....	22
	2.3.4 Formas clínicas de presentación.....	22
	2.3.5 Diagnóstico.....	22
	2.3.6 Mecanismos de resistencia.....	23
	2.3.7 Tratamiento, prevención y control.....	26
	2.4 Acinetobacter baumannii.....	28
	2.4.1 Generalidades.....	28
	2.4.2 Formas clínicas.....	28
	2.4.3 Diagnóstico.....	29
	2.4.4 Mecanismos de resistencia.....	29
	2.4.5 Tratamiento.....	30
	2.5 Escherichia coli.....	31
	2.5.1 Biología y virulencia.....	31
	2.5.2 Epidemiología y mecanismos de transmisión.....	31
	2.5.3 Mecanismos de resistencia.....	34
	2.5.4 Manifestaciones clínicas.....	34
	2.5.5 Diagnóstico.....	35
	2.5.6 Tratamiento.....	36
	2.6 Klebsiella pneumoniae.....	37

2.7.1 Etiología.....	37
2.6.2 Epidemiología y mecanismo de transmisión.....	37
2.6.3 Mecanismos de resistencia.....	37
2.6.4 Manifestaciones clínicas.....	38
2.6.5 Tratamiento.....	38
2.7 Factores de riesgo.....	38
2.7.1 Factores relacionados con la persona.....	39
2.7.2 Factores relacionados con el ambiente hospitalario.....	39
2.7.3 Factores relacionados con la atención en salud.....	40
III. OBJETIVOS.....	42
3.1 General.....	42
3.2 Específicos.....	42
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
4.1 Tipo y diseño de investigación.....	43
4.2 Población y muestra.....	43
4.2.1 Población.....	43
4.2.2 Marco muestral.....	43
4.2.3 Muestra.....	43
4.2.4 Tipo de muestreo.....	43
4.2.5 Unidad primaria de muestreo.....	43
4.2.6 Unidad de análisis.....	43
4.2.7 Unidad de información.....	44
4.3 Selección de sujetos a estudio.....	44
4.3.1 Criterios de inclusión.....	44
4.3.2 Criterios de exclusión.....	44
4.4 Hipótesis.....	44
4.5 Operacionalización de variables.....	45
4.6 Técnica, procedimiento e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	48
4.6.1 Técnicas.....	48
4.6.2 Procedimientos.....	49
4.6.3 Instrumentos.....	49
4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	50
4.7.1 Plan de procesamiento.....	50
4.7.2 Plan de análisis.....	50
4.8 Alcances y límites de la investigación.....	51
4.8.1 Alcances.....	51
4.8.2 Límites.....	51
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	51
V. RESULTADOS.....	52
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	61
6.1 Conclusiones.....	67
6.2 Recomendaciones.....	69

6.3 Plan de acción y aportes.....	71
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
VIII.ANEXOS.....	75
8.1 Anexo No.1 Boleta de recolección de datos.....	75

## INDICE DE TABLAS

	<b>PÁGINA</b>
Tabla No. 1: Incidencia de Infecciones asociadas a atención en salud por bacterias gram negativas multidrogorresistentes.....	52
Tabla No. 2: Distribución de pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes por edad y sexo .....	52
Tabla No. 3: Enfermedades subyacentes en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes .....	53
Tabla No. 4: Procedimientos invasivos en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes .....	54
Tabla No. 5: Tratamiento farmacológico previo en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes.....	54
Tabla No. 6: Tipo de antibiótico utilizado previo al desarrollo de proceso infeccioso .....	55
Tabla No. 7: Frecuencia de aislamiento y medios de cultivos en que se aislaron las bacterias gram negativas multidrogorresistentes .....	55
Tabla No. 8: Correlación de bacterias gram negativas multidrogorresistentes con bacteriemia y pielonefritis .....	56
Tabla No. 9: Correlación de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes y enfermedades subyacentes .....	57
Tabla No. 10: Correlación de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes y procedimientos invasivos intrahospitalarios.....	58
Tabla No. 11: Correlación de infecciones por bacterias gram negativas y tipo de tratamientos farmacológicos previos .....	59
Tabla No. 12: Correlación de bacteriemia y enfermedades subyacentes.....	59
Tabla No. 13: Correlación de bacteriemia y procedimientos invasivos previos intrahospitalarios .....	60

Tabla No. 14: Tasa de letalidad de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes.....	60
--	----

## RESUMEN

**Introducción:** en nuestro medio y a nivel mundial, las infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos representan una causa frecuente de morbimortalidad, debido a la gravedad de las infecciones, la dificultad para establecer el tratamiento correcto, la facilidad de dispersión de multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos. **Objetivo:** identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistentes. **Método:** estudio relacional, longitudinal y prospectivo, realizado en los pacientes pediátricos ingresados en áreas críticas. Con los factores identificados se realizaron correlaciones utilizando el coeficiente Rho de Spearman. **Resultados:** la incidencia de infecciones fue de 6.57% y las enfermedades subyacentes que más se documentaron en orden de frecuencia fueron: cardiopatías congénitas (33.33%), enfermedad pulmonar crónica (24.24%) y Síndrome de Down (12.12%). Se comprobó estadísticamente que a mayor uso de catéteres venosos centrales (p 0.000), ventilación mecánica (p 0.005), catéter orogástrico (p 0.05) y catéter urinario (p 0.05) existe mayor riesgo de desarrollar bacteriemia. Se documentó asociación entre procedimientos quirúrgicos y riesgo de desarrollar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (p 0.011), así como que a mayor uso de quinolonas mayor riesgo de infección por *Escherichia coli* (p 0.000). La bacteria que se identificó con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* en el 67.53%. Se documentó una letalidad de 15.15%. **Conclusiones:** Se demostró que a mayor uso de procedimientos invasivos y uso de quinolonas en el paciente pediátrico de cuidado crítico, existe mayor riesgo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes.

**Palabras clave:** bacterias gram negativas multidrogorresistentes, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

## I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) son aquellas que se presentan en el paciente hospitalizado o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento de haber ingresado, siendo los eventos adversos más frecuentes durante la prestación de atención sanitaria. Según los datos de varios países se calcula que cada año cientos de millones de pacientes de todo el mundo se ven afectados por las IAAS, siendo más prevalentes en países de ingresos económicos bajos como el nuestro.(1)

Las bacterias gram negativas multirresistentes son un problema importante de salud en todo el mundo y se relacionan con la gravedad de las infecciones que pueden causar, las dificultades para establecer un tratamiento empírico (e incluso dirigido) correcto, la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos activos frente a estos patógenos. (2)

Este tipo de infecciones tienen un peor pronóstico en comparación con las causadas por patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso no son efectivos en un importante número de casos. (2) Ante esta problemática la antibioterapia debe basarse en el antibiograma, necesitando requerir la combinación de antibióticos de amplio espectro en la mayoría de casos.

El principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos es a través de las manos del personal sanitario que se contamina cuando entra en contacto con pacientes colonizados. (3) Además, se deben tomar en cuenta otros factores de riesgo como enfermedades crónicas subyacentes, estado nutricional deficiente, procedimientos invasivos (tubos orotraqueales, catéteres intravasculares,

urinarios y oro o nasogástricos) y administración de múltiples regímenes antibióticos.

En nuestro medio las Infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, son causa frecuente de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, representando además una de las principales causas de enfermedades infecciosas relacionadas con morbimortalidad a nivel mundial durante las dos últimas décadas por su elevada resistencia intrínseca y facilidad para adquirir resistencias adicionales a múltiples fármacos. (2)

El estudio retrospectivo realizado por Fariñas MC y Martínez ML en el año 2013 en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander, España, menciona que las Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se describieron en España desde 1988, poco después de su detección inicial en Alemania y Francia, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos pediátricas y neonatales, afirmando que en los últimos años continúan cobrando mayor relevancia a nivel hospitalario. (2)

En un estudio multicéntrico realizado por Paño JR y Villar SS en España en el año 2016, el 93% de *K. pneumoniae* productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) se aislaron en pacientes hospitalizados. (3) Además, en este sentido Valverde et al. describen que la colonización fecal por enterobacterias productoras de BLEE aumentó significativamente en pacientes hospitalizados de 0.3% en 1991 a 11.8% en el 2003 (2), lo cual conllevó a infecciones asociadas a atención en salud por bacterias gram negativas multidrogosresistentes.

Entre el 2004 y el 2008 el problema se describió en muchos hospitales mexicanos en los que se presentaron bacteriemias e infecciones urinarias por *K. Pneumoniae* productoras de SHV-5 y TLA-1. (4) A partir de 2009 hasta la fecha, en múltiples hospitales mexicanos las investigaciones relacionadas con la

resistencia bacteriana a los antibióticos mediada por diferentes BLEE se expandió. (4) América Latina tiene una alta tasa de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) en relación con otras regiones del mundo. Según reportes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en toda Centroamérica durante el año 2010 se encontró alta resistencia de *E. coli* a trimetoprim sulfametoxazol y ciprofloxacina, reportando además, resistencia a cefuroxima en el 10% en Panamá y 42% en Honduras, resistencia a gentamicina en el 4% en Guatemala y 28% en Honduras (5), no obstante lo anterior, en nuestro medio no existen informes en población pediátrica que analicen los factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de infecciones.

Debido a lo anteriormente expuesto, se realizó un estudio analítico longitudinal en Unidades de Terapia Crítica del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades para identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes, así como su incidencia y letalidad. Con los resultados obtenidos se elaboró una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics 23 y se realizaron correlaciones entre las infecciones causadas por las bacterias gram negativas y los factores de riesgo, para lo cual se utilizó el coeficiente de correlación Rho de Spearman estableciendo que existió significancia estadística cuando se obtuvo un valor  $p < 0.05$ .

Se obtuvieron como principales resultados que la incidencia de las infecciones por bacterias gram negativas MDR fue del 6.57%, mayor frecuencia en el sexo femenino (57.57%) y el grupo de edad entre los 0 a 5 años (90.90%). Las principales enfermedades subyacentes que se identificaron fueron: cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica (33.33%), enfermedad pulmonar crónica (24.24%) y Síndrome de Down (12.12%), sin embargo, no se demostró asociación directa con las infecciones. Se encontró asociación entre el uso de catéteres venosos centrales y riesgo de bacteriemia (correlación 0.559 y  $p < 0.000$ ). Otros procedimientos invasivos que también demostraron ser factores de riesgo para bacteriemia fueron ventilación mecánica invasiva (correlación 0.440

y p 0.005), catéter orogástrico o nasogástrico (correlación 0.440 y p 0.05) y catéter urinario (correlación 0.440 y p 0.05). La bacteria gram negativa multidrogorresistente (MDR) aislada con mayor frecuencia fue *K. pneumoniae* (67.53%), seguida de *P. aeruginosa* (18.18%) y *E. coli* (11.69%). El medio de cultivo del que más se aislaron estos microorganismos fueron de hemocultivos con un 76.62%. Cinco pacientes fallecieron a causa de estas infecciones, obteniendo una tasa de letalidad de 15.15%, valor que resulta similar al reportado en hospitales de tercer nivel en ciudad de México (17.3%) (18).

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Infecciones asociadas a atención en salud (IAAS)

Las IAAS son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro hospitalario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso. (1)

Una IAAS es una infección localizada o sistémica que se desencadena a partir de una reacción adversa a la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas, sin que haya evidencia de su presencia previa a la admisión en el centro de atención en salud respectivo. Usualmente, se considera que una infección corresponde a una IAAS si se manifiesta al menos 48 horas después de la admisión. Por tanto, son el resultado de secuencias de interacciones y condiciones especiales que permiten que un agente infeccioso ingrese y afecte a un hospedero susceptible. (6)

Estas pueden afectar tanto a los pacientes como al personal de salud durante la atención de salud, y son el resultado de secuencias de interacciones y condiciones especiales que permiten que un agente infeccioso ingrese y afecte a un hospedero susceptible. (1)

Las IAAS son el evento adverso más frecuente durante la prestación de atención sanitaria, y ninguna institución ni país puede afirmar que ha resuelto el problema. Según los datos de varios países se calcula que cada año cientos de millones de pacientes de todo el mundo se ven afectados por estas. La carga de IAAS es varias veces superior en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos. (7)

A las dificultades habituales relacionadas con el diagnóstico de IAAS, en el caso de los países en desarrollo, la escasez y la no confiabilidad de los datos de laboratorio, junto con el acceso limitado a los elementos de diagnóstico como radiología y un deficiente registro médico deben agregarse como obstáculos a las estimaciones confiables relacionadas con la incidencia de IAAS. (8)

Además, las medidas básicas relacionadas con el control de infecciones son prácticamente inexistentes en la mayoría de los escenarios como consecuencia de una combinación de numerosos factores desfavorables tales como escasez de personal, medidas de sanidad e higiene deficientes, ausencia o escasez de equipamiento básico, estructuras inadecuadas y hacinamiento, casi todos ellos atribuibles a recursos financieros limitados. Por otra parte, las poblaciones afectadas en gran medida por la desnutrición y una serie de enfermedades incrementan el riesgo de IAAS en los países en desarrollo. (8)

Bajo dichas circunstancias, se contraen numerosas IAAS bacterianas y virales y la incidencia debida a tales infecciones probablemente pudiera llegar a ser varias veces superior a la observada en el caso de los países desarrollados. (8)

Todos los días, las IAAS provocan la prolongación de los días de estancia hospitalaria, discapacidad a largo plazo, una mayor resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, enormes costos adicionales para los sistemas de salud, elevados costos para los pacientes y sus familias, y muertes innecesarias. (9)

Aunque las IAAS son el evento adverso más frecuente en la atención sanitaria, su verdadera carga mundial aún no se conoce con exactitud debido a la dificultad de reunir datos fiables: dado que la mayoría de los países carece de sistemas de vigilancia de las IAAS, y aquellos que disponen de ellos se ven confrontados con la complejidad y la falta de uniformidad de los criterios para diagnosticarlas. (10)

### **2.1.1 Transmisión de patógenos asociada con la atención en salud**

La transmisión de patógenos asociada con la atención de la salud se produce mediante contacto directo e indirecto, gotitas, aire y un vehículo común. El contagio mediante manos contaminadas de los trabajadores de la salud es el patrón más común en la mayoría de los escenarios y requiere cinco etapas secuenciales: (i) los organismos están presentes en la piel del paciente, o han sido diseminados entre objetos inanimados inmediatamente cercanos al

paciente; (ii) los organismos deben ser transferidos a las manos de los trabajadores de la salud; (iii) los organismos deben poder sobrevivir durante por lo menos varios minutos en las manos de los trabajadores de la salud; (iv) el lavado de manos o la antisepsia de manos a través de los trabajadores de la salud deben ser inadecuados u omitidos completamente, o el agente usado para la higiene de manos es inadecuado; y (v) la mano o manos contaminada/s del agente de salud deben entrar en contacto directo con otro paciente o con un objeto inanimado que entrará en contacto directo con el paciente. (8,11)

