

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los  
pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del  
1ero de diciembre del 2013 al 30 de noviembre del 2017**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado de  
Infectología Pediátrica para optar al grado académico de Especialista en Infectología Pediátrica.

Dra. Gabriela Naranjo-Zuñiga

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2018**

## INVESTIGADORES

### - Investigador principal:

- Dr. Gabriela Naranjo Zuñiga  
Pediatra  
Residente Infectología Pediátrica  
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”  
Correo electrónico: gabinarzu@gmail.com

### - Subinvestigadores:

- Dra. María Luisa Ávila Agüero  
Pediatra Infectóloga  
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”  
Correo electrónico: avilaaguero@gmail.com
- Dra. Kattia Camacho Badilla  
Pediatra Infectóloga  
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”  
Correo electrónico: kcamachocr@gmail.com
- Giuliana Elizondo Vincenzi  
Estudiante Universitario de Medicina  
Correo electrónico: giulielizondo@hotmail.com

## **DEDICATORIA**

A mi familia, esto no hubiera sido posible sin su apoyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme llegar hasta aquí.

A mi familia por el apoyo incondicional.

A mi tutora la Dra. Kattia Camacho, por su guía, motivación y acompañamiento durante todo el proceso.

A la Dra. María Luisa Ávila por toda la confianza y apoyo.

A la Dra. Lydiana Ávila de Benedictis por su ayuda desinteresada y apoyo.

A los coinvestigadores por el esfuerzo entregado en el trabajo.

Al Dr. Marco Luis Herrera, jefe de bacteriología del HNN y al personal de Archivo del HNN por toda la colaboración.

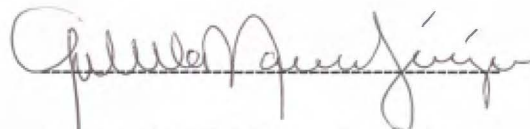
16 de octubre del 2018

Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación **“Prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, del 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017”**; sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños, con el código CEC-HNN-031-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



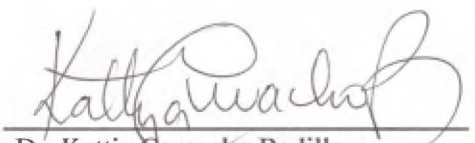
Dra. Gabriela Naranjo Zuñiga  
Cédula: 1-1128-0881  
Código Médico: 9129


**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION**

**TITULO: Prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, del 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017**

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Posgrado en Infectología Pediátrica para optar por el grado académico de Especialista en Infectología Pediátrica

  
\_\_\_\_\_  
Dra. María Luisa Ávila Agüero  
Especialista en Pediatría  
Subespecialista Infectología Pediátrica  
Coordinadora Posgrado Infectología

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Kattia Camacho Badilla  
Especialista en Pediatría  
Subespecialista Infectología Pediátrica  
Tutor académico

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Gabriela Naranjo Zúñiga  
Especialista en Pediatría  
Autor principal

## TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores .....	ii
Dedicatoria .....	iii
Agradecimientos .....	iv
Carta al Sistema de Estudios de Posgrado.....	v
Hoja de aprobación .....	vi
Tabla de contenidos.....	vii
Resumen .....	1
Abreviaturas .....	4
Indice de figuras, tablas y gráficos .....	5
Introducción.....	7
Justificación .....	12
Objetivos.....	13
Pacientes y métodos .....	14
Aspectos éticos .....	20
Fuentes de financiamiento .....	21
Resultados .....	22
Discusión.....	42
Conclusiones.....	50
Limitaciones y sesgos del estudio .....	52

Recomendaciones .....	53
Anexos .....	56
Bibliografía .....	75



## RESUMEN

**Introducción:** Desde 1990, el aumento en el número de infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes se ha posicionado como un problema mayor a nivel mundial. Estas infecciones resultan en morbilidad significativa. Las infecciones por bacterias Gram negativas son más frecuentes en pacientes hospitalizados, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo. La resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas u oportunistas es un fenómeno progresivo que aparece luego de la introducción de los diferentes antimicrobianos, se desarrolla y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multirresistencia y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad. Un grupo importante de mecanismos de resistencia en la familia *Enterobacteriaceae* es la producción de nuevas beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), éstas son de importancia clínica debido a que se han extendido y confieren resistencia a la mayoría de los antimicrobianos de uso frecuente en la práctica clínica, incluyendo penicilinas y cefalosporinas.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo basado en expediente clínicos y registros de laboratorio, que compara episodios de bacteremias por enterobacterias resistentes y sensibles a los antibióticos, en pacientes hospitalizados entre el 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017. La muestra fue de 402 episodios, de los cuales se analizaron 161 episodios, para alcanzar un nivel de confianza mayor al 95%.