Los patógenos asociados con el cuidado de la salud pueden provenir no sólo de heridas que drenan o infectadas sino también de áreas colonizadas, frecuentemente de la piel normal e intacta del paciente. Dado que casi un millón de las escamas de la piel que contienen microorganismos viables se desprenden diariamente de la piel normal, no resulta sorprendente que la ropa del paciente, la ropa de cama, el mobiliario y otros objetos en el entorno inmediato del paciente se contaminen con la flora del paciente. (8)

Numerosos estudios han documentado que los trabajadores de la salud pueden contaminar las manos o los guantes con patógenos tales como bacilos gram-negativos, *S. aureus*, enterococos o *C. difficile* mediante “procedimientos limpios” o al tocar áreas intactas de la piel de los pacientes hospitalizados. (8)

Luego del contacto con pacientes y/o un entorno contaminado, los microorganismos pueden sobrevivir en las manos durante lapsos que pueden oscilar entre 2 y 60 minutos. Las manos de los trabajadores de la salud se colonizan progresivamente con flora comensal, así como también con patógenos potenciales durante el cuidado del paciente. Ante la falta de higiene de manos, cuanto más prolongada es la atención, tanto mayor es el grado de contaminación de aquellas. (12)

Una limpieza de manos deficiente (ej. Uso de una cantidad insuficiente del producto y/o una duración insuficiente de la higiene de manos) conduce a una descontaminación de manos deficiente. Obviamente, cuando los trabajadores de la salud no se limpian las manos durante la secuencia de atención de un

solo paciente y/o entre contacto con pacientes, se puede producir la transferencia microbiana. Las manos contaminadas de los trabajadores de la salud han estado asociadas con IAAS endémicas, y también con diversas epidemias de IAAS. (8,13)

### **2.1.2 Soluciones y medidas para las IAAS**

Las principales soluciones y medidas de mejora que se han identificado mediante el programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) “Una atención limpia es una atención más segura” son:

- Identificar los determinantes locales de la carga de IAAS.
- Mejorar los sistemas de notificación y vigilancia a nivel nacional.
- Garantizar requisitos mínimos en lo que respecta a los establecimientos y los recursos disponibles destinados a la vigilancia de las IAAS a nivel institucional, incluida la capacidad de los laboratorios de microbiología.
- Garantizar el funcionamiento efectivo de los componentes fundamentales del control de las infecciones a nivel nacional y en los establecimientos de atención sanitaria.
- Aplicar las medidas generales de prevención, en particular las prácticas óptimas de higiene de las manos a la cabecera del paciente.
- Mejorar la educación y la responsabilización del personal.
- Realizar investigaciones para adaptar y validar los protocolos de vigilancia en función de las circunstancias de los países en desarrollo.
- Realizar investigaciones sobre la posible participación de los pacientes y sus familias en la notificación y el control de las IAAS (14)

La seguridad del Paciente de la OMS tiene como objetivo crear un ambiente que garantice la seguridad del paciente en forma global reuniendo a expertos, jefes de organizaciones, responsables de políticas y grupos de pacientes,

cotejando experiencias, conocimientos y evidencia sobre varios aspectos de la seguridad del paciente. (11)

### **2.1.2.1 Cumplimiento de higiene de manos en los trabajadores de salud**

La higiene de manos es la principal medida cuya eficacia para prevenir la IAAS y difundir la resistencia antimicrobiana ha sido demostrada. Sin embargo, se ha demostrado que los trabajadores de la salud tienen dificultades para cumplir con las indicaciones sobre la higiene de manos a diferentes niveles. (15)

Tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo se han suministrado índices de cumplimiento insuficientes o muy bajos. La adherencia por parte de los trabajadores de la salud a los procedimientos de higiene de manos recomendados ha sido proporcionada como variables, cuyos índices de línea de base media oscilan entre 5% y 89% y un promedio total de 38,7%. El desempeño relacionado con la higiene de manos varía según la intensidad del trabajo y otros factores varios; en estudios de observación llevados a cabo en hospitales, los trabajadores de la salud se limpiaron las manos entre 5 y 42 veces promedio por turno y 1,7-15,2 veces por hora. Además, la duración de los episodios de limpieza de manos osciló entre un promedio de 6,6 segundos como mínimo y 30 segundos como máximo. (8)

En los últimos 20 años, numerosos estudios han demostrado que hay intervenciones eficaces para mejorar el cumplimiento de la higiene de manos entre los trabajadores de la salud. (8)

Si bien existen diferentes metodologías, la mayoría de los estudios han utilizado estrategias multimodales: educación, auditorías de prácticas de higiene de manos y retroalimentación de desempeño, recordatorios, mejoramiento de disponibilidad de agua y jabón, uso de canillas automáticas, y/o introducción de un frotado de manos a base de alcohol así como también una mejora en el clima de seguridad institucional con participación a niveles institucionales, de trabajadores de la salud y de pacientes.(16)

Para evaluar los ahorros de costos de dichos programas de promoción se deben considerar los ahorros potenciales que pueden lograrse reduciendo la incidencia de IAAS. Varios estudios brindaron estimaciones cuantitativas de los ahorros de costos de los programas de promoción de higiene de manos. (17)

Como estrategia de lavado de manos, la OMS recomienda los siguientes 5 momentos para la higiene de manos (18):

1. Antes de tocar al paciente
2. Antes de realizar una tarea limpia/aséptica
3. Después del riesgo de exposición a líquidos corporales
4. Después de tocar al paciente
5. Después del contacto con el entorno del paciente

## **2.2 Bacterias Gram Negativas Multirresistentes**

### **2.2.1 Introducción y generalidades**

Las bacterias gramnegativas multirresistentes son un grave problema de salud en todo el mundo, que ha incrementado en la última década. Ello se relaciona con la gravedad de las infecciones que pueden causar, las dificultades para establecer un tratamiento empírico (e incluso dirigido) correcto, la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos activos frente a estos patógenos. (2)

Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves. Las infecciones que causan tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso no son efectivos en un importante número de casos (2).

Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (en especial frente a gramnegativos), hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas. (2)

La antibioterapia debe basarse en el antibiograma, pudiendo requerir en la mayoría de los casos la combinación de antibióticos.

### **2.2.2 Epidemiología y forma de transmisión**

La familia de las enterobacterias (Enterobacteriaceae) incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos, algunos de los cuales son patógenos para el ser humano. Tienen una amplia distribución: en el agua, el suelo, las plantas y la flora intestinal de muchos animales y del hombre. Algunas especies (*Shigella spp.*, varias serovares de *Salmonella*, *Yersinia pestis*) se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, mientras que otras (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, etc.) forman parte de la microbiota normal, pero pueden comportarse como patógenos oportunistas. (2)

El principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos se produce a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que a su vez están colonizados. (21)

Factores como la corta edad, la utilización de hemodiálisis, de sonda vesical, catéteres intravenosos, intubación orotraqueal y los múltiples regímenes antibióticos, se han asociado a las infecciones por enterobacterias de adquisición intrahospitalaria. Además, cada tipo de infección presenta factores de riesgo específicos. (3)

### **2.2.3 Mecanismos fenotípicos de resistencia**

La producción de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) es el mayor problema actual de resistencia entre las bacterias gram negativas, que causan infecciones asociadas a atención en salud (IAAS). (2)

En nuestro entorno son menos relevantes, por el momento, las enterobacterias productoras de AmpC plasmídicas o de la mayoría de las carbapenemasas. Todas estas variantes suelen presentar notables tasas de resistencia a

aminoglucósidos y quinolonas, debido a que los plásmidos que codifican las beta-lactamasas también contienen genes de resistencia adicionales, o a que se seleccionan mutaciones cromosómicas adicionales. (19)

De entre los bacilos gramnegativos multirresistentes debe destacarse *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; con elevada resistencia intrínseca y facilidad para adquirir resistencias adicionales y *Acinetobacter baumannii*, con crecientes tasas de resistencia a los antimicrobianos. (20)

Recientemente se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de **Multirresistencia (MDR)** adquirida en enterobacterias, en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con **Resistencia Extrema (XDR)**, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, **Panresistentes (PDR)**. (2)

Muchas enterobacterias tienen una beta-lactamasa cromosómica (de las clases A o C) y expresan de forma basal o aumentada bombas de expulsión activa, lo que determina una resistencia intrínseca a bastantes antimicrobianos. Además, se pueden seleccionar con facilidad mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II (relacionadas con la resistencia a quinolonas) o las porinas (responsables de un ligero incremento del nivel basal de resistencia a múltiples compuestos). También adquieren fácilmente plásmidos que codifican otras beta-lactamasas y mecanismos de resistencia a aminoglucósidos (enzimas modificadoras y metilasas), a quinolonas o a otros grupos de antimicrobianos clínicamente relevantes. (2)

La mayoría de estudios han relacionado la multirresistencia en enterobacterias con la presencia de beta-lactamasas adquiridas, en especial las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefamicinasas (enzimas de clase C) plasmídicas y las carbapenemasas.

Las enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, poco después de su detección inicial en Alemania y Francia. *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales. (2)

Las cepas productoras de BLEE son resistentes a penicilinas, cefalosporinas (excluidas cefamicinas, que no se hidrolizan por estas enzimas) y monobactámicos. Además, también presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y aminoglucósidos. (3)

Algunas enterobacterias poseen una AmpC cromosómica que puede hiperexpresarse de forma inducible (por la presencia de beta-lactámicos) o de forma constitutiva (por selección de mutantes con alteraciones en genes reguladores, conocidas por ello como mutantes desreprimidas). Estas últimas cepas se pueden seleccionar con el uso de beta-lactámicos, que como las cefalosporinas de tercera generación, inducen la enzima y se hidrolizan por ella. A diferencia del fenotipo conferido por las BLEE, estas cepas son resistentes a cefamicinas y con alguna salvedad a combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, manteniendo la sensibilidad a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, aunque también pueden seleccionarse mutantes resistentes a estos últimos compuestos por disminución de la permeabilidad. (2)

Otras enterobacterias han adquirido a través de un plásmido una enzima relacionada con las AmpC cromosómicas (cefamicinasas plasmídicas) y presentan un fenotipo habitualmente similar al de las mutantes desreprimidas de AmpC cromosómica. Un estudio multicéntrico reciente en España indica que la prevalencia de estas enzimas es del 0,64%, y que las familias más frecuentes son CMY (en *E. coli* y *P. mirabilis*) y DHA (en *Klebsiella* spp.) (2)

Las enterobacterias hiperproductoras de AmpC cromosómica o de AmpC plasmídicas producen infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y nosocomiales, particularmente en pacientes predispuestos, con factores de riesgo similares a los observados para otras infecciones por enterobacterias multirresistentes. (2)

De entre los problemas emergentes de multirresistencia en enterobacterias, el relacionado con la producción de carbapenemasas está alcanzando dimensiones muy preocupantes. Las carbapenemasas de mayor importancia incluyen las de la familia KPC (clase A), las metalobetalactamasas de clase B (NDM y en menor medida VIM, IMP y otros tipos) y OXA-48. Recientemente se han descrito varios brotes epidémicos, de amplias dimensiones, causados por cepas productoras de OXA-48. (2)

#### **2.2.4 Formas clínicas de presentación**

El aislamiento de bacterias gram negativas de sitios anatómicos que suelen estar estériles casi siempre implica infección, en tanto que su aislamiento de sitios no estériles, en particular de heridas abiertas y el aparato respiratorio, requieren correlación clínica para diferenciar la colonización de la infección. (2)

Por tanto, es importante definir y diferenciar estos dos conceptos. La **colonización** es el establecimiento de los microorganismos en la piel o mucosas del huésped y su multiplicación en grado suficiente para mantener su número, pero sin generar una respuesta clínica o inmunológica por parte del huésped. La **infección** es la entrada, establecimiento y multiplicación del agente en la superficie o en el interior de un huésped, que origina siempre una respuesta inmunológica y que puede ir acompañada de una respuesta clínica con signos y síntomas (**enfermedad infecciosa**), o puede no expresarse clínicamente (**infección inaparente**). (5)

Las formas clínicas de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE varían según el contexto epidemiológico. Las infecciones de carácter endémico y las aparecidas fuera del entorno de las unidades de cuidados intensivos (UCI) se localizan preferentemente en el tracto urinario. Los brotes en la UCI frecuentemente consisten en infecciones graves, relacionadas con catéteres vasculares y del tracto respiratorio. Los microorganismos productores de BLEE son responsables de infecciones graves como bacteriemia, neumonía asociada a atención en salud, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas y meningitis. Podríamos decir que casi cualquier órgano o cavidad corporal puede ser infectado por una enterobacteria resistente. *E. coli*, y en menor grado *Klebsiella* y *Enterobacter*, causan la mayor parte de las infecciones extraintestinales por enterobacterias multirresistentes y se encuentran entre los patógenos más virulentos de este grupo. (6)

La bacteriemia se asocia típicamente a determinadas puertas de entrada, como catéteres venosos centrales, infecciones del tracto urinario, neumonías o infecciones intraabdominales. En pacientes cirróticos no es raro que ocurra sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria), como también sucede en pacientes neutropénicos. (2)

Las infecciones del tracto urinario producidas por enterobacterias BLEE positivas son cada vez más frecuentes y a su vez también una de las causas de sepsis por gramnegativos en pacientes hospitalizados. La neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) son las infecciones más graves que pueden desencadenar un shock séptico con fracaso multiorgánico, llegando a tasas de mortalidad asociadas de hasta el 50%. (2)

### **2.2.5 Diagnóstico**

El diagnóstico microbiológico de las infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes no plantea dificultades especiales, pues estos microorganismos crecen bien en medios convencionales. Además, la identificación a nivel de especie es poco compleja, la determinación de la

sensibilidad a los antimicrobianos está estandarizada, y los resultados de ambas cuestiones con los métodos automáticos habituales son muy fiables. (2)

El reconocimiento de cepas que producen BLEE tampoco es especialmente problemático (salvo que coincidan mecanismos adicionales de resistencia a beta-lactámicos en la misma cepa) y se basa en el incremento de la actividad de cefalosporinas de amplio espectro en presencia de ácido clavulánico. (2)

Durante un tiempo se ha considerado que la presencia de una BLEE automáticamente implicaba la categorización de la correspondiente enterobacteria como resistente a penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas (salvo cefamicinas). Sin embargo, en la actualidad tanto el *Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)* como el *EUCAST* recomiendan que sea el valor de la CMI y su relación con los puntos de corte de sensibilidad establecidos, en vez de la simple presencia de BLEE, lo que determine si desde un punto de vista terapéutico, la cepa debe considerarse sensible o resistente a estos compuestos. No todos los autores con experiencia en el tema están de acuerdo en esta posición, y además el reconocimiento de cepas con BLEE sigue siendo importante por la relevancia epidemiológica de estas enzimas. (2)