**Resultados:** De los 161 casos de bacteremia por enterobacterias, 81 (50.3%) fueron gérmenes no BLEE, 69 (42.8%) fueron productores de BLEE, 10 (6.2%) tipo AmpC y 1 (0.6%) carbapenemasa positivo. Se encontró una prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en infecciones del torrente sanguíneo del 17.1% , con una tasa de incremento anual en los 4 años

del estudio del 7.3%. Se observó una probabilidad mayor de presentar una estancia hospitalaria mayor a 30 días en los pacientes con bacteremias por gérmenes tipo BLEE ( $P$  0.0001). En cuanto a grupos de edad, se vio mayor probabilidad de bacteremia por gérmenes productoras de BLEE en los pacientes menores de 6 meses (OR 2.8, IC 95%: 1.4-5.6,  $P$  0.001). La probabilidad es aún mayor en neonatos (OR 3.1, IC 95%: 1.3-7.5,  $P$  0.003), además de mayor probabilidad de fallecer secundario a la bacteremia ( $P$  0.0001) en esta población neonatal. La patología más frecuente asociada a bacteremias por gérmenes productores de BLEE fue patología intestinal (27.2%), seguida de malignidad (18.1%). La hospitalización reciente en los últimos 3 meses (OR 2.2, IC 95%: 1.0-4.6), así como el antecedente de uso de antibióticos en los 3 meses previos (OR 6.5, IC 95%: 2.9-5.4,  $P$  0.001), fueron estadísticamente significativos para presentar bacteremias por organismos tipo BLEE. Las enterobacterias productoras de BLEE más comúnmente halladas en este estudio causantes de bacteremia fueron 34 (42.8%) *K. pneumoniae*, seguida de 29 (42.0%) *E. coli*, y 5 (7.2%) *E. cloacae*. Con respecto a la terapia definitiva, 58 (84.0%) de los casos BLEE positivos recibieron meropenem. Los pacientes que presentaron episodios de bacteremia por organismos BLEE positivos, tuvieron una probabilidad 7.5 veces mayor de fallecer, que un paciente con una bacteremia producida por un germen BLEE negativo (15.9% versus 2.4%, IC 95% 1.5-71.2,  $P$  0.003). Al hacer análisis de regresión logística se vio correlación significativa entre la mortalidad por bacteremias por enterobacterias BLEE positivas y el antecedente de haber recibido antibióticos en los 3 meses previos OR 5.3 (IC 95%: 1.0-51.0).

**Conclusiones:** Este es el primer estudio pediátrico en Costa Rica y Latinoamérica de este tipo. A pesar que la mayoría de bacteremias fueron BLEE negativas, los resultados de este estudio muestran una tasa de incremento importante de bacteremias por enterobacterias BLEE positivas

en los últimos 4 años. Los niños con mayor probabilidad de desarrollar bacteremias por BLEE positivos son los que presentan alguna comorbilidad asociada como cardiopatía, Falla intestinal y/o malignidad. Además se documentó que el uso de antibióticos previos, la hospitalización reciente, ser menor de 6 meses de edad y la portación de CVC, se relaciona directamente con el desarrollo de bacteremias por enterobacterias productoras de BLEE . El tratamiento de elección para la mayoría de las bacteremias causadas por estos gérmenes fue el meropenem. En cuanto a mortalidad, el paciente con bacteremia por enterobacterias productoras de BLEE tuvo mayor probabilidad de fallecer que el paciente con bacteremia por BLEE negativos, igualmente los pacientes en etapa neonatal presentaron mayor probabilidad de fallecer como complicación de la bacteremia. Se reportó una mortalidad total en el estudio del 9.9%, que secundaria a bacteremia por enterobacterias BLEE positivas fue de un 7.4%. Se requieren más estudios para evaluar prevalencia en escenarios ambulatorios, estados de portación y epidemiología molecular de enterobacterias productoras de BLEE.

## ABREVIATURAS

CVC: Catéter venoso central

SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

PA: Presión arterial

SNC: Sistema nervioso central

ORL: Otorrinolaringología

Hb: Hemoglobina

Pks: Plaquetas

ATB: Antibiótico

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

VMA: ventilación mecánica asistida

TET: Tubo endotraqueal

PCR: Paro cardiorrespiratorio

CRP: Proteína C reactiva

CEC: Comité ético científico

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido

PSA: Prueba de sensibilidad antimicrobiana

*E. coli: Escherichia coli*

*K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae*

*E. cloacae: Enterobacter cloacae*

*S. marcescens: Serratia marcescens*

*C. freundii: Citrobacter freundii*

*P. mirabilis: Proteus mirabilis*

*M. morganii: Morganella morganii*

IAAS: infecciones asociadas a la atención de salud

## ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS

<b>Figuras</b>	<b>Página</b>
<u>Figura 1.</u> Diagrama de flujo de la selección de casos para el estudio: “Prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017”.....	65
<b>Tablas</b>	
<u>Tabla 1.</u> Aislamientos de los 161 episodios de bacteremia por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	67
<u>Tabla 2.</u> Demografía de los pacientes hospitalizados que presentaron bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	68
<u>Tabla 3.</u> Antecedentes personales patológicos más frecuentes de los pacientes que presentaron bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	70
<u>Tabla 4.</u> Factores de riesgo para desarrollo de bacteremias por enterobacterias Gram negativas, aisladas en los 161 casos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	71
<u>Tabla 5.</u> Gravedad del cuadro clínico de los 161 episodios de bacteremias por enterobacterias Gram negativas, documentadas en el Hospital Nacional de Niños “Dr.	

Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	72
<u>Tabla 6.</u> Análisis comparativo de los factores de riesgo para bacteremias por enterobacterias BLEE positivas y BLEE negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” , diciembre 2013 a noviembre 2017.....	73
<u>Tabla 7.</u> Mortalidad general de los pacientes con bacteremias por enterobacterias Gram negativas en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	74
<b>Gráficos</b>	
<u>Gráfico 1.</u> Distribución por germen de los 402 aislamientos de los hemocultivos positivos por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	66
<u>Gráfico 2.</u> Distribución por provincia de los 121 pacientes hospitalizados con bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.....	69

## INTRODUCCIÓN

Desde 1990, el aumento en el número de infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes se ha posicionado como un problema mayor a nivel mundial. Estas infecciones resultan en morbilidad significativa afectando incluso a lactantes y niños.(1) En la población pediátrica las bacteremias por enterobacterias productoras de BLEE se han asociado a mayor estancia hospitalaria, aumento en los costos asociados a la salud y peor pronóstico de los pacientes. (2) A pesar de que hoy en día en la mayoría de lugares del mundo existe mayor conciencia de esta problemática, la falta de medidas básicas de control de infecciones y aislamientos provoca retraso en el diagnóstico y prevención.(3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó para el año 2016 el plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, pues se considera que esta situación representa una amenaza para la vida humana y se estima que para el año 2050 ocurrirán 10 millones de muertes como consecuencia de la resistencia antimicrobiana.(4, 5) Así mismo, el Centro de Control y Prevención de Infecciones (CDC, por sus siglas en inglés), califica igualmente la resistencia antibiótica como una amenaza, y cataloga la resistencia tipo BLEE como una seria preocupación que requiere acciones prontas y sostenidas que aseguren que la problemática no progrese.(2, 6)

## **Definición**

Las bacteremias por enterobacterias son infecciones del torrente sanguíneo provocadas por bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, entre otras.

Las infecciones por bacterias Gram negativas son más prevalentes en pacientes hospitalizados, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo.(7) La resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas u oportunistas es un fenómeno progresivo que aparece luego de la introducción de los diferentes antimicrobianos, se desarrolla y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multirresistencia antimicrobiana y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad.(8)

Un grupo importante de mecanismos de resistencia de la familia *Enterobacteriaceae* es la producción de nuevas beta lactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas son de importancia clínica debido a que se han extendido y confieren resistencia a la mayoría de los antimicrobianos de uso frecuente en la práctica clínica, incluyendo penicilinas y cefalosporinas. La potencial pérdida de estos antibióticos es particularmente significativa en pediatría, en donde las opciones de antibióticos son aún más limitadas que en adultos.(9)

Este perfil de resistencia BLEE es una familia de enzimas identificada inicialmente a mitad de los años 1980's y confieren resistencia a casi todos los antibióticos beta lactámicos, excepto los carbapenémicos y cefamicinas. Los genes que codifican las BLEE se encuentran en plásmidos que también portan otros genes de resistencia antibiótica, y con frecuencia le confieren multirresistencia a las cepas productoras de BLEE. Además de las BLEE, la resistencia de las enterobacterias está siendo mediada cada vez con más frecuencia por otros plásmidos y enzimas cromosomales codificadas, como los las cefalosporinasas tipo AmpC y las



carbapenemasas. En este panorama de cambios moleculares, en donde múltiples mecanismos de resistencia son transferidos mediante elementos genéticos móviles y son expresados a la vez, complican aún más la tarea de detectar productores de BLEE en el ámbito clínico. (2, 6, 7, 9-12)

### **Factores de Riesgo**

La transformación de la resistencia antibiótica, desde un fenómeno bacteriano infrecuente a uno común, obedece mayoritariamente a las prácticas de uso irracional de antibióticos, tanto a nivel comunitario como nosocomial. La presión selectiva sobre las especies bacterianas en la comunidad puntualmente involucra a algunos pocos pacientes; sin embargo, es recurrente y continua a través de los años, lo que permite la sobrevida de las bacterias resistentes en la comunidad. (8)

El prolongado y repetido uso de antibióticos de amplio espectro en la comunidad y los hospitales es uno de los factores asociados con el incremento en la resistencia bacteriana. Los pacientes expuestos son a su vez los que tienen mayor riesgo de complicaciones secundarias a la infección. Al mismo tiempo, la disponibilidad de nuevos antibióticos es cada día más limitada, lo que deja a los médicos con muy pocas opciones terapéuticas, y en algunos casos con ninguna. (3, 8, 11, 12)

Los factores de riesgo conocidos que predisponen a infecciones por organismos productores de BLEE incluyen: infección previa reciente o portador conocido de bacterias BLEE, hospitalización reciente, catéteres urinarios o venosos, material protésico u otros dispositivos como traqueostomía y exposición previa antibióticos de amplio espectro, en particular cefalosporinas.(9)

## **Tratamiento**

Las enzimas BLEE hidrolizan un amplio espectro de antibióticos betalactámicos incluyendo cefalosporinas y aztreonam, no así los carbapenémicos. Generalmente son inhibidos por inhibidores de beta lactamasa (ej. tazobactam, clavulonato), distinguiéndose así de los AmpC. (1)

En pacientes bacterémicos con sospecha de infección por enterobacterias productoras de BLEE o AmpC, el agente de primera línea recomendado es el meropenem debido a que penetra directamente en la mayoría de tejidos y es el antimicrobiano con mayor evidencia de seguridad y eficacia clínica en niños en comparación con otros agentes disponibles. Puede sustituirse por algún agente alternativo una vez que exista mejoría clínica y esté disponible la prueba de sensibilidad in vitro. Es mandatorio el uso juicioso de los carbapenémicos para evitar la emergencia de resistencia a este grupo de antibióticos.(9) Hay estudios que demuestran que la terapia empírica inicial combinada de un betalactámico y un aminoglicósido no es superior a la monoterapia con un agente beta lactámico para el manejo de las bacteremias por enterobacterias en niños. (13)