Hay mucha menos experiencia en la detección de AmpC plasmídica, procedimiento que no ha sido estandarizado aún por el CLSI o el EUCAST. También hay cierta controversia en cuanto al mejor método para detectar carbapenemasas. En ambos casos el uso de herramientas moleculares para la detección de genes que codifican los correspondientes enzimas siguen siendo importante. (2)

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE son limitadas, ya que, como se ha indicado, presentan resistencia a la gran mayoría de beta-lactámicos. (3)

### 2.2.6 Tratamiento

Los únicos beta-lactámicos que mantienen actividad frente a las bacterias gram negativas productoras de estas enzimas son, además de las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas (como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem). (2)

Sin embargo, existen dudas respecto a la utilización de cefamicinas y las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. Como se ha señalado, los plásmidos que codifican las BLEE suelen portar genes de resistencia a otros antibióticos, como el cotrimoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente. (2)

Por razones no del todo claras, estas cepas son también resistentes a las fluoroquinolonas con mayor frecuencia que las cepas no productoras de BLEE. Por todo ello, el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE presenta una dificultad notable. (3)

Es razonable, por tanto, pensar en la combinación de fármacos para el tratamiento empírico de las infecciones por estos bacilos gramnegativos multirresistentes en individuos con enfermedades graves. No obstante, las pruebas clínicas que sustentan esta aseveración son escasas. No existen estudios comparativos que contesten con seguridad a esta pregunta, los datos disponibles provienen de la comparación de series de casos, no de estudios aleatorizados, y por lo tanto son evidencias menores. (2)

En un estudio que analiza este aspecto, la mortalidad a los 30 días fue del 25% (6 de 24) en los pacientes con tratamiento combinado y del 7,5% (5 de 67) en pacientes con monoterapia, y la diferencia no fue significativa. En este estudio no se especifica cuál fue la combinación. (2)

El tratamiento con carbapenémicos comparado con otros antibióticos como quinolonas, cefalosporinas de tercera generación o betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, presenta un riesgo bajo de fracaso clínico y de

muerte en pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección en estas infecciones. (22)

Sin embargo, hay que ser cautelosos con el empleo de los carbapenémicos, pues pueden seleccionar enterobacterias resistentes por alteraciones de la permeabilidad o por carbapenemasas, por tanto, pueden tener una evolución impredecible. (2)

Otros antibióticos activos frente a microorganismos productores de BLEE son: **a) tigeciclina**, que ha mostrado su efectividad en casos de infecciones intraabdominales y de tejidos blandos, aunque hay que tener en cuenta que no aporta cobertura para *P. aeruginosa* y que alcanza bajas concentraciones en orina, por lo que no estaría indicado su uso en infección del tracto urinario; **b) fosfomicina**, con buenos resultados in vitro e in vivo en infección del tracto urinario; **c) las polimixinas (colistina)**, que aunque se sabe que son fármacos activos in vitro, existen pocos estudios clínicos publicados que aporten su utilidad real frente a infecciones por microorganismos con BLEE; **d) amoxicilina-clavulánico**, que podría ser una opción para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario por *E. coli* productoras de BLEE sensibles a esta combinación, aunque no es infrecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras betalactamasas, por alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE (tabla 1).

**Tabla No. 1 “Alternativas terapéuticas en infecciones por enterobacterias productoras de BLEE”**

<b>Grupo</b>	<b>Antimicrobiano</b>	<b>Características</b>
B lactámico + inhibidor de B lactamasas	Amoxicilina clavulánico	Escasa y variable experiencia en infección sistémica
	Piperacilina Tazobactam	Necesario estudio de sensibilidad Útil en infección urinaria
Cefamicinas	Cefoxitina	Desarrollo de mutantes de permeabilidad
Aminoglucósidos	Gentamicina, amikacina	Necesario estudio de sensibilidad Probablemente, mejor amikacina
Quinolonas	Levofloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacina	Incremento reciente de la resistencia Uso en cepas sensibles
Carbapenémicos	Imipenem	B lactámico de elección
	Meropenem, Ertapenem	Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
Tigeciclina		No se afecta por metalolactamasas No coresistencia Probable alternativa, necesita más estudios
Polimixinas	Colistina	Opción en caso de resistencia a carbapenémicos
Fosfomicina		Útil en infección del tracto urinario de origen comunitario Sin resistencias cruzadas

Fuente: Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402–9.

En el caso de enterobacterias con altos niveles de AmpC, la cefepima (que es estable frente a la hidrólisis por estas betalactamasas) constituye una opción terapéutica apropiada si se excluye la presencia simultánea de microorganismos con betalactamasas de espectro ampliado resistentes. (2)

Para poder proporcionar un tratamiento empírico correcto frente a enterobacterias multirresistentes es fundamental conocer la distribución local de patógenos, sus patrones de sensibilidad y resistencia, así como implantar protocolos de actuación donde se recojan todas las posibles circunstancias que faciliten la optimización del tratamiento empírico (factores de riesgo para patógenos resistentes, antibioterapia previa, etc.), además de otras medidas de actuación para el control de este tipo de infecciones resistentes. Se debe tener

en cuenta que el drenaje de abscesos y la eliminación de cuerpos extraños infectados a menudo son necesarios para la curación. (2)

### **2.2.7 Medias de prevención y control**

Se recomiendan las precauciones estándar. Entre las excepciones se incluyen las epidemias en salas de recién nacidos y de unidades de cuidados intensivos, principalmente pacientes con infecciones causadas por bacilos gram negativos que sean resistentes a múltiples agentes antimicrobianos, incluidas las cepas productoras de ESBL y enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas. En estos casos, también se indican precauciones contra la transmisión por contacto.

El personal de control de infecciones debe tener presente a los agentes patógenos causantes de las infecciones, de tal modo de reconocer los grupos de infecciones e investigarlos debidamente.

Varios casos de infección causados por el mismo género y la misma especie de bacterias en pacientes que se encuentran físicamente cerca, o causadas por algún agente patógeno poco común, indican la necesidad de una investigación epidemiológica.

La revisión periódica de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana in vitro de aislados bacterianos clínicamente importantes provenientes de los pacientes, en especial los de Unidades de cuidados críticos, pueden proporcionar información epidemiológica y terapéutica útil.

## **2.3 Pseudomonas aeruginosa**

### **2.3.1 Generalidades**

El género *Pseudomonas* incluye múltiples especies (casi 200) con amplia distribución en diversos ambientes, en especial los húmedos. La especie más importante en patología humana es ***P. aeruginosa***, que causa infecciones graves, con elevada morbimortalidad, en pacientes inmunosuprimidos, principalmente en el ámbito hospitalario, en unidades de cuidado crítico y en

unidades de críticos oncohematológicos; además, es la causa más frecuente de infección respiratoria crónica en pacientes con fibrosis quística. (2)

Los miembros de este género son ubicuos y se encuentran en el suelo, en los compuestos orgánicos en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se encuentran en todo el ambiente hospitalario, en reservorios húmedos como los alimentos, las flores cortadas, los lavamanos, los baños, las mopas para fregar suelos, los equipos de diálisis y terapia respiratoria e incluso en las soluciones desinfectantes. Es raro que las personas sean portadoras dentro de la flora microbiana normal, salvo en los pacientes hospitalizados y en anfitriones inmunodeprimidos. (2)

El amplio entorno en que se distribuye se explica por sus sencillas exigencias para crecer y su versatilidad nutricional. Pueden emplear muchos compuestos orgánicos como fuente de carbono y nitrógeno, y algunas cepas consiguen incluso crecer en agua destilada empleando oligonutrientes. (2)

Estos microorganismos tienen también muchos factores estructuras, toxinas y enzimas que potencian su virulencia y los hacen resistentes a la mayor parte de los antibióticos de uso habitual. (2)

A este tipo de infección se le considera como oportunistas (es decir, se limitan a pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro que suprimen las poblaciones de bacterias gastrointestinales normales o en pacientes con alteraciones de las defensas) (2).

### **2.3.2 Fisiología y estructura**

La especie *Pseudomonas* suele incluir bacilos gram negativos rectos o ligeramente curvados en general móviles (0.5-1 x 1.5-5µm), que se disponen típicamente en parejas. Emplean los carbohidratos mediante **respiración aerobia**, de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones. (2)

La presencia de citocromo **oxidasa** en la especie de *Pseudomonas* se emplea para distinguirla de las Enterobacteriaceae. (2)

Algunas cepas aparecen **mucoides** por la abundancia de una cápsula de polisacárido; estas cepas resultan especialmente frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. (2)

Algunas especies producen **pigmentos difundibles** (p. ej. Píocianina, azul; pioverdina, verde-amarillento; y piorrubina, pardo-rojizo) que explica su aspecto característico en cultivo (2).

### **2.3.3 Patogenia e inmunidad**

Cuenta con múltiples factores de virulencia, incluidos componentes estructuras, toxinas y enzimas. Además, el sistema de transmisión utilizado por *Pseudomonas*, el sistema de secreción tipo III, resulta especialmente eficaz para la inyección de toxinas dentro de la célula anfitriona.

Dentro de sus factores de virulencia se incluyen las adhesinas (flagelos, pili, lipopolisacárido y capsula de alginato), las toxinas secretadas y enzimas (exotoxina A, píocianina, pioverdina, elastasas, proteasas, fosfolipasa C, exoenzimas S y T) y resistencia antimicrobiana.

### **2.3.4 Formas clínicas de presentación**

Las infecciones asociadas a atención en salud generalmente incluyen neumonías, bacteriemias, endocarditis, piel y tejidos blandos, oculares, auditivas, infección de herida quirúrgica e infecciones de vías urinarias. *P. aeruginosa* logra sobrevivir en ambientes y temperaturas propias del entorno clínico y crece fácilmente en medios de cultivo habituales, pues sus requerimientos nutritivos son escasos. (23)

### **2.3.5 Diagnóstico**

Su identificación en el laboratorio y la determinación de su sensibilidad a los antimicrobianos no suelen plantear dificultades, con la excepción de los fenotipos mucosos que suelen identificarse en pacientes con fibrosis quística. (2)

Es fácil identificar esta bacteria en medios de aislamiento frecuentes, como agar sangre o agar MacConkey. Necesitan incubación aerobia, de forma que su crecimiento en medio de cultivo se suele limitar a la superficie de contacto entre el cultivo y el aire, lugar en el cual la concentración de oxígeno es máxima (2).

Se identifica por las características de sus colonias (hemolíticas, pigmento verde, olor a uva) y por pruebas bioquímicas sencillas (reacción positiva de la oxidasa; utilización oxidativa de carbohidratos). (2)

### **2.3.6 Mecanismos de resistencia**

*P. aeruginosa* posee una resistencia inherente a muchos antibióticos y puede mutar a cepas aún más resistentes durante el tratamiento. (2)

Aunque se han identificado numerosos mecanismos de resistencia, la **mutación de porinas** constituye el principal mecanismo de resistencia. La alteración de las proteínas que configuran la pared de los poros de la membrana externa con el fin de restringir el flujo al interior de la célula conlleva a la aparición de resistencia a numerosos grupos de antibióticos de manera simultánea. (2)

Además, *P. aeruginosa* sintetiza diferentes Betalactamasas que inactivan diversos antibióticos Betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos). (2)

*P. aeruginosa* es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina. (2)

Esta resistencia basal se debe a la poca permeabilidad de su membrana externa (mucho menor que la de las enterobacterias), a la existencia de varios sistemas de expulsión activa que eliminan los antimicrobianos que alcanzan el interior del microorganismo y a la producción de una betalactamasa

cromosómica de tipo AmpC, que como en el caso de algunas enterobacterias puede inducirse o hiperexpresarse en mutantes desreprimidas. (24)

Algunas cepas producen además de AmpC otras betalactamasas adquiridas, incluyendo las del grupo PSE, algunas OXA, BLEE (mucho menos frecuentes que en enterobacterias) o carbapenemasas (en especial las de clase B, como VIM, IMP). (2)

Los carbapenémicos penetran en el interior de *P. aeruginosa* a través de la porina OprD, por lo que su pérdida contribuye a la resistencia a estos antimicrobianos (sin que exista resistencia cruzada con otros betalactámicos). (2)

El uso de carbapenémicos puede seleccionar durante el tratamiento mutantes deficientes en OprD, que son responsables de fracaso terapéutico. Aunque AmpC tiene muy poca eficacia como carbapenemasa, su actividad es mayor frente a imipenem que frente a meropenem. (2)

Por otra parte, el sistema de expulsión MexAB-OprM elimina meropenem (aunque no imipenem), por lo que su hiperexpresión se relaciona con la resistencia a este antimicrobiano en concreto. Muchas cepas de *P. aeruginosa* deficientes en OprD son a la vez resistentes a imipenem y a meropenem, pero como la desrepresión de AmpC es más frecuente que la hiperexpresión de MexAB-OprM, en cepas clínicas se observa con más frecuencia resistencia a imipenem que a meropenem. (2)

Con independencia de estos mecanismos, la resistencia a carbapenémicos también puede ser debida a la producción de carbapenemasas, en particular de metaloenzimas (VIM, IMP, SPM). En ausencia de otros mecanismos de resistencia estas últimas cepas son sensibles a aztreonam, ya que este compuesto no se hidroliza por las betalactamasas de clase B. (25)

La principal causa de la resistencia de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos es la producción de enzimas modificadoras, aunque también contribuye el sistema de expulsión activa MexXY-OprM. (2)

La resistencia a quinolonas depende de la existencia de las ya citadas bombas de expulsión y de alteraciones en las topoisomerasas. (2)

La gran mayoría de cepas de *P. aeruginosa* son sensibles a colistina, aunque también se han descrito cepas resistentes. (2)

En la tabla 2 se presentan datos recientes de sensibilidad de cepas de *P. aeruginosa* aisladas en España. Estas cifras son similares a las observadas en otro estudio multicéntrico previo. Debe destacarse que en ambos estudios el porcentaje de cepas productoras de carbapenemasas fue muy bajo; estudios moleculares más detallados indican que por el momento la resistencia a carbapenémicos en esta especie depende de la pérdida de OprD asociada a otros mecanismos de resistencia. En todo caso, ya se han identificado en España cepas de *P. aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas, en especial de VIM-2. (2)

**Tabla No. 2 “Actividad de antimicrobianos frente a cepas de *P. aeruginosa* (n= 190) causantes de bacteriemia en un estudio multicéntrico”**

Antimicrobiano	Cepas resistentes (%) <sup>a</sup>
Ceftazidima	23.7
Cefepima	38.4
Aztreonam	32.6 (98.4)
Piperacilina Tazobactam	13.7 (27.9)
Imipenem	32.1
Meropenem	22.6 (30.0)
Ciprofloxacina	28.4 (34.2)
Gentamicina	21.1
Tobramicina	18.4
Amikacina	1.6 (6.3)
Colistina	3.2 (1.1)

<sup>a</sup> Incluye cepas resistentes e intermedias según los puntos de corte del CLSI o (entre paréntesis) del EUCAST.