El tratamiento contra enterobacterias productoras de BLEE puede ser muy retador ya que existe escasa disponibilidad de estudios con métodos bien definidos para dirigir las opciones terapéuticas en niños, por lo que usualmente se debe extrapolar los datos de la evidencia en adultos. Sin embargo, aún los estudios en adultos son limitados. Independientemente de la terapia que se elija, los principios fundamentales para lograr establecer una terapia antimicrobiana efectiva en niños gravemente enfermos son: adecuada técnica de toma de cultivos, inicio de terapia oportuna, selección adecuada de agentes con alta probabilidad de susceptibilidad y penetración en el sitio de la infección, dosis e intervalos adecuados para

aumentar la actividad bactericida y el drenaje temprano de fuentes de infección. (1, 9)

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) publicó en el 2016 unas guías en las que cataloga como necesario y urgente que todos los hospitales desarrollen un programa institucional de gestión de antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Program*). (14)

Además de los programas de administración de antimicrobianos, el control de infecciones de alta calidad es considerado como la estrategia más importante para combatir la resistencia. Para juzgar la calidad de las políticas de control de infecciones, dependemos de la información acerca de la epidemiología local y el nivel endémico de la resistencia de microorganismos específicos y genes de resistencia. (15)

## **Mortalidad**

A nivel mundial ha ocurrido un aumento en la incidencia reportada de las bacteremias por Gram negativos y con una alta mortalidad asociada. (16)

Varios estudios reportan una mortalidad mayor asociada a las bacteremias por enterobacterias portadoras de BLEE. Debido a que las estrategias de tratamiento para estas infecciones son limitadas, los niños con estas infecciones tienen tasas de mortalidad mayores comparados con los pacientes con bacteremias por gérmenes no BLEE. (17)

En Latinoamérica no existe información publicada sobre este tema en cuanto a la epidemiología, perfiles de susceptibilidad y factores de riesgo asociados en la población pediátrica. Tampoco hay datos de la presentación clínica ni caracterización de los pacientes hospitalizados con bacteremia por enterobacterias resistentes, así como el análisis de morbimortalidad y sus principales complicaciones.

## JUSTIFICACION

En la actualidad existe preocupación mundial acerca de los alcances y consecuencias que está teniendo la resistencia antimicrobiana. Desde el año 2013 fue catalogada por el Centro de Control y Prevención de Infecciones (CDC por sus siglas en inglés) como una seria amenaza global y nuestro país no escapa de la estadística.

Cada vez con más frecuencia estamos viendo en nuestro hospital infecciones serias por organismos multirresistentes y como médicos prescriptores esto nos causa inmensa preocupación, ya que esta situación nos está dejando sin opciones terapéuticas para ofrecerle al paciente.

Dado el impacto que tienen las enterobacterias en pediatría, se decidió investigar y evaluar la epidemiología, prevalencia y comportamiento clínico de estos microorganismos altamente resistentes analizando las bacteremias por enterobacterias BLEE y comparándolas con las bacteremias por enterobacterias no BLEE a nivel hospitalario. Además de conocer la microbiología local para poder tomar las medidas pertinentes de control de las infecciones y de administración de antimicrobianos con el fin de reducir la emergencia de estos microorganismos.

No existen publicaciones sobre este tema en nuestro país ni en Latinoamérica en la población pediátrica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

Conocer la prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre el 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir los hallazgos clínicos y de laboratorio que presentaron los pacientes con bacteremia por enterobacterias.
2. Determinar los patrones de resistencia de las enterobacterias responsables de bacteremia a lo largo del tiempo.
3. Analizar si hubo cambios en estos patrones de resistencia a lo largo del período de estudio.
4. Identificar los factores de riesgo asociados en pacientes con bacteremia por enterobacterias multirresistentes.
5. Comparar la clínica y evolución de los pacientes con bacteremia por enterobacterias BLEE, AmpC y carbapenemasa positivas versus las causadas por enterobacterias multisensibles.
6. Conocer la mortalidad asociada de los pacientes que presentaron bacteremias por enterobacterias multirresistentes versus las multisensibles.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio, que compara bacteremias por enterobacterias resistentes y sensibles.

Se establecieron las variables de todos los pacientes con bacteremias por enterobacterias. Estas fueron comparadas entre los pacientes con bacteremias por enterobacterias BLEE positivas con las de los pacientes con bacteremias por enterobacterias BLEE negativas, hospitalizados entre el 1ero de diciembre del 2013 al 30 de noviembre del 2017.

Se incluyeron todos los episodios de los pacientes que presentaron hemocultivos positivos por enterobacterias hospitalizados en HNN durante el período del estudio. El laboratorio posee una base de datos con los nombres de los pacientes; ésta fue codificada por el investigador y resguardada con una contraseña. Se recolectaron los datos de los expedientes clínicos en la respectiva hoja de recolección de datos diseñada para este estudio (Anexo 1). Esta hoja no tuvo ningún identificador del paciente.

Posteriormente se confeccionó una base de datos en Excel para Mac 2011 versión 14.7.3 para el análisis estadístico, de igual forma sin identificadores de los pacientes, solo el número consecutivo establecido por el investigador.

Las variables analizadas fueron, la incidencia de las bacteremias por enterobacterias así como la edad de los pacientes que las presentaron, el sexo de los pacientes con

bacteremia, la procedencia, comorbilidades y factores de riesgo que asociaron estos pacientes; presencia de catéteres, si estuvieron hospitalizados o recibieron antibióticos previo al episodio de bacteremia. Se analizó también el germen aislado y el tratamiento antibiótico recibido. En cuanto a laboratorios se analizó marcadores inflamatorios como PCT y CRP y valor de plaquetas asociado a la bacteremia. Otras variables fueron la evolución clínica, las complicaciones y la muerte asociada a la bacteremia. Estas variables fueron anotadas en la hoja de recolección de datos.

Se utilizó inicialmente un modelo de análisis univariado para la descripción de toda la población con bacteremias por enterobacterias. Posteriormente se compararon los episodios de bacteremias BLEE positivos versus los BLEE negativos mediante análisis bivariado. Y para la evaluación de factores de riesgo se realizó un análisis de regresión logística donde se incluyeron las variables con una  $P < 0.05$ .

Esta información se analizó mediante el programa estadístico STATA versión 14.2 (STATA Corporation, College Station, TX).

### **Población del estudio**

Todos los pacientes de entre 0 y 18 años de edad, hospitalizados en cualquier salón del Hospital Nacional de Niños, quienes presentaron bacteremia por cualquiera de las siguientes enterobacterias, entre el 1ero de diciembre del 2013 al 30 de noviembre del 2017.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes de 0 meses a 18 años de edad.
2. Todos los pacientes con hemocultivos positivos por enterobacterias, se incluyeron las siguientes especies: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Serratia marcescens*.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con expediente extraviados.
2. Pacientes con información incompleta en más de un 60%.
3. Paciente con bacteremia confirmada por alguna de las enterobacterias mencionadas, en la que no se obtenga la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.
4. Identificación de enterobacterias en otro sitio diferente al torrente sanguíneo.

### **Tamaño de la muestra**

La muestra fue de 402 episodios de bacteremia y se analizaron 161, para alcanzar un nivel de confianza del 95%.



## **Definiciones**

Para efectos de este estudio se utilizarán las siguientes definiciones:

**Bacteremia:** Presencia de bacterias en el torrente sanguíneo documentado mediante hemocultivo positivo.

**Enterobacterias:** Familia de bacterias Gram-negativas, anaerobias facultativas, fermentadoras de lactosa y de forma bacilar, incluye un número importante de patógenos como: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, entre otras.

**Tratamiento empírico:** Tratamiento antibiótico administrado antes del resultado microbiológico.

**Tratamiento definitivo:** Agente antimicrobiano seleccionado una vez que la prueba de susceptibilidad antibiótica estuviera disponible.

**Monoterapia:** si no se administró otra droga coadyuvante contra organismos Gram-negativos, independientemente de la susceptibilidad de la cepa.

**Tratamiento inadecuado:** régimen de antibióticos al cual el germen aislado mostrara un perfil de susceptibilidad intermedio ó resistente.

**Infección asociada a la atención de salud:** Cuando los signos y síntomas asociados con la bacteremia ocurrieron >48 horas después del ingreso hospitalario o en las 48 horas después del egreso.

**Betalactámico:** Estructura compartida por un amplio grupo de importantes antimicrobianos, que inhibe las enzimas involucradas en la síntesis de la pared celular bacteriana.

**Beta lactamasa:** Enzima bacteriana que inhibe los betalactámicos.

**Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) :** Enzimas beta lactamasas que hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de 1era a 3era generación.

**AmpC:** Familia de enzimas beta lactamasa que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de 1era a 3era generación y no son inhibidos por inhibidores de beta lactamasas.

**Carbapenemasas:** Enzimas beta lactamasas que hidrolizan carbapenémicos.

**Enterobacterias multisensibles:** Cuando el germen aislado en el hemocultivo corresponde a una enterobacteria con un perfil de susceptibilidad en el que es sensible a todos los antibióticos que corresponden a esta bacteria.

**Enterobacterias resistentes:** Cuando el germen aislado en el torrente sanguíneo corresponde a enterobacterias portadoras de BLEE, AmpC ó carbapenemasas, luego del análisis molecular.

**Falla intestinal:** La reducción de la función digestiva por debajo de lo mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de tal manera que requieren suplementación intravenosa (nutrición parenteral) crónicamente. Incluye el Síndrome de intestino corto.

**Neonato:** Recién nacido menor de 28 días de edad.

**Prematuridad:** Edad gestacional menor a 37 semanas.

**Antibióticos previos:** Uso de antibióticos en los 3 meses previos a la bacteremia.

**Hospitalización previa:** Hospitalización diferente a la actual en los 3 meses previos a la bacteremia.

**Cirugía reciente:** Cirugía en los 3 meses previos a la bacteremia.

**Antibióticos de amplio espectro:** Cefalosporinas de tercera generación, vancomicina, ciprofloxacina, levofloxacina.

**Sepsis:** disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta irregular del huésped a la infección.

**Shock séptico:** es un subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y disfunción metabólica/celular, asociada a alto riesgo de mortalidad.

**Trombocitopenia:** Valor de plaquetas menor a  $150.000/\text{mm}^3$ .

**CRP positiva (proteína C reactiva):** Valor mayor a 20 mg/L.

**PCT positiva (procalcitonina):** Valor mayor a 0.5 ng/mL.

### **Análisis de los datos**

Los datos recopilados de los expedientes se anotaron en una hoja de recolección diseñada para efectos del estudio. (Ver Anexo 1)

Esta información se obtuvo del Departamento de Archivo e Informática del HNN y de los registros de cómputo del Laboratorio de Microbiología del HNN.