Fuente: Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402–9.

En el último estudio multicéntrico español, el 24% de las cepas eran resistentes a uno o 2 antimicrobianos y el 33% eran multirresistentes (incluyendo un 10% de cepas con resistencia extrema). (2)

La casi totalidad de cepas con resistencia extrema correspondían al clon de ST175, que fue identificado en 7 de los 10 hospitales participantes. Algunas cepas multirresistentes y una con resistencia extrema correspondían al ST111. (2)

La elevada resistencia de *P. aeruginosa* a los antibióticos facilita su capacidad devastadora. La aparición de cepas multirresistentes se ha vinculado con una mayor frecuencia de bacteriemia secundaria y muerte. (2)

Cezario et al. realizaron un estudio en Brasil en el que se estudiaron 47 casos de infección en pacientes de Unidad de cuidados intensivos por cepas de *P. aeruginosa* resistente a imipenem, que en el 95% de los casos presentaron un patrón de multirresistencia extrema, siendo únicamente sensibles a las polimixinas. (2)

Al comparar casos (n = 47) y controles (n = 122) se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a imipenem la **corta edad, la ventilación mecánica, la traqueostomía y el uso previo de carbapenémicos**. (2)

Un reciente estudio multicéntrico español en el que se analizaron 632 episodios de bacteriemia (de los que el 23% estaban causados por cepas resistentes a carbapenémicos) ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con cepas resistentes a carbapenémicos es superior a la de las cepas sensibles, pero este efecto es menor en los primeros días de la enfermedad y en pacientes con comorbilidades. (26)

### **2.3.7 Tratamiento, prevención y control**

El tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* resistente debe incluir antimicrobianos seleccionados según el antibiograma. (2)

La producción de metalobetalactamasas, que inactivan muchos antibióticos betalactámicos (excepto, como se ha dicho, el aztreonam), supone un gran problema en el manejo de las infecciones por este microorganismo. (2)

La colistina, una molécula descubierta hace más de 50 años, que fue retirada debido a su alta incidencia de nefrotoxicidad, está siendo objeto de un gran interés. Tiene un mecanismo de acción relacionado con la alteración de la membrana citoplasmática, por lo que se producen pocas resistencias cruzadas con otros agentes antipseudomónicos; además, este compuesto tiene una baja capacidad de selección rápida de mutantes resistentes. (2)

La colistina presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración, y en la actualidad se está utilizando tanto por vía parenteral o inhalada con bajas tasas de nefrotoxicidad. (3)

Se ha sugerido recientemente en el caso de cepas multirresistentes que el aumento de las dosis habituales de colistina se asocia con una mayor erradicación microbiológica, y deberá tenerse en cuenta el aumento de nefrotoxicidad que ello conlleva. (2)

El tratamiento convencional de infecciones por *P. aeruginosa* tradicionalmente suele incluir una combinación de antibióticos, incluyendo con frecuencia un betalactámico (como piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina). Sin embargo, hay pocas evidencias sólidas de la verdadera utilidad de esta aproximación terapéutica, y en el estudio multicéntrico español antes referido, considerando las bacteriemias por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, el uso de tratamiento combinado no se asocia a una menor mortalidad (temprana o global) que la observada con un tratamiento en monoterapia si se usa un compuesto al que *P. aeruginosa* sea sensible. (2,4)

Los esfuerzos para controlar las infecciones que se adquieren en el hospital se deben concentrar en prevenir la contaminación de los equipos médicos estériles y las infecciones asociadas a atención en salud, el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro puede seleccionar microorganismos resistentes (2).

## **2.4 Acinetobacter baumannii**

### **2.4.1 Generalidades**

El género *Acinetobacter* incluye varias especies de interés clínico, y las más importantes son las del complejo *A. calcoaceticus-baumannii*. (4)

Son cocobacilos anchos gramnegativos oxidasa-negativos que se desarrollan como aerobios estrictos. Crecen como saprofitos ubicuos en la naturaleza y el entorno hospitalario. (4)

*A. baumannii* es un patógeno nosocomial que puede sobrevivir largo tiempo en superficies expuestas al medio ambiente, probablemente por la formación de biocapas, lo cual dificulta la prevención de la transmisión nosocomial del microorganismo. (2)

Sobreviven en las superficies húmedas. En el medio hospitalario estos patógenos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal, colchones, cojines y otros equipamientos. Además, es capaz de desarrollar resistencias a los antimicrobianos con cierta facilidad, por lo que el tratamiento de las infecciones causadas por este agente puede ser difícil. (2)

Estas bacterias también forman parte de la microflora bucofaríngea normal de un pequeño número de individuos sanos, y pueden crecer hasta alcanzar un número elevado durante la hospitalización. (2)

Los pacientes con riesgo de contraer esta infección son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase postoperatoria quirúrgica, o los sometidos a ventilación mecánica.

### **2.4.2 Formas clínicas**

Se considera generalmente que *A. baumannii* es un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos inmunocomprometidos. (3)

Se han identificado múltiples factores de riesgo para la adquisición de infecciones por este microorganismo, entre los que se incluyen enfermedad de

base grave, ventilación mecánica prolongada, antibioterapia previa, colonización previa por *Acinetobacter* y estancia prolongada en la Unidad de cuidados críticos. (5)

*A. baumannii* es responsable de brotes nosocomiales, particularmente en pacientes que tienen una enfermedad de base grave. Puede causar una multitud de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, meningitis, infección del tracto urinario, peritonitis, infecciones de piel y tejidos blandos y heridas; también pueden causar septicemia. (5)

La tasa de mortalidad cruda asociada a bacteriemia es de alrededor de 52%, y la asociada a neumonía está entre el 23 y el 73%. (5)

### **2.4.3 Diagnóstico**

La diferenciación de las especies de este complejo no es fiable si solo se emplean con métodos basados en pruebas bioquímicas y suele requerir métodos moleculares (recientemente se ha descrito también la utilidad del MALDI-TOF); por ello, la verdadera importancia de cada una de las especies del complejo no es bien conocida. En todo caso, diversos estudios fiables señalan que el microorganismo de mayor interés clínico es *A. baumannii*. (2)

### **2.4.4 Mecanismos de resistencia**

En España se han llevado a cabo 2 estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010. Los datos de sensibilidad a los antimicrobianos de ambos estudios se presentan en la tabla 3. En el año 2010, el 94% de los aislados eran multirresistentes y el 86% presentaron resistencia extrema, resultando preocupante que el 2% de los aislados eran ya panresistentes (no se identificó ninguno en 2000). (2)

La resistencia a carbapenémicos ha aumentado significativamente entre 2000 y 2010, habiéndose observado también incrementos en las tasas de resistencia a ceftazidima, piperacilina y colistina. Todo ello supone una seria limitación en las opciones terapéuticas frente a este agente. (2)

**Tabla No. 3 “Porcentaje de resistencia de A. baumannii a los antimicrobianos en los años 2000 y 2010”**

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Año 2000</b>	<b>Año 2010</b>
Piperacilina	94	93
Ceftazidima	99	83
Sulbactam	65	53
Imipenem	82	48
Meropenem	83	43
Gentamicina	70	96
Tobramicina	60	79
Amikacina	49	65
Doxiciclina	70	68
Minociclina	30	34
Tigeciclina	ND	24
Ciprofloxacina	94	98
Rifampicina	30	51
Colistina	3	0

Fuente: Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402-9.

La multirresistencia a los antimicrobianos de A. baumannii es como en otras bacterias gramnegativas multirresistentes, un proceso multifactorial en el que están implicados la hiperproducción de una betalactamasa cromosómica de tipo AmpC y de una oxacilinas intrínseca (OXA-51 y enzimas relacionadas), la pérdida de la expresión de algunas porinas (CarO, Omp33) y la sobreexpresión de diversos sistemas de expulsión activa. (4)

#### **2.4.5 Tratamiento**

Al igual que en el caso de las infecciones por P. aeruginosa multirresistente, el tratamiento de la infección por A. baumannii debe basarse en el antibiograma. (2)

Actualmente colistina y tigeciclina (o la combinación de ambas) son los compuestos más habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones por Acinetobacter resistentes a carbapenémicos. Sin embargo, no hay datos concluyentes de estudios comparativos sobre la utilidad real de tigeciclina, y además el microorganismo puede desarrollar resistencia a este compuesto con cierta facilidad. (2)

Según el foco de infección se han empleado diversas combinaciones con carbapenémicos, como imipenem más sulbactam o imipenem más colistina, que se han utilizado con éxito para tratar la neumonía asociada a ventilación mecánica. (2)

También se ha usado, si bien con resultados discordantes, la combinación de rifampicina más colistina. (2)

## **2.5 Escherichia coli**

### **2.5.1 Biología y virulencia**

*Escherichia coli* es el miembro más frecuente e importante del género *Escherichia*. Es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativos, fermentador, oxidasa negativo. (2)

Las cepas de *E. coli* con el antígeno polisacárido capsular K1 causan alrededor del 40% de los casos de septicemia por *E. coli* y el 80% de casos de meningitis por *E. coli*. (2)

El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina). (2)

### **2.5.2 Epidemiología y mecanismos de transmisión**

Esta bacteria se encuentra bastante dispersa en la naturaleza y puede encontrarse en el agua y el suelo. Además, algunas personas con inmunodeficiencias primarias o adquiridas, diabetes mellitus, presentan tasas elevadas de colonización orofaríngea por miembros de esta familia. Por otra parte, estas especies colonizan con rapidez la orofaringe de numerosos pacientes hospitalizados con independencia que reciban o no antimicrobianos. (2)

Estas bacterias causan una amplia variedad de infecciones en el ámbito hospitalario, que afectan a huéspedes sanos, y a aquellos con enfermedades preexistentes. Incluyendo la inmensa mayoría de aislados urinarios, y una gran proporción de los aislados a partir de la sangre, la cavidad peritoneal y las vías

respiratorias. Pueden aislarse en otros sitios, como líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y abscesos. (2)

La proporción de aislados resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen Betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas y los que son resistentes a las fluroquinolonas, ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todos los aislados nosocomiales son ahora resistentes a varias clases de antimicrobianos importantes. (2)

A pesar que la mayoría de las cepas de E. coli residen sin causar daño en la luz del colon y parece que se adaptan mal para provocar enfermedad en individuos sanos, existen múltiples patotipos capaces de causar tipos específicos de enfermedad, tanto en huéspedes sanos como en aquellos con mecanismos de defensa inespecíficos comprometidos. (2)

E. coli muestra una enorme versatilidad en su capacidad para causar enfermedad y en los mecanismos a través de los que lo realiza. Las cepas patogénicas se diferencian de los microorganismos comensales en que producen factores de virulencia específicos para cada patotipo, que pueden estar codificados por bacteriófagos, en plásmidos o en fragmentos del cromosoma conocidos como islas de patogenicidad. (2)

En su forma patogénica extraintestinal es la causa más frecuente de infección del tracto urinario, meningitis neonatal, y puede ocasionar una amplia variedad de otras infecciones, entre ellas neumonía asociada servicios de salud, colecistitis y colangitis, peritonitis, bacteriemia, celulitis, osteomielitis y artritis infecciosa. (2)

Se ha identificado que E. coli en cuadros de infecciones urinarias, se encuentra relacionada en mayor frecuencia con pacientes con tractos urinarios patológicos: litiasis, trastornos de la función vesical, anomalías anatómicas y

cuerpos extraños, así como para infecciones de otra localización (p. ej., colangitis en pacientes con obstrucción de las vías biliares). (2)

Se sabe muy poco sobre la patogenia de las infecciones por *E. coli* extraintestinal diferentes de las ITU y la meningitis neonatal. (2)

La fuente de *E. coli* durante en infecciones de recién nacidos durante los primeros días de vida es, típicamente, el tracto genital materno. Sus reservorios también pueden estar presentes en el entorno de la atención sanitaria. Su transmisión puede darse de persona a persona, del personal de sala de recién nacidos del hospital y de los entornos ambientales de la sala de recién nacidos tales como piletas, mostradores, fórmula de leche para bebés y equipo de terapia respiratoria, en especial entre bebés muy prematuros que necesitan cuidados intensivos neonatales prolongados. (2)

Entre los factores de predisposición en infecciones bacterianas neonatales se incluyen la infección intraparto de la madre, gestación de menos de 37 semanas, bajo peso al nacer y ruptura prolongada de la bolsa amniótica. (2)

Las anomalías metabólicas (p. ej. Galactosemia), hipoxia fetal y la acidosis se han implicado como factores de predisposición. (2)

Los recién nacidos con defectos en la integridad de la piel o mucosas (p. ej. mielomeningocele) o anomalías del tracto gastrointestinal y genitourinario corren un mayor riesgo de contraer este tipo de infecciones. (2)

En las unidades de cuidados intensivos neonatales, los sistemas para apoyo respiratorio y metabólico, los procedimientos invasivos o quirúrgicos, las sondas vasculares permanentes y el uso frecuente de agentes antimicrobianos de amplio espectro posibilitan la selección y proliferación de cepas de *E. coli* resistentes a múltiples antimicrobianos. (2)

El período de incubación para la mayoría de cepas de *E. coli* es de 10 horas a 6 días. (2)

### **2.5.3 Mecanismos de resistencia**

Los múltiples mecanismos de resistencia de *E. coli* pueden estar presentes simultáneamente. La resistencia resultante de la producción de betalactamasas tipo AmpC con codificación cromosómica o derivadas de plásmidos, o de betalactamasas de espectro ampliado mediadas por plásmido (ESBL), son los que ocurren principalmente en *E. coli*, pero se reportan en muchas otras especies de bacterias gram negativas, se han asociado a brotes en Unidades de cuidados intensivos. (27)

Estos organismos al producir ESBL son resistentes a penicilinas, cefalosporinas y monobáctamicos, pueden ser resistentes a aminoglucósidos.