Se elaboró una base de datos en Excel para Mac 2011 versión 14.7.3 en la cual no se incluyeron identificadores de los pacientes, solo el número consecutivo establecido por el investigador.

El análisis estadístico de esta información se realizó mediante el programa estadístico STATA versión 14.2 (STATA Corporation, College Station, TX). Estos paquetes fueron adquiridos con fondos propios de la investigadora principal.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-031-2017.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito sin embargo se realizó excepción del mismo. El principio de beneficencia no fue alterado.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería, impresión y compra de los paquetes Excel y STATA fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

Se documentaron 402 episodios de bacteremias con hemocultivos positivos por enterobacterias, de los cuales 160 (39.8%) fueron positivos por *Escherichia coli* 133 (33.1%), por *Klebsiella pneumoniae* 56 (13.9%), por *Enterobacter cloacae* 31(7.7%), por *Serratia marcescens*, 9 (2.2%) por *Citrobacter freundii* y *Proteus mirabilis*, cada uno; y finalmente 4 (1.0%) casos por *Morganella morganii* (Gráfico 1). De los 402 casos de bacteremia por enterobacterias, 320 (79.6%) eran gérmenes sensibles y en 80 (19.9%) se documentó resistencia tipo BLEE, AmpC y carbapenemasa. Dos casos no tenían prueba de sensibilidad antimicrobiana (PSA) por lo que se excluyeron. Con el fin de lograr un nivel de confianza del 95%, se realizó un muestreo y finalmente fueron analizados 161 episodios de bacteremia, de una población de 121 pacientes. De éstos, 81 (50.3%) corresponden a episodios de bacteremias por enterobacterias sensibles ó BLEE negativas y 80 (49.7%) a enterobacterias resistentes: BLEE positivas 69 (42.8%) pacientes, AmpC positivas 10 (6.2%) pacientes y solo 1 caso (0.6%) carbapenemasa positivo. (Figura 1, Tabla 1).

Si bien se identificaron 161 episodios de bacteremia, la totalidad de pacientes analizados fue de 121; ya que de ellos hubo un (0.8%) paciente que presentó 11 (6.8%) episodios de bacteremia, un segundo paciente que presentó 6 (3.7%) episodios, un tercer paciente que presentó 5 (3.1%) episodios y un cuarto paciente con 4 (2.5%) episodios. Dos pacientes (1.6%) presentaron 3 (1.8%) episodios cada uno, 14 (11.6%) pacientes presentaron 2 (1.2%) episodios cada uno y 101 (83.5%) pacientes presentaron un solo episodio (0.6%) cada uno.

Las observaciones a continuación corresponden a las características de los 121 pacientes que presentaron las bacteremias.

Con respecto a la demografía, predominó el sexo masculino en 67 (55.4%) pacientes, la media de edad de los pacientes fue de 2.4 años (95% IC 1.6-3.1 años) y el promedio de estancia hospitalaria fue de 63 días (95% IC 45-82 días). El promedio de estancia hospitalaria previo a la bacteremia fue de 28 días (95% IC 12-45 días). (Tabla 2).

Hubo 41 (33.9%) pacientes que ameritó traslado hacia el HNN, su promedio de estancia en el hospital de referencia fue de 7.4 días. (Tabla 2).

En cuanto a procedencia, 56 (46.3%) pacientes eran de la provincia de San José, 22 (18.2%) pacientes de la provincia de Alajuela, 13 (10.7%) pacientes de Puntarenas, 12 (9.9%) de Cartago, 11 (9.1%) pacientes de Limón y la minoría de los casos de las provincias de Heredia y Guanacaste con 5 (4.1%) y 2 (1.6%) pacientes respectivamente. (Gráfico 2).

De la totalidad, 39 (32.2%) pacientes eran conocidos sanos, mientras que 81 (66.9%) tenían alguna comorbilidad; en un (0.8%) paciente no se anotó este dato. Las patologías asociadas más frecuentemente fueron cardiopatía en 11 (13.5%) pacientes, falla intestinal en 10 (12.3%) de los pacientes, 9 (11.1%) pacientes tenían leucemia, 6 (7.4%) pacientes con alguna patología que requirió cirugía intestinal (por ejemplo: atresia esofágica, duodenal, yeyunal e ileal ó gastrosquisis) y 5 (6.2%) pacientes con algún tumor sólido (3 fueron linfomas, un tumor de Wilms y un sarcoma de Ewing). Seis (7.4%) pacientes tenían el antecedente de haber sido trasplantados, 3 (3.7%) correspondían a trasplante de médula ósea (TMO) y 3 (3.7%) fueron trasplante de órgano sólido (TOS), específicamente renal. Hubo 5 (6.2%) pacientes con encefalopatía crónica no progresiva y 2 (2.5%) pacientes portadores de Fibrosis quística. (Tabla 3).

Con respecto a factores de riesgo, el análisis se realizó basado en los 161 episodios de bacteremia, donde se observó que en 45 (27.9%) de los casos existía el antecedente de

prematuridad y en 25 (15.5%) de los episodios el paciente se encontraba en el período neonatal. Sesenta (37.2%) de los episodios se presentaron con el antecedente de una cirugía reciente y 53 (32.9%) de una hospitalización reciente. En relación a la asociación con dispositivos, hubo 97 (60.6%) episodios que ocurrieron mientras el paciente portaba algún tipo de catéter venoso central y en 9 (5.6%) episodios el paciente tenía sonda urinaria. El promedio de días catéter (CVC) fue de 42.2 días (95% IC 31-53 días), sin embargo la tasa de bacteremias asociadas a CVC fue de 23.7 por 1000 días catéter. En 59 (36.6%) episodios, el paciente recibía nutrición parenteral total al momento de la bacteremia (Tabla 4). De la muestra, no se documentó episodios de bacteremia asociados a drepanocitosis ni a material protésico.