El reporte de resistencia antimicrobiana de la Organización Mundial de la Salud, señala a América Latina como una región donde las bacteriemias por bacterias gramnegativas MDR representan hasta 40% de los casos. En cuanto a las infecciones por *E. coli*, en 48% de los casos eran BLEE y en 58% resistentes a fluoroquinolonas. (11)

La Red Europea de Monitoreo de la Resistencia a los Antibióticos (EARS-Net, por sus siglas en inglés) ha reportado un incremento de 71% de las infecciones del torrente sanguíneo por *E. coli* en el periodo de 2002 a 2003. (11)

En los últimos años *E. coli* ha sobrepasado a *K. pneumoniae* como principal microorganismo productor de BLEE, tanto en infecciones comunitarias como intrahospitalarias. (11)

La bacteriemia por *E. coli* también se ha asociado a la prolongación de la estancia hospitalaria y a las dificultades del tratamiento con antibióticos debido a las cepas resistentes. Todos estos factores incrementan los costos de atención médica y tienen un impacto clínico y económico sustancial. (11)

### **2.5.4 Manifestaciones clínicas**

La septicemia o meningitis en recién nacidos causadas por *E. coli* y otros bacilos Gram negativos no se pueden diferenciar clínicamente de la septicemia

o la meningitis causada por otros organismos. Los signos precoces de sepsis pueden ser sutiles, y similares a los observados en procesos no infecciosos. (11)

Los signos de septicemia incluyen fiebre, temperatura inestable, anomalías del ritmo cardiaco, respiración con ruidos roncós, apnea, cianosis, letargo, irritabilidad, anorexia, vómitos, ictericia, distensión abdominal, celulitis y diarrea. (11)

La meningitis, en especial al principio de su proceso, puede ocurrir sin signos evidentes que sugieran afectación del sistema nervioso central. (11)

La infección del torrente sanguíneo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en todo el mundo. *Escherichia coli* es el patógeno más comúnmente asociado a aquéllas adquiridas en la comunidad y en la población hospitalizada causa aproximadamente 30% de los casos de bacteriemia (28)

Las infecciones del tracto urinario son un problema de salud pública. A nivel mundial, se estima una incidencia de alrededor de 2 a 3 casos por cada 100 habitantes al año, generando altos costos al sistema de salud de muchos países. *Escherichia coli*, el principal agente etiológico, ha aumentado su resistencia a través de diversos mecanismos, siendo uno de los más conocidos, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Este incremento en la resistencia antibiótica se ha descrito tanto a nivel mundial como a nivel local con variaciones geográficas, observándose mayores tasas en países como España, Portugal, países de la región de Asia-Pacífico y de Latinoamérica, incluyendo nuestro país. (29)

### **2.5.5 Diagnóstico**

Los microorganismos crecen rápidamente en la mayoría de medios de cultivo. Los patógenos entéricos, salvo ECEH, únicamente se detectan en laboratorios de referencia o de investigación. (29)

### 2.5.6 Tratamiento

El tratamiento empírico inicial ante sospechas de septicemia de aparición precoz en recién nacidos es ampicilina con un aminoglucósido. Se puede usar un régimen alternativo de ampicilina y cefalosporina de amplio espectro (como cefotaxima), pero si se usa de forma rutinaria, puede darse el rápido surgimiento de organismos resistentes a las cefalosporinas, con aumento de riesgo de colonización o infección con Enterobacteriaceae productoras de ESBL. Por consiguiente, no se recomienda el uso rutinario de cefalosporina de amplio espectro, salvo que se sospeche de meningitis bacteriana por gram negativos. (29)

El fármaco de elección para el tratamiento de infecciones causadas por organismos productores de ESBL es el meropenem, que es activo contra los organismos aeróbicos Gram negativos con betalactamas mediadas por ampC o cepas productoras de ESBL, excepto las cepas productoras de carbapenemasas. (29)

Entre los aminoglucósidos, la amikacina conserva el mayor nivel de actividad contra las cepas productoras de ESBL. Si el microorganismo fuera susceptible, se podrá usar aminoglucósido o cefepima. (29)

El consejo de un especialista en enfermedades infecciosas puede ser útil en el manejo de las infecciones Gram negativas productoras de ESBL. (29)

Todos los recién nacidos con meningitis por Gram negativos deben someterse a nuevas punciones lumbares para asegurar la esterilidad del líquido cefalorraquídeo luego de 24 a 48 horas del tratamiento. Si el líquido cefalorraquídeo sigue dando resultado positivo de cultivo, deberán evaluarse la elección y la dosis de los agentes antimicrobianos y realizarse otra punción lumbar. (29)

La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y bacteriológica del paciente y el o los sitios de infección; la duración habitual del tratamiento para

bacteriemia sin complicaciones es de 10 a 14 días, y para la meningitis, la duración mínima es de 21 días. (29)

## **2.6 Klebsiella pneumoniae**

### **2.6.1 Etiología**

Es la especie de mayor relevancia clínica dentro del género bacteriano *Klebsiella*, compuesto por bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae, que desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas oportunistas. (13)

En la tinción de Gram son negativos; la asimilación y la fermentación de la lactosa se puede observar en el medio Kligler, donde son positivos y desprenden gas; y en la fermentación acetónica o prueba de Voges Proskauer son positivos. Sus condiciones óptimas de cultivo son en agar nutritivo a 37 ° C, pH de 7.0, presión osmótica de 1 atm. (13)

Es un patógeno oportunista colonizador de piel y mucosas de pacientes hospitalizados que pueden presentar infecciones invasoras como bacteriemias o septicemias. (14)

### **2.6.2 Epidemiología y mecanismo de transmisión**

Usualmente las manos contaminadas del personal son el vehículo responsable de brotes epidémicos. (30)

En México existen algunos reportes que muestran a *K. pneumoniae* como uno de los principales organismos causantes de infecciones intrahospitalarias, que causan niveles significativos de morbilidad y mortalidad (30)

### **2.6.3 Mecanismos de resistencia**

Poseen una cápsula prominente que confiere el aspecto mucoso a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos in vivo. (13)

Las Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas derivadas de las familias TEM y SHV, codificadas en plásmidos, que han substituido de 1 a 3

aminoácidos cercanos al sitio activo confiriendo resistencia a aztreonam, cefotaxima y ceftazidima. (13)

#### **2.6.4 Manifestaciones clínicas**

La *Klebsiella pneumoniae*, está implicada principalmente en infecciones asociadas a atención en salud. (13)

Es el agente causal de infecciones del tracto urinario, neumonías, sepsis, infecciones de tejidos blandos, e infecciones de herida quirúrgica. (13)

La neumonía por *K. pneumoniae* conlleva generalmente a la destrucción necrótica de los espacios alveolares, la formación de cavidades y la producción de esputos hemoptísicos. (13)

Son especialmente susceptibles los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, neonatos, pacientes con displasia broncopulmonar, leucemias, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencias. (13)

Además, en ocasiones provoca infección del aparato urinario y bacteriemia a partir de lesiones focales con altas tasas de mortalidad. Algunas de las complicaciones más frecuentes son el absceso pulmonar y el empiema. (13)

#### **2.6.5 Tratamiento**

El tratamiento de elección consiste en la asociación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) y un aminoglucósido (gentamicina) (13).

#### **2.7 Factores de riesgo**

Se conoce más de un modo de transmisión que puede contribuir al desarrollo de las infecciones asociadas a atención en salud (IAAS) y no todos ellos pueden ser prevenibles. Una infección no prevenible es aquella que inicia a pesar de llevar a cabo todas las precauciones; por ejemplo, una infección en un paciente inmunocomprometido causada por su flora endógena. Se informa que aproximadamente 30% de todas las infecciones reportadas se pueden

prevenir; sin embargo, actualmente la mayoría de estudios a nivel internacional son más ambiciosos y muchos documentan, por ejemplo, la eliminación de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter. (3)

Los factores de riesgo que intervienen para que se presente una IAAS pueden estar relacionados con la persona, el ambiente o con la atención de la salud, como se describe a continuación. (3)

### **2.7.1 Factores relacionados con la persona**

Dentro de estos factores se encuentran los endógenos que se han identificado en el paciente; su propia flora, la colonización por bacterias u hongos, la edad, el estado inmunitario (inmunocompetencia primaria o adquirida), las enfermedades preexistentes antes de su hospitalización (neoplasias hematooncológicas, enfermedad renal crónica), el estado nutricional, el desequilibrio hidroelectrolítico, los tratamientos antimicrobianos o con corticoesteroides previos, así como algunos otros factores como politraumatismos o quemaduras. (3)

Aquí se incluye el estado de salud del personal del hospital que brinda la atención, la fatiga, el estado de estrés o sobrecarga de trabajo de trabajo de éste, la experiencia y capacitación del equipo de salud para realizar los procedimientos de atención. (3)

### **2.7.2 Factores relacionados con el ambiente hospitalario**

En este caso se debe tomar en cuenta la limpieza hospitalaria, higiene del personal, la arquitectura del área hospitalaria, especialmente de áreas específicas de alto riesgo como quirófano y unidad de trasplante, el aire acondicionado incluyendo el mantenimiento de filtros y la limpieza de las rejillas de ventilación, las condiciones de humedad, calor, temperatura del agua, los procedimientos de desinfección y esterilización, así como las sustancias y métodos utilizados, los equipos médicos, prótesis, sistema de derivación, sistemas de terapia intravenosa, de aspiración de secreciones, catéteres

intravenosos, urinarios, a posible contaminación durante su fabricación, etcétera. (3)

### **2.7.3 Factores relacionados con la atención de la salud**

Los factores que intervienen en este caso es el no seguir las precauciones estándar como higiene de manos, uso de bata y cubrebocas, no realizar técnicas de asepsia de acuerdo a la normatividad, no respetar las condiciones específicas de aislamiento, utilizar métodos invasivos sin estar indicados o realizar su cuidado en forma inadecuada, uso de tratamientos antibióticos en forma inadecuada que aumentan el riesgo de microorganismos multirresistentes, no realizar los procedimientos médicos de acuerdo a las normas establecidas. (3)

En estudios realizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en la ciudad de México durante el año 2016, se comprobó el papel de intubación endotraqueal, sonda nasogástrica, catéter venoso central y catéter urinario en el aumento de IAAS. Si los pacientes eran expuestos a más de uno de estos métodos invasivos desarrollaba más fácil y rápido la infección. El promedio de exposición para desarrollar la infección fue de solo 2 días para catéter venoso central, 10 días a intubación endotraqueal, 6 días a catéter urinario y 5 días a sonda nasogástrica. Por ello se recomienda usar estrictamente bajo indicación cualquier método invasivo y retirarlo lo más pronto posible. En pacientes con enfermedades preexistentes, principalmente procesos oncológicos el promedio de estancia para que se presente la infección fue de 22 días con un rango de 2 a 126 días, sin embargo, el 70% de las infecciones se presentó entre el día 2 y el 30. (30)

Los agentes patógenos causantes de infecciones intrahospitalarias que se estudiarán permanecen en superficies durante meses: *K. pneumoniae* 2 horas a 30 meses, *P. aeruginosa* 6 horas a 16 meses, *E. coli* 1.5 días a 6 meses y *A.*

baumannii 3 días a 5 meses. Por tanto, son los gérmenes que más se asocian a IAAS. (30)

El presente estudio se realizó en las áreas críticas del departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del IGSS, las cuales tienen capacidad para 40 pacientes; según datos obtenidos del año 2019 en el mismo periodo en que se realizará este estudio, se atendieron un total de 341 pacientes. Se ha observado que las bacterias gram negativas que se estudiarán son la principal causa de IAAS en este centro, sin embargo, no se cuenta con estudios previos al respecto. Los factores de riesgo que se estudiaron son: edad, estado inmunitario, enfermedades preexistentes, ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter oro o nasogástrico, catéter urinario, tubo intercostal, procedimiento quirúrgico, antibioticoterapia de amplio espectro y uso de esteroides previos. Los cuales se encuentran relacionados directamente con la persona y con la atención en salud, debido a que se ha demostrado que al exponer a los pacientes a estos factores invasivos hay mayor incidencia en el desarrollo de IAAS. Es importante mencionar que no fueron parte de los objetivos de este estudio los factores de riesgo relacionados con el ambiente hospitalario, como limpieza hospitalaria e higiene del personal para tareas asépticas; debido a que hay factor limitante con el tiempo para poder observar de forma presencial estas prácticas, pero es importante tomarlo en cuenta para realizar futuros estudios.

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 General

**3.1.1** Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* Multidrogoresistentes (MDR) en pacientes pediátricos de unidades de cuidados críticos.

#### 3.2 Específicos

**3.2.1** Calcular la incidencia de infecciones asociadas a atención en salud por las bacterias estudiadas.

**3.2.2** Establecer el sexo y la edad predominante en la población estudiada.

**3.2.3** Determinar las enfermedades subyacentes, procedimientos invasivos y el tratamiento farmacológico o antibiótico en los pacientes estudiados.

**3.2.4** Determinar cuáles son las principales bacterias gram negativas multidrogorresistentes asociadas a infecciones de atención en salud.

**3.2.5** Calcular la letalidad causada por las infecciones estudiadas.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Tipo y diseño de investigación**

Estudio analítico longitudinal.

### **4.2 Población y muestra**

#### **4.2.1 Población**

Pacientes de 0 a 15 años que ingresaron a las Unidades de Terapia Crítica del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del IGSS en el periodo comprendido entre el 1 de noviembre 2019 al 30 de junio 2020. Siendo un total de 502 pacientes evaluados.

#### **4.2.2 Marco muestral**

Libro de ingresos de las Unidades de Terapia Crítica.

#### **4.2.3 Muestra**

33 pacientes que presentaron infecciones causadas por las bacterias gram negativas MDR durante el período estudiado.

**4.2.4 Tipo de muestreo:** Por conveniencia.

#### **4.2.5 Unidad primaria de muestreo**

Pacientes de 0 a 15 años ingresados en Unidades de Terapia Crítica en el Departamento de Pediatría.

#### **4.2.6 Unidad de análisis**

Datos clínicos y de laboratorios registrados en la boleta diseñada para el efecto.

#### **4.2.7 Unidad de información**

Registros clínicos y de laboratorios de los pacientes de 0 a 15 años hospitalizados en Unidades de Terapia Crítica.

#### **4.3 Selección de los sujetos a estudio**

##### **4.3.1 Criterios de inclusión:**

Pacientes de 0 a 15 años.

Pacientes ingresados por cualquier diagnóstico a Unidades de Terapia Crítica del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, entre las fechas del 1 de noviembre 2019 al 30 de junio 2020.

##### **4.3.2 Criterios de exclusión:**

Pacientes referidos de otro centro hospitalario o que ingresen por infecciones asociadas a atención en salud.

Pacientes en quienes se documente infección por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* Multidrogorresistentes (MDR) en las primeras 48 horas de ingreso.

Pacientes que abandonaron asistencia médica.

Expedientes con datos incompletos.

#### **4.4 Hipótesis**

##### **4.4.1 Hipótesis alternativa (Hi)**

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes en pacientes pediátricos de áreas críticas.

#### 4.4.2 Hipótesis nula (Ho)

No existen factores de riesgo que se asocien al desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes en pacientes pediátricos de áreas críticas.