De la totalidad de episodios, 99 (61.4%) se asociaron al uso de antibióticos en los tres meses previos a la bacteremia; de éstos 85 (85.8%) eran antibióticos de amplio espectro y en 72 (72.7%) de los episodios tenían el antecedente de haberlos recibido por más de 7 días. De todas las bacteremias reportadas, 107 (66.4%) cumplieron la definición de infección asociada a la atención de salud (IAAS).

En lo que respecta a los síntomas al momento de la bacteremia, en 112 (70.4%) episodios los pacientes presentaron 1 día de evolución de síntomas, siendo la media de 1.8 días para todos. En 130 (81.2%) episodios los pacientes se presentaron con fiebre, 41 (25.6%) con hiporexia y 23 (14.3%) con irritabilidad. Otros síntomas reportados fueron vómitos en 27 (16.8%) episodios, diarrea en 16 (10.0%) y síntomas respiratorios en 8 (5.0%).

Al examen físico el día de la bacteremia, se documentó que en 112 (70%) episodios el paciente presentaba fiebre, 32 (20.0%) aspecto tóxico y en 24 (15.0%) episodios los pacientes se presentaron con clínica de shock (taquicardia, hipotensión, mala perfusión, alteración neurológica). En 22 (13.7%) episodios el paciente se presentó con vómitos y en 16 (10.0%) con



diarrea.

En cuanto a resultados de laboratorio, se observó que el día de la bacteremia en 54 (33.5%) episodios los pacientes presentaron trombocitopenia, con una media de plaquetas de  $60.000/\text{mm}^3$  y un rango entre  $4.000 - 148.000/\text{mm}^3$ . A las 48 horas de los hemocultivos positivos, 69 (42.8%) presentaron trombocitopenia con un promedio de plaquetas de  $52.000/\text{mm}^3$ ; y a las 96 horas del día de la bacteremia en 62 (38.5%) de los episodios el paciente presentó trombocitopenia, con un promedio de plaquetas de  $57.000/\text{mm}^3$ . En cuanto a los parámetros de inflamación por laboratorio, el día de la bacteremia fue tomada CRP en 129 (80.6%) de los episodios, de ellos en 97 (60.6%) estaba positiva y con respecto a la PCT, solo fue tomada en 56 (34.7%) de los episodios y de ellos en 47 (29.3%) se encontraba positiva.

Al momento de analizar los hemocultivos se documenta que en 149 (92.5%) de los episodios se tomó 2 muestras de hemocultivos de la siguiente manera: en 80 (49.6%) casos un hemocultivo central y uno periférico, de los cuales estaban ambos positivos en 56 (70.0%) casos. En los restantes 69 (42.8%) episodios se tomó 2 muestras periféricas y de estos estaban positivas ambas muestras en 34 (49.2%) casos. En 12 (7.4%) episodios solo se obtuvo una muestra de hemocultivo, 11(6.8%) de las cuales fueron muestras de sangre periférica y en 1 (0.6%) caso de CVC. El tiempo en que los hemocultivos tardaron en esterilizar fue de 2.5 días en promedio, con un rango entre 1 y 18 días. De los 97 (60.6%) episodios en que se asoció a CVC, solamente en 29 (29.8%) casos se retiró el mismo y esto ocurrió a los 3.7 días en promedio (rango entre 1-10 días).

Los gérmenes aislados se distribuyeron de la siguiente manera: 65 (40.3%) episodios por *E. coli*, 59 (36.6%) episodios por *K. pneumoniae*, 29 (18.0%) por *E. cloacae*, 5 (3.1%) casos por *S. marcescens* y 3 (1.8%) episodios por *M. morgani*. (Tabla 1). Las bacterias aisladas mostraron

en su perfil de susceptibilidad las siguientes características: 81 cepas (50.3%) fueron BLEE negativas y 80 (49.6%) cepas mostraron algún patrón de resistencia: 69 (42.8%) aislamientos BLEE positivos, 10 (6.8%) fueron AmpC positivas y 1 (0.6%) carbapenemasa positiva.

En cuanto a la cobertura antibiótica empírica, en los 161 (100%) episodios se indicó al menos un antibiótico contra gérmenes Gram negativos. Como tratamiento empírico inicial, en 52 (32.3%) casos se indicó cefotaxime, en 40 (24.8%) episodios ceftazidime y meropenem en 24 (14.9%) casos. De la totalidad de pacientes, 98 (60.8%) recibieron amikacina ya fuera como parte de la terapia combinada con alguna cefalosporina, con algún agente contra Gram positivos, o como monoterapia. Vancomicina fue administrada empíricamente en 56 (34.7%) episodios y clindamicina en 20 (12.4%). Con menor frecuencia se observó que 31 (19.2%) episodios fueran manejados con ampicilina, 11 (6.8%) con oxacilina, 6 (3.7%) episodios con gentamicina, 2 (2.2%) con metronidazol y un (0.6%) caso con levofloxacina. En 142 (91.0%) episodios, la terapia inicial fue en dosis adecuadas para el peso del paciente.