#### 4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
<b>DATOS GENERALES</b>				
<b>Sexo</b>	Diferencia biológica entre hombres y mujeres, basada en sus caracteres sexuales.	Sexo establecido al nacimiento	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Edad cumplida en base a fecha de nacimiento de paciente	Cuantitativa De razón	Años Meses
<b>DIAGNÓSTICOS</b>				
<b>Infección asociada a atención en salud por bacterias gram negativas Multidrogo-resistentes (MDR)</b>	Se considera una infección localizada o sistémica ocasionada por bacterias gram negativas aisladas en medio de cultivo de cavidades estériles, presentando en el antibiograma resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos, lo cual representa una elevada morbimortalidad.	Cultivo positivo tomando con tiempo mayor o igual a 48 horas del ingreso hospitalario.	Cualitativa Nominal	Hallazgos clínicos de infección + aislamiento de <i>E. Coli</i> , <i>K. Pneumoniae</i> , <i>P. Aeruginosa</i> o <i>A. Baumannii</i> en hemocultivo y/o urocultivo en tiempo mayor o igual a 48 horas del ingreso hospitalario.

<b>Bacteriemia asociada a servicios de salud</b>	<p>Según CDC es el aislamiento de una bacteria patógena en sangre confirmada por 2 hemocultivos de sitios diferentes, tomados en tiempo igual o mayor a 48 horas del ingreso hospitalario, cursa con manifestaciones clínicas (fiebre o hipotermia, escalofríos, piloerección, hiperventilación, polipnea, coloración marmórea, cambios en estado de alerta) y puede o no tener foco infeccioso evidente.</p>	<p>Dos hemocultivos periféricos positivos tomados con tiempo mayor o igual a 48 horas del ingreso hospitalario.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Hallazgos clínicos de bacteremia + aislamiento de <i>E. Coli</i>, <i>K. Pneumoniae</i>, <i>P. Aeruginosa</i> o <i>A. Baumannii</i> en 2 hemocultivos de sitios diferentes, en tiempo mayor o igual a 48 horas del ingreso hospitalario.</p>
<b>Signos y síntomas clínicos de bacteriemia</b>	<p>Presencia de signos y síntomas que representan las manifestaciones clínicas de bacteriemia.</p>	<p>Signos y síntomas clínicos documentados al examen físico</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Fiebre (T &gt;38 °C) Hipotermia (T &lt; 35°C) Escalofríos Piloerección Hiperventilación Polipnea Piel coloración marmórea Alteración en estado de alerta</p>
<b>Infección del tracto urinario asociada a servicios de salud</b>	<p>Es aquella infección documentada clínicamente (fiebre &gt; 38.3 °C, disuria, poliuria, polaquiuria, dolor lumbar) que resulta por la reacción adversa de un patógeno o sus toxinas y que no estaba presente ni en período de incubación en el momento que el paciente acude para su atención. Usualmente inician a las 48 horas de la atención del paciente.</p>	<p>Urocultivo positivo &gt; 10<sup>5</sup> microorganismos por ml con no más de 2 especies de microorganismos aislados o con dos urocultivos positivos con cuentas &gt;10<sup>3</sup> colonias/ml o un cultivo positivo &lt;10<sup>5</sup> de un solo agente si se ha iniciado con agentes antimicrobianos para infección de vías urinarias previamente.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Hallazgos clínicos de infección del tracto urinario + aislamiento de <i>E. Coli</i>, <i>K. Pneumoniae</i>, <i>P. Aeruginosa</i> o <i>A. Baumannii</i> en urocultivo, en tiempo mayor o igual a 48 horas del ingreso hospitalario.</p>

<b>Signos y síntomas clínicos de infección del tracto urinario</b>	Presencia de signos y síntomas que representan las manifestaciones clínicas de infección del tracto urinario.	Signos y síntomas clínicos documentados al examen físico	Cualitativa nominal	fiebre > 38.3 °C, disuria poliuria, polaquiuria dolor lumbar y suprapúbico puño percusión positiva
<b>Fallecimiento</b>	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo, y con ello el fin de la vida.	Dictamen médico de fallecimiento en expediente clínico o certificado de defunción elaborado por personal médico.	Cualitativa nominal	Si No
<b>FACTORES DE RIESGO</b>				
<b>Enfermedad subyacente</b>	Enfermedad preexistente que conlleva a agravamiento de signos y síntomas en procesos infecciosos.	Identificación de enfermedades preexistentes en antecedentes médicos de historia clínica.	Cualitativa Nominal	Inmunodeficiencia primaria Cardiopatías congénitas Enfermedad pulmonar crónica del prematuro Prematurez Desnutrición Neoplasias hematológicas Tumores sólidos Otras
<b>Procedimiento o invasivo</b>	Procedimiento que se vale de una o varias técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico (40).	Identificación de procedimientos invasivos realizados en el paciente documentados en el expediente clínico: -Ventilación mecánica invasiva -Catéter venoso central -Catéter urinario -Catéter oro o nasogástrico -Tubo intercostal -Laparotomía exploratoria	Cualitativa Nominal	-Ventilación mecánica invasiva -Catéter venoso central -Catéter urinario -Catéter oro o nasogástrico -Tubo intercostal -Intervención quirúrgica -Otra
<b>Días de procedimiento o invasivo</b>	Días transcurridos desde que se colocó procedimiento invasivo	Días transcurridos con base a la fecha de colocación de procedimiento invasivo documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa De razón	Días
<b>Tratamientos farmacológicos previos</b>	Conjunto de terapias farmacológicas, cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Identificación de alguno o ambos tratamientos previos: -antibioticoterapia -corticoesteroides	Cualitativa Nominal	Antibioticoterapia Corticoesteroides Otros
<b>Tipos de antibióticos</b>	Sustancias químicas producidas por un ser	Identificación de uno o varios antibióticos	Cualitativa Nominal	-Cefalosporinas de tercera generación

<b>utilizados</b>	vivo o derivados sintéticos de ella, que mata o impide el crecimiento de ciertos microorganismos sensibles, generalmente bacterias. Los cuales por sus características y mecanismos de acción ha sido clasificados dentro de distintas familias.	que influyen en el desarrollo de multidrogoresistencia: Cefalosporinas de tercera generación Cefalosporinas de cuarta generación Quinolonas Carbapenémicos		-Cefalosporinas de cuarta generación -Quinolonas -Carbapenémicos
<b>Días de tratamiento antibiótico</b>	Días transcurridos desde que se inició el tratamiento antibiótico	Registro de días transcurridos con base a fecha en que se inició a colocar antibiótico en hoja de medicamentos de expediente clínico	Cuantitativa De razón	Días
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Días transcurridos desde que paciente ingreso al hospital	Días transcurridos con base a la fecha ingreso de paciente en expediente clínico hasta la identificación de la infección.	Cuantitativa De razón	Días Meses Años

#### 4.6 Técnica, procedimiento e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

##### 4.6.1 Técnicas:

El estudio se efectuó por medio de una boleta de recolección de datos elaborada por la investigadora, para cumplir los objetivos de la investigación (ver anexo No. 1)

Esta se titula “*Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogoresistentes (MDR)*”. Se inició recolectando el número de boleta, nombre del paciente, número de afiliación, fecha de ingreso, días de estancia y servicio hospitalario con número de cuna al que ingresa.

Posterior a ello se recolectaron datos generales de sexo y edad de paciente. Presencia de infección asociada a servicios de salud, tomando en cuenta que se documentó bacteriemia o infección urinaria, aislando *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P.*

*aeruginosa* o *A.baumannii* de hemocultivos o urocultivos tomados a partir de las 48 horas de ingreso hospitalario.

#### **4.6.2 Procedimientos**

Se inició con la preparación y estandarización del instrumento, luego se realizó la selección de pacientes por medio de la revisión de expedientes clínicos, los cuales fueron incluidos en la investigación de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Posteriormente se realizó la recolección de datos para su procesamiento y tabulación. Por último, se elaboró un análisis y discusión de resultados para obtener de esta manera las principales conclusiones y recomendaciones del estudio, respondiendo a los objetivos de la investigación.

#### **4.6.3 Instrumentos**

Los datos fueron obtenidos de los expedientes médicos registrados en el Hospital General de Enfermedades.

Previo al inicio de la recolección de datos se realizó una estandarización del instrumento de recolección de datos. Se seleccionaron 10 expedientes médicos, los cuales fueron utilizados para llenar el instrumento. Se observaron las dificultades en este y además, se midió el tiempo promedio de llenado del instrumento que consistió en 40 minutos. Posterior a ello se corrigieron los errores encontrados en el mismo, para proceder con la recolección de datos. Se agregó número de boleta, fecha de ingreso, días de estancia hospitalaria, nombre de las 4 bacterias a estudiar, signos y síntomas clínicos de bacteriemia e infección del tracto urinario, días de utilización de procedimientos invasivos y tratamiento farmacológico. En el apartado de enfermedades subyacentes y procedimientos invasivos se colocó la casilla "otros" para documentar otras enfermedades y procedimientos que no estaban incluidos en las opciones. Por último, se colocó un apartado para documentar pacientes fallecidos, debido a que se calculó la tasa de letalidad.

## 4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos

### 4.7.1 Plan de procesamiento

Los resultados obtenidos con el instrumento de recolección se tabularon e ingresaron a una base de datos en el Software Microsoft Excel 2016, para el posterior análisis de las variables del estudio de acuerdo con los objetivos de investigación.

### 4.7.2 Plan de análisis

Luego de finalizar la recolección de casos, se elaboró una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics 23. Para la correlación de las variables establecidas se utilizó el coeficiente de Rho de Spearman, considerándose significativo con un valor  $> 0.5$ , tomando como correlación significativa un valor de  $p < 0.05$ . Los coeficientes se interpretaron con base a las siguientes reglas:

<b>Rango de correlación</b>	<b>Significado</b>
$r = 1$	Correlación Perfecta
$0,8 < r < 1$	Correlación Muy Alta
$0,6 < r < 0,8$	Correlación Alta
$0,4 < r < 0,6$	Correlación Moderada

<b>Rango de correlación</b>	<b>Significado</b>
$0,2 < r < 0,4$	Correlación Baja
$0 < r < 0,2$	Correlación Muy Baja
$r = 0$	Correlación Nula.

Posterior a ello se procedió a representar los datos en tablas para una mejor comprensión y visualización.

## **4.8 Alcances y límites de la investigación**

### **4.8.1 Alcances**

En Guatemala, en el Hospital General de Enfermedades y en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social no existían estudios previos sobre este tema, al realizar este estudio se identificó la incidencia, letalidad y los factores de riesgo relacionados al desarrollo de Infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR), para poder realizar intervenciones en los factores modificables.

### **4.8.2 Limites**

El estudio se limitó a la población de 0 a 15 años que ingresó a la Unidad Terapia Crítica del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. También se observaron deficiencias en el conocimiento y realización de las técnicas asépticas adecuadas para toma de hemocultivos y urocultivos por el personal médico.

## **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

Los datos obtenidos fueron completamente confidenciales y se utilizaron únicamente para cumplir los objetivos del trabajo de investigación.

Debe recalcar que los pacientes incluidos dentro del estudio no fueron afectados directa ni indirectamente, ya que en ningún momento se realizaron intervenciones ni procedimientos de tipo experimentales, por ser estudio categoría I.

De los datos obtenidos, no se dieron a conocer nombres ni registros de los participantes a otra institución fuera de los involucrados, siendo estos: Comité de Investigación del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Comité de Docencia e Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala y autoridades competentes del Hospital General de Enfermedades.

## V. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

**Incidencia de infecciones asociadas a atención en salud por bacterias gram negativas multidrogorresistentes en Unidades de Cuidado Crítico Pediátrico**

<b>Grupo de pacientes</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Pacientes sin infección	469	93.43%
Pacientes con infección	33	6.57%
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>100%</b>

**Tabla. No. 2**

**Distribución de pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes por edad y sexo**

<b>Grupo de edad</b>	<b>Sexo</b>				<b>Total</b>	
	<b>Masculino</b>		<b>Femenino</b>			
	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0-5 años	13	39.3	17	51.5	30	91.0
6-10 años	1	3.0	0	0	1	3.0
11-15 años	0	0	2	6.0	2	6.0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>42.4</b>	<b>19</b>	<b>57.6</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

**Tabla No. 3**

**Enfermedades subyacentes en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes**

<b>Enfermedad subyacente</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica	11	33.3
Enfermedad pulmonar crónica del prematuro	8	24.2
Síndrome de Down	4	12.1
Parálisis cerebral infantil	4	12.1
Prematurez	3	9.0
Desnutrición proteico calórica aguda severa	2	6.0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico severa	2	6.0
Síndrome de Edwards	1	3.0
Inmunodeficiencia combinada severa	1	3.0
Hepatoblastoma	1	3.0
Síndrome de VACTERL*	1	3.0
Craneofaringioma + doble VDVP**	1	3.0
Hidrocefalia + VDVP**	1	3.0
Ninguna	9	27.3

\*VACTERL: Defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías en las extremidades.

\*\*VDVP: válvula de derivación ventriculoperitoneal.

(El total es mayor a 33 pacientes debido a que algunos pacientes presentaban más de una comorbilidad).

**Tabla No. 4**

**Procedimientos invasivos en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes**

<b>Procedimientos</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Catéter venoso central	67	26.9
Catéter orogástrico o nasogástrico	61	24.5
Catéter urinario	57	22.9
Ventilación mecánica invasiva	47	18.9
Laparotomía exploratoria	7	2.8
Válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP)	3	1.2
Nutrición parenteral	3	1.2
Tubo intercostal	2	0.8
Traqueotomía	2	0.8

(El total es mayor a 33 pacientes, debido a que todos los pacientes utilizaron más de un procedimiento invasivo).

**Tabla No. 5**

**Tratamiento farmacológico previo en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes**

<b>Tratamiento farmacológico</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Antibioticoterapia	30	91.0
Corticoesteroides	5	15.1

**Tabla No. 6**

**Tipo de antibiótico utilizado previo a desarrollar proceso infeccioso**

<b>Tratamiento antibiótico</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Cefalosporinas de tercera generación	23	69.7
Carbapenémicos	15	45.4
Quinolonas	5	15.1
Cefalosporinas de cuarta generación	4	12.1

**Tabla No. 7**

**Frecuencia de aislamientos y medios de cultivo en que se aislaron las bacterias gram negativas multidrogoresistentes (MDR)**

<b>Bacilos gram negativos</b>	<b>Medios de cultivo</b>				<b>Total</b>	
	<b>Hemocultivos</b>		<b>Urocultivos</b>			
	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
K. pneumoniae	46	59.7	6	7.8	52	67.5
P. aeruginosa	11	14.3	3	3.9	14	18.2
E. coli	0	0	9	11.7	9	11.7
A. baumannii	2	2.6	0	0	2	2.6
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>76.6</b>	<b>18</b>	<b>23.4</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

**Tabla No. 8**

**Correlación de bacterias gram negativas multidrogasresistentes(MDR) con bacteriemia y pielonefritis**

<b>Bacteria</b>	<b>Tipo de infección</b>	<b>Bacteriemia</b>	<b>Pielonefritis</b>
<b>E. coli MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.155	<b>.311</b>
	Sig. (unilateral)	.194	<b>.039</b>
<b>K. pneumoniae MDR</b>	Coeficiente de correlación	<b>.340</b>	-.289
	Sig. (unilateral)	<b>.026</b>	.052
<b>P. aeruginosa MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.100	.241
	Sig. (unilateral)	.290	.089
<b>A. baumannii MDR</b>	Coeficiente de correlación	.100	-.108
	Sig. (unilateral)	.290	.274

**Tabla No. 9**

**Correlación de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) y enfermedades subyacentes**

Bacteria	Enfermedad subyacente	Cardiopatía	Enfermedad pulmonar crónica	Síndrome de Down	Parálisis cerebral infantil	Síndrome de VACTERL	Craneofaringeoma + doble VDVP
<b>E. coli MDR</b>	Coeficiente de correlación	.055	<b>.353</b>	.057	<b>.361</b>	<b>.418</b>	-0.75
	Sig. (unilateral)	0.488	<b>.022</b>	.376	<b>.020</b>	<b>.008</b>	.340
<b>K. pneumoniae MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.123	-.175	.042	-.007	<b>-.313</b>	<b>-.313</b>
	Sig. (unilateral)	.248	.165	.409	.486	<b>.038</b>	<b>.038</b>
<b>P. aeruginosa MDR</b>	Coeficiente de correlación	.102	-.083	.020	-.175	-.083	<b>.375</b>
	Sig. (unilateral)	.285	.322	.456	.165	.322	<b>.016</b>
<b>A. baumannii MDR</b>	Coeficiente de correlación	.219	-.100	-.075	-.066	-.031	-.031
	Sig. (unilateral)	.110	.290	.340	.358	.431	.431

**Tabla No. 10**

**Correlación de infecciones por bacterias gram negativas  
multidrogorresistentes y procedimientos invasivos intrahospitalarios**

<b>Bacteria</b>	<b>Procedimiento invasivo previo</b>	<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	<b>Catéter venoso central</b>	<b>Catéter orogástrico</b>	<b>Catéter urinario</b>	<b>Traqueostomía</b>	<b>Laparotomía exploratoria</b>
<b>E. coli MDR</b>	Coeficiente de correlación	.157	.134	.157	.157	<b>.601</b>	-.134
	Sig. (unilateral)	.192	.229	.192	.192	<b>.000</b>	.229
<b>K. pneumoniae MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.210	-.179	-.210	-.210	-.153	<b>-.313</b>
	Sig. (unilateral)	.120	.160	.120	.120	.198	<b>.038</b>
<b>Infección por P. aeruginosa MDR</b>	Coeficiente de correlación	.175	.149	.175	.175	.210	<b>.398</b>
	Sig. (unilateral)	.165	.204	.165	.165	.121	<b>.011</b>
<b>A. baumannii MDR</b>	Coeficiente de correlación	.066	.056	.066	.066	-0.45	-.056
	Sig. (unilateral)	.358	.379	.358	.358	.402	.379

**Tabla No. 11**

**Correlación de infecciones por bacterias gram negativas  
multidrogorresistentes y tipo de tratamientos farmacológicos previos  
intrahospitalarios**

<b>Bacteria</b>	<b>Tipo de tratamiento farmacológico</b>	<b>Cefalosporina 3a generación</b>	<b>Cefalosporina 4a generación</b>	<b>Carbapenémico</b>	<b>Quinolona</b>	<b>Esteroides</b>
<b>E. coli MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.178	.102	.178	<b>.764</b>	<b>.293</b>
	Sig. (unilateral)	.161	.286	.161	<b>.000</b>	<b>.049</b>
<b>K. pneumoniae MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.022	-.007	-.123	<b>-.353</b>	-.155
	Sig. (unilateral)	.452	.486	.248	<b>.022</b>	.194
<b>P. aeruginosa MDR</b>	Coeficiente de correlación	.058	-.175	.263	.020	.020
	Sig. (unilateral)	.373	.165	.070	.456	.456
<b>A. baumannii MDR</b>	Coeficiente de correlación	-.219	-.066	.219	-.075	-.075
	Sig. (unilateral)	.110	.358	.110	.340	.340

**Tabla No. 12**

**Correlación de bacteriemia y enfermedades subyacentes**

	<b>Enfermedades subyacentes</b>	<b>Prematurez</b>	<b>Inmunodeficiencia combinada severa</b>	<b>Hepatoblastoma</b>	<b>Síndrome de VACTERL</b>	<b>Craneofaringeoma + doble VDVP</b>
<b>Bacteriemia</b>	Coeficiente de correlación	<b>-.353</b>	<b>-.353</b>	<b>-.353</b>	<b>-.353</b>	<b>-.353</b>
	Sig. (unilateral)	<b>.022</b>	<b>.038</b>	<b>.038</b>	<b>.038</b>	<b>.038</b>

**Tabla No. 13**

**Correlación de bacteriemia y procedimientos invasivos previos intrahospitalarios**

	<b>Procedimiento invasivo previo</b>	<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	<b>Catéter venoso central</b>	<b>Catéter orogástrico</b>	<b>Catéter urinario</b>	<b>Traqueostomía</b>	<b>Laparotomía exploratoria</b>
<b>Bacteriemia</b>	Coeficiente de correlación	<b>.440</b>	<b>.559</b>	<b>.440</b>	<b>.440</b>	.144	-.067
	Sig. (unilateral)	<b>.005</b>	<b>.000</b>	<b>.005</b>	<b>.005</b>	.213	.355

**Tabla No. 14**

**Tasa de letalidad de infecciones por bacterias gram negativas multidrogoresistentes**

<p><u>Pacientes fallecidos por IAAS</u> : <math>\frac{5}{33} \times 100 = 15.15\%</math></p> <p>Paciente con IAAS                      33</p>
---

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el presente estudio, realizado del 1 de noviembre 2019 al 30 de junio del 2020, se obtuvo un total de 502 pacientes que ingresaron a las Unidades de Cuidado Crítico pediátrico del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Para la selección de la muestra se tomó en cuenta los criterios de inclusión, fueron evaluados todos los pacientes ingresados de 0 a 15 años, independiente de la presencia o ausencia de factores de riesgo.

Se excluyeron pacientes trasladados de otro centro asistencial o ingresados por Infecciones Asociada a Atención en Salud (presencia de signos o síntomas de proceso infeccioso en las primeras 48 horas de egresar de un centro asistencial). También se excluyeron pacientes en quienes los cultivos realizados al momento del ingreso presentaron crecimiento de bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) de la comunidad; para definir infección asociada a atención en salud se debía aislar las bacterias aisladas en cultivos tomados luego de las 48 horas del ingreso. Se excluyeron pacientes que abandonaron asistencia médica y expedientes con datos incompletos.

Al evaluar la tabla No. 1 se observa que de los 502 pacientes ingresados, 33 desarrollaron infecciones asociadas a atención en salud por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR), proporcionando una tasa de incidencia de 6.57%. Sin embargo, estos mismos 33 pacientes durante su estancia hospitalaria presentaron múltiples infecciones por estas bacterias en diferentes momentos de su hospitalización, debido a que en total se tienen 77 aislamientos de bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) en hemocultivos y urocultivos asociadas a manifestaciones clínicas de bacteriemia y pielonefritis.

Como se observa en la Tabla No. 2, de los pacientes que desarrollaron infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) el sexo predominante fue el femenino. El grupo de edad de mayor incidencia fue de 0-5

años, el cual también es el grupo poblacional pediátrico más susceptible a adquirir infecciones por falta de desarrollo en el sistema inmunitario. La Inmunoglobulina G en la población normal alcanza los valores de adulto hasta los 6 a 8 años de edad (29), por lo que estos déficits inmunitarios transitorios correlacionan con los hallazgos de infecciones por bacterias más agresivas, como el encontrado en nuestro grupo etario.

Se identificaron como principales enfermedades subyacentes en los pacientes que desarrollaron infecciones por bacterias gram negativas multidrogoresistentes (MDR), las cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica en un 33.3%, enfermedad pulmonar crónica del prematuro con 24.2%, Síndrome de Down y parálisis cerebral infantil en un 12.1% para ambos; siendo estos factores de riesgo importantes ya que por el compromiso cardiopulmonar y neurológico predisponen a dificultad para extubación temprana y por tanto conllevan a infecciones asociadas a atención en salud por la cronicidad de dichas patologías, sin embargo, no se encontró asociación directa en los pacientes estudiados. A pesar que estos pacientes presentan múltiples factores que los hacen susceptibles a infecciones, como malnutrición, cromosomopatías, diversos grados de inmunosupresión o trastornos inmunológicos, hiperrespuesta bronquial, discinesia ciliar, trastornos neuromusculares con hipotonía, trastornos de deglución y reflujo gastroesofágico con posibles microaspiraciones (27).

Las enfermedades subyacentes en las que se encontró asociación para infecciones por E. coli multidrogoresistente (MDR) fueron: enfermedad pulmonar crónica del prematuro (Coeficiente 0.353 y p 0.022), parálisis cerebral infantil (Coeficiente 0.361 y P 0.020) y Síndrome de VACTERL (Coeficiente 0.418 y p 0.08), de los cuales el único que en la literatura se ha asociado a predisposición a infecciones del tracto urinario por E. coli multidrogoresistente (MDR) es Síndrome de VACTERL por las anomalías renales asociadas, principalmente por displasia o hipoplasia renal (22). En el caso de infecciones por P. aeruginosa multidrogoresistente (MDR), craneofaringeoma con doble

válvula de derivación ventriculoperitoneal fue la única enfermedad subyacente que presentó asociación directa (coeficiente de correlación 0.375 y p 0.016); se considera que predispone a estas infecciones por la cronicidad del cuadro, conllevando a larga estancia hospitalaria; además las infecciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo presentan morbilidad y mortalidad importantes, producidas principalmente durante la cirugía y por infección de la herida quirúrgica, representando los bacilos gram negativos 10-25% de infecciones (9). Sin embargo, para infecciones por *K. pneumoniae* y *A. baumannii* MDR, no se encontró correlación con ninguna enfermedad subyacente.

El procedimiento invasivo previo que más se documentó fue la presencia de catéteres intravasculares (26.9% de 249 procedimientos realizados), cuya asociación con bacteremia fue estadísticamente la más significativa, documentando que mientras más catéteres venosos centrales se colocan, hay mayor riesgo de bacteriemia por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR) (correlación 0.559 y p 0.000), siendo este un factor de riesgo importante para infecciones por diseminación hematológica y endocarditis, debido a que en su mayoría se evidenció que permanecían colocados por más de 14 días. Otros procedimientos invasivos que también representaron factores de riesgo para bacteriemia fueron ventilación mecánica invasiva (correlación 0.440 y p 0.005), catéter orogástrico o nasogástrico (correlación 0.440 y p 0.05) y catéter urinario (correlación 0.440 y p 0.05).

Se documentó que mientras más laparotomías exploratorias se realizan, hay mayor riesgo de desarrollar infecciones por *P. aeruginosa* multidrogorresistente MDR (correlación 0.398 y p 0.011). También mientras más traqueostomías se realicen, hay mayor riesgo de infección por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (correlación 0.601 y p 0.000), siendo estas las infecciones asociadas a servicios de salud más frecuentes en nuestro centro, al igual que se ha documentado en Hospitales de Latinoamérica (30). En el caso de laparotomía exploratoria por procedimientos intraabdominales complicados y contaminados el riesgo de

infección del sitio quirúrgico es del 15%, lo cual duplica la estancia y el coste hospitalario normal para dicha intervención. En EE. UU se documentó que prolonga la estancia hospitalaria 7,3 días con un coste adicional diario de 3,200 dólares con una tasa de mortalidad directa de 1.9% (24). En nuestro grupo de pacientes se evidenció bacteriemia secundaria a estos procedimientos, produciéndose el paso de bacterias de origen entérico y sus productos hacia la sangre por translocación bacteriana (24).

Todos los pacientes que ingresaron a Unidades de Cuidado Crítico y que ameritaron realización de procedimientos invasivos, recibieron antibioticoterapia desde el primer día de ingreso para tratar bacterias de la comunidad según se documentó en la boleta de recolección de datos, pero aproximadamente al día 7 de ingreso en todos los casos se amplió cobertura antibiótica para bacterias intrahospitalarias, hallazgo que debe tomarse en consideración para evitar crear presión selectiva sobre las bacterias, ya que los antibióticos que más se administraron después del séptimo día fueron cefalosporinas de tercera generación con 69.7%, seguido de carbapenémicos en un 45.4%, quinolonas en un 15.2% y cefalosporinas de cuarta generación en un 12.1%. A pesar que las quinolonas fueron las terceras en frecuencia de utilización, se documentó que mientras más se utilizan existe mayor riesgo de infección por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (correlación 0.764 y  $p$  0.000), siendo este grupo de antibióticos uno de los principales responsables de producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) por la presión selectiva que ejercen y como consecuencia multidrogorresistencia en bacterias gram negativas, su principal mecanismo de resistencia se debe a la mutación en los genes que codifican a las proteínas blanco, ADN girasa y topoisomerasa IV (21), por lo que no deben utilizarse sin previa evaluación por la unidad de Infectología.

Mientras más tiempo de terapia con esteroides se utilizó, hubo más riesgo de infección por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (correlación 0.293 y  $p$  0.049); debido a que los esteroides actúan en varios puntos de la cascada inmune, incluyendo el reconocimiento y producción de citoquinas linfocitarias, por tanto,

al inhibir esta respuesta el paciente se encuentra predispuesto a este tipo de infecciones (29).

La bacteria gram negativa multidrogorresistente (MDR) que más se aisló fue *K. pneumoniae* BLEE +, en un 67.5% de muestras de hemocultivos, obteniéndose en todos los casos 2 hemocultivos periféricos con crecimiento de la misma cepa bacteriana. Al igual que en otras unidades de terapia crítica a nivel mundial esta bacteria es la que más se correlaciona con infecciones asociadas a atención en salud con una prevalencia de 14.8% y es responsable incluso de brotes epidémicos (30). Las opciones terapéuticas son limitadas, debido a que es una bacteria incluso productora de múltiples tipos de carbapenemasas: IMP, VIM, NDM, KPC y OXA 48. Además, se documentó de forma estadísticamente significativa que mientras más *K. pneumoniae* multidrogorresistente (MDR) se presenta hay mayor riesgo de bacteriemia (correlación 0.340 y p 0.026).

También se documentó que mientras más *E. coli* multidrogorresistente (MDR) se aísla, hay mayor riesgo de desarrollar pielonefritis (correlación 0.311 y p 0.039), esto debido a que *E. coli* normalmente habita en el tracto gastrointestinal y genitourinario pudiendo ingresar a la uretra de forma ascendente produciendo como consecuencia inflamación e infección en vías urinarias inferiores y superiores (29).

La tasa de letalidad fue del 15%, debido a que de los 33 pacientes que desarrollaron infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR), 5 de ellos fallecieron. Al comparar la tasa de letalidad de nuestro estudio con otras unidades en Latinoamérica se observa que es bastante similar, con un 17.3% en hospitales de tercer nivel en Ciudad de México (18). Mientras que, en Estados Unidos en un estudio llevado a cabo en un hospital de Nueva York, se demostró que el hallazgo de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems es un factor independiente de mortalidad; siendo tres veces más probable morir durante la hospitalización si los pacientes se infectan con esta bacteria con una tasa de letalidad del 40%, que, si lo hacen con cepas susceptibles de este mismo microorganismo, en donde la letalidad es de 13% (21).

Con los resultados mencionados, se prueba la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) planteada por el investigador, determinando que existe asociación entre los factores de riesgo anteriormente mencionados y el desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes en los pacientes pediátricos de áreas críticas estudiados.

## 6.1 Conclusiones

- 6.1.1** La incidencia de las infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes fue del 6.6%.
- 6.1.2** El sexo predominante en pacientes con estas infecciones fue el femenino (57.6%) y el grupo de edad comprendido entre 0 a 5 años de edad con el 90.9%.
- 6.1.2** Las principales enfermedades subyacentes identificadas fueron las cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica en un 33.3%, enfermedad pulmonar crónica del prematuro con 24.2%, Síndrome de Down y parálisis cerebral infantil en un 12.1% respectivamente.
- 6.1.3** Las enfermedades subyacentes en las que se encontró asociación con infecciones por E. coli mutlidrogorresistente fueron: enfermedad pulmonar crónica del prematuro (coeficiente 0.353 y p 0.022), parálisis cerebral infantil (coeficiente 0.361 y p 0.020) y Síndrome de VACTERL (coeficiente 0.418 y p 0.08).
- 6.1.4** Se encontró asociación directa entre craneofaringioma con doble válvula de derivación ventriculoperitoneal y desarrollo de infecciones por P. aeruginosa multidrogorresistente (coeficiente de correlación 0.375 y p 0.016).
- 6.1.3** El procedimiento invasivo previo que más se documentó fue la utilización de catéter venoso central con un 26.9%, seguido de catéter orogástrico o nasogástrico en 24.5% y catéter urinario en 22.9%.
- 6.1.4** Los procedimientos invasivos que se identificaron como factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por bacterias gram negativas multidrogorresistentes fueron catéteres intravasculares (correlación 0.559 y p 0.000), ventilación mecánica invasiva (correlación 0.440 y p 0.005),

catéter orogástrico o nasogástrico (correlación 0.440 y p 0.05) y catéter urinario (correlación 0.440 y p 0.05).

- 6.1.5** Se documentó que mientras más laparotomías exploratorias se realizan, hay mayor riesgo de desarrollar infecciones por *P. aeruginosa* multidrogorresistente MDR (correlación 0.398 y p 0.011).
- 6.1.6** Las traqueostomías fueron factores de riesgo para infecciones por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (correlación 0.601 y p 0.000).
- 6.1.7** A pesar que las quinolonas fueron el tercer grupo de antibióticos en frecuencia de utilización (15.2%), se documentó que su uso predispone a mayor riesgo de infección por *E. coli* multidrogorresistente (correlación 0.764 y p 0.000).
- 6.1.8** Mientras más tiempo de terapia con esteroides se utilizó, hubo más riesgo de infección por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (correlación 0.293 y p 0.049).
- 6.1.9** La bacteria que se aisló con más frecuencia fue *K. pneumoniae* con un 67.5%, seguida en su orden por *P. aeruginosa* con un 18.2% y *E. coli* con un 11.7%.
- 6.1.10** Se documentó de forma estadísticamente significativa que mientras más *K. pneumoniae* multidrogorresistente (MDR) se presenta hay mayor riesgo de desarrollar bacteriemia (correlación 0.340 y p 0.026) y al aislarse más *E. coli* multidrogorresistente (MDR), hay mayor riesgo de desarrollar pielonefritis (correlación 0.311 y p 0.039).
- 6.1.12** La tasa de letalidad fue del 15% en la población estudiada.

## **6.2 Recomendaciones**

- 6.2.1** A los médicos del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: continuar realizando la búsqueda activa de casos de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (MDR), por la alta mortalidad que representan dentro de las Unidades de Cuidado Crítico, haciendo énfasis en identificar a los pacientes con enfermedades subyacentes en quienes aumenta el riesgo de adquirir este tipo de infecciones.
- 6.2.2** Se deben tomar las muestras de hemocultivos realizándose lavado de manos y colocándose gorro, bata, mascarilla y guantes estériles. La asepsia del área debe realizarse con clorhexidina al 4%, para un crecimiento bacteriano adecuado se debe extraer 1 ml de sangre en neonatos, 2 ml para lactantes y 4 ml para pacientes mayores; utilizando hemocultivos pediátricos con 20 ml de medio de cultivo. Se recomienda extraer las muestras de la región antecubital y si la situación clínica lo permite hacer la punción al momento del pico febril. Realizar desinfección del tapón del frasco para disminuir el número de muestras contaminadas. Se debe tomar un hemocultivo de cada brazo por lo menos cada semana en pacientes críticamente enfermos para poder documentar bacteriemias y poder orientar la terapia antibiótica de forma específica.
- 6.2.3** Se debe evitar el uso indiscriminado de antibioticoterapia en Unidades de Cuidado Crítico, debido a que es el principal factor que ocasiona presión selectiva sobre microorganismos intrahospitalarios con la consecuente resistencia bacteriana.

**6.2.4** Al personal de salud de centros de atención de primer y segundo nivel: evitar el uso indiscriminado de antibioticoterapia ante cuadros altamente sugestivos de procesos virales, para evitar aumentar resistencias bacterianas en ambientes comunitarios.

## **6.3 Plan de acción y aportes**

### **6.3.1 Propuestas futuras al personal médico**

Debido a que es el primer estudio que se realiza en la institución donde se documenta correlación con diversos factores de riesgo y el desarrollo de infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes, se recomienda seguir investigando sobre esta casuística, enfocando futuros trabajos hacia costos hospitalarios y complicaciones atribuidos a estas infecciones.

También se debe realizar investigación dirigida a la identificación del perfil de carbapenemasas producido principalmente por *Klebsiella pneumoniae* en nuestro centro, para poder realizar reportes epidemiológicos comparativos con otras instituciones y dirigir terapias específicas de acuerdo al perfil de resistencia identificado, evitando con esto fallos terapéuticos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unahalekhaka A. Infecciones asociadas a la atención en salud. *Epidemiol las Infecc Asoc a la atención en salud*. 2014;29–44.
2. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–9.
3. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier; 2014;32(S4):41–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70173-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70173-9)
4. Rodríguez-Noriega E, León-Garnica G, Petersen-Morfín S, Pérez-Gómez HR, González-Díaz E, Morfín-Otero R. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica* [Internet]. 2013;34(0):181. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2142>
5. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas M V., Alvarez C, Bavestrello L, et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect*. 2013;141(12):2459–72.
6. Reyes-del Valle J, de la Fuente C, Turner MA, Springfield C, Apte-Sengupta S, Frenzke ME, et al. Detectar, prevenir y reducir infecciones asociadas con la atención en salud. *J Virol* [Internet]. 2012;86(21):11558–66. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.01776-12>
7. De La Hoz F, Enrique M, Duran M, Vigilancia D, Del Riesgo En A, Pública S, et al. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVOS. Instituto Nac Salud Colomb. 2014;1–76.
8. World Health Organization. Guía de la OMS sobre Higiene de Manos en la Atención de la Salud: Resumen Primer Desafío Global de Seguridad del Paciente Una Atención Limpia es una Atención Segura a Guía de la OMS sobre Higiene de Manos en la Atención de la Salud Resumen. World Heal Organ. 2009;3–80.
9. Galván-Meléndez MF, Castañeda-Martínez LY, Galindo-Burciaga M, Morales-Castro ME. Infecciones asociadas con la atención de la salud y su resistencia antimicrobiana. ARTÍCULO Orig Rev Esp Méd Quir 2017 ene [Internet]. 2017;22(1):1–13. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq171a.pdf>
10. Cifuentes M. Superficies de cobre e infecciones asociadas a la atención de salud. *Rev Chil infectología*. 2013;30(4):456–456.

11. Sobre C, Prevención HY. Recursos. :117–9.
12. Nosocomiales LASI. Importancia del lavado de manos en la prevención y disminución de las infecciones nosocomiales. La Hig las manos es la Prnc forma Prev la propagación Infec. 2013;
13. Infecciones C De. Guía para lavado de manos. 2015;1–10. Available from: <http://www.chubut.gov.ar/portal/wp-organismos/hospitalzonaldetrelew/wp-content/uploads/sites/79/2016/01/GUIA-N-1-LAVADO-DE-MANOS-HZTW-2015.pdf>
14. OPS. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Módulo III: información para gerentes y personal directivo. 2012. 4-60 p.
15. Moya Vega V, Burga Vega A. Guia: Lavado De Manos Clínico Y Quirúrgico. Inst Reg Enfermedades Neoplásicas-Norte [Internet]. 2012;25. Available from: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/GUIA-LAVADO-MANO-CLINICO-Y-QUIRURGICO-FINAL-ABV.pdf>
16. Ma K, Liu X, Liu Z, Chen C, Liang H, Guan X. Cooperative Relaying Strategies for Smart Grid Communications: Bargaining Models and Solutions. IEEE Internet Things J. 2017;4(6):2315–25.
17. Allegranzi B, Kilpatrick C. Higiene De Manos. Nurs (Ed española). 2016;33(2):12.
18. OMS. Publicado por la Organización Mundial de la Salud en 2.009 con el título Hand higiene Technical Referente Manual. World Heal Organ [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102537/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2009.02\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102537/1/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf?ua=1)
19. Puerta EA, Mateos F. Enterobacterias. Medicine (Baltimore). 2010;10(51):3426–31.
20. Merino L a., Lösch LS. Familia Enterobacteriaceae. Univ Nac del Nord [Internet]. 2014;1–8. Available from: <http://ecaths1.s3.amazonaws.com/catmicromed/APUNTE Enterobacterias.pdf>
21. Lavagnoli LS, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Cerutti Junior C. Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Rev Lat Am Enfermagem. 2017;25(0).
22. il-LACTAMASAS PLASMIIMCAS DE ESPECTRO AMPLIADO EN. 1994;
23. Villa LM, Cortés JA, Leal AL, Meneses A, Meléndez MP. Pseudomonas aeruginosa resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. Rev Chil infectología. 2014;30(6):605–10.

24. Algorta G. Bacilos Gram Negativos No Exigentes Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, Pseudomonas. 2014;14. Available from: <http://higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap 22.pdf>
25. Delgado MCG, Rodríguez F, Casal AIM. Nota corta Sensibilidad y resistencia de Pseudomonas aeruginosa. 2007;20(Nº 2):230–3.
26. Álvarez-Otero J. Resistencia a carbapenemas en Pseudomonas aeruginosa aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. Rev Esp Quim. 2017;30(3):195–200.
27. Elvira Farfán-García A, Catherine Ariza-Rojas S, Andrea Vargas-Cárdenas Lizeth Viviana Vargas-Remolina F. mechanisms of enteropathogenic Escherichia coli. Biotecnol [Internet]. 2014;33(4):13. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n4/art09.pdf>
28. Salame-khoury L, Contreras-pichardo B, Arias-rodríguez S, Mondragón-soto M, Cataneo-serrato JL, Núñez-martínez M, et al. en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2018;63.
29. Calle Núñez A, Colqui Campos KA, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Medica Hered. 2017;28(3):142.
30. Andrade V, Espinosa De Los Monteros LE, Jiménez V, Cervantes C, Silva J. Caracterización de Klebsiella pneumoniae productora de la  $\beta$ -lactamasa SHV-5, en una unidad de cuidados intensivos. Salud Publica Mex. 2004;46(6):524–8.

## VIII. ANEXOS

### 8.1 Anexo No.1 Boleta de recolección de datos

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Estudios de Postgrado.  
Maestría en Ciencias en la Especialidad de Pediatría  
Hospital General de Enfermedades. IGSS



***“Factores de riesgo en infecciones por bacterias gram negativas  
multidrogorresistentes en pacientes pediátricos de áreas críticas”***

***Investigadora: Dra. Patricia Lemus Mejía***

**No. de boleta** \_\_\_\_\_ **Nombre del paciente** \_\_\_\_\_

**No. Afiliación** \_\_\_\_\_ **Fecha de ingreso** \_\_\_\_\_

**Servicio hospitalario** \_\_\_\_\_ **Días de estancia hospitalaria** \_\_\_\_\_

#### 1. Datos Generales

Sexo: Hombre  Mujer

Edad: \_\_\_\_\_

#### 2. Infección asociada a servicios de salud por bacterias gram negativas MDR

(>// 48 horas de ingreso):

Infección por bacteria gram negativa MDR: E. coli

K. pneumoniae

P. aeruginosa

A. baumannii

Medio de cultivo en que fue aislada la bacteria gram negativa MDR:

Hemocultivo  Urocultivo

Signos y síntomas clínicos de bacteremia:

\_\_\_\_\_

Signos y síntomas clínicos de infección del tracto urinario:

\_\_\_\_\_

### 3. Factores de riesgo

Enfermedad Subyacente: No  Si

Imunodeficiencia primaria

Desnutrición

Enfermedad renal crónica

Neoplasia Hematológica

Otra: \_\_\_\_\_

Procedimiento invasivo previo intrahospitalario y no. de días: No  Si

Ventilación mecánica  \_\_\_\_\_

Catéter venoso central  \_\_\_\_\_

Catéter oro o nasogástrico  \_\_\_\_\_

Catéter urinario  \_\_\_\_\_

Tubo intercostal  \_\_\_\_\_

Procedimiento quirúrgico  \_\_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_\_

Tipo de tratamiento farmacológico previo intrahospitalario y no. de días:

No  Si

Antibioticoterapia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Corticoesteroides: \_\_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_\_

Fallecimiento de paciente:

No  Si

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada ***“Factores de riesgo en infecciones por bacterias gram negativas multidrogorresistentes en pacientes pediátricos de áreas críticas”*** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.