El tratamiento antibiótico definitivo recibido una vez que se obtuvo el resultado del hemocultivo y su respectiva PSA fue: 77 (48.4%) episodios con meropenem, 54 (33.9%) episodios con cefotaxime, 7 (4.4%) con ceftazidime y un (0.63%) caso con levofloxacina. Veinte (12.5%) pacientes recibieron aminoglicósidos como monoterapia, ya fuera amikacina o gentamicina. En 140 (89.7%) episodios el tratamiento se administró a dosis adecuadas para el peso del paciente. La duración de la terapia fue de al menos 14 días en 88 (55.3%) episodios, de 10-14 días en 34 (21.3%) episodios y menor a 10 días en 20 (12.4%) episodios. Se desconoce la duración de la terapia antimicrobiana en 18 (11.1%) casos.

Con respecto a la gravedad del cuadro clínico, en 51 (31.6%) episodios el paciente requirió estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI); de ellos 37 (72.5%) pacientes

requirieron ventilación mecánica asistida (VMA), que del total de los pacientes corresponde a un 22.9%. Como complicaciones, en 31 (19.3%) episodios el paciente presentó shock séptico, 11 (6.8%) sufrieron un paro cardiorrespiratorio y 5 (3.1%) fallecieron como consecuencia de la bacteremia. La mortalidad total por episodio ocurrió en 15 (9.3%) bacteremias, sin embargo, la mortalidad real ocurrió en 12 (9.9%) pacientes, ya que 3 de los fallecidos presentaron 2 episodios de bacteremia cada uno. (Tabla 5).

### **Bacteremias por enterobacterias no productoras de BLEE**

Con respecto a los 81 bacteremias por enterobacterias BLEE negativas, fueron obtenidas de un total de 62 pacientes y sus características demográficas se describen a continuación.

Hubo 48 (59.3%) pacientes hombres y 33 (40.7%) pacientes mujeres. Dieciocho (29.0%) pacientes fueron trasladados de otros centros.

El promedio de edad de los pacientes fue de 1.5 años de edad. El promedio de estancia hospitalaria fue de 49 días (95% IC 24-73 días) y el promedio de estancia previo a la bacteremia fue de 38 días (95% IC 1-75 días). El promedio de estancia en el hospital de referencia fue de 9.7 días.

Hubo una mayoría de 30 (48.4%) pacientes que provenían de San José, seguido de 11 (17.7%) pacientes de la provincia de Alajuela, 8 (12.9%) provenían de Cartago y 8 (12.9%) pacientes de Puntarenas.

De los 62 pacientes, 24 (38.7%) eran sanos, 37 (59.7%) tenían alguna comorbilidad y se desconoce el antecedente en un paciente. La patología intestinal fue la más frecuente en 13 (20.9%) pacientes, predominantemente la falla intestinal en 6 (9.6%) pacientes. Cinco (8.0%) pacientes tenían diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda y 2 (3.2%) pacientes eran

cardiópatas.

Al análisis por casos, se observó en cuanto a factores de riesgo que en 26 (32.1%) de los episodios, los pacientes tenían el antecedente de prematuridad y en 19 (23.4%) eran neonatos. Los factores de riesgo identificados de mayor importancia fueron: en 27 (33.3%) episodios el haber tenido una cirugía reciente y en 21 (25.9%) casos una hospitalización en los últimos 3 meses. De todos los casos con bacteremias BLEE negativas, en 42 (51.8%) de los episodios el paciente tenía algún tipo de catéter venoso central colocado. El promedio de días catéter (CVC) fue de 40 días (95% IC 25-55 días) y la tasa de bacteremias asociadas a CVC fue de 24.8 por 1000 días catéter.

En 34 (41.9 %) de los episodios, los pacientes recibieron antibióticos en los últimos tres meses previo a su hospitalización, de ellos se observó que en 28 (82.3%) episodios correspondieron a antibióticos de amplio espectro y en 25 (73.5%) los recibieron por un tiempo mayor a 7 días. De todas las bacteremias BLEE negativas reportadas, 44 (54.3%), correspondieron a IAAS.

La media de días de síntomas previo al día de la identificación del hemocultivo positivo fue de 1.7 días. En 67 (82.7%) episodios los pacientes presentaron fiebre, seguido de irritabilidad en 17 (40.4%) casos e hiporexia en 20 (24.6%) de los episodios. Con menos frecuencia se observó en 11(13.5%) casos que los pacientes presentaron vómitos, en 8 (9.8%) diarrea y síntomas respiratorios en 6 (14.2%) de los episodios.

Al examen físico, el día de la bacteremia por enterobacterias BLEE negativas, se documentó fiebre en 54 (66.6%) de los episodios, pacientes con aspecto tóxico en 13 (16.0%) casos y en 11 (13.5%) episodios los pacientes se presentaron con clínica de shock.

En relación a los resultados de las pruebas de laboratorio el día de la bacteremia por

enterobacterias BLEE negativas, en 23 (29.4%) de los episodios se documentó trombocitopenia con una media de plaquetas de 54.000/mm<sup>3</sup> (rango: 7.000-125.000/mm<sup>3</sup>). A las 48 horas de los hemocultivos positivos hubo 30 (38.4%) episodios con trombocitopenia, con una media de 50.000/mm<sup>3</sup>; y a las 96 horas del día de la bacteremia, 25 (32.0%) casos presentaron trombocitopenia con un promedio de plaquetas en 51.000/mm<sup>3</sup>. En cuanto a los resultados de los parámetros inflamatorios del día en que se diagnosticó la bacteremia, sólo en 72 (88.8%) casos se les realizó CRP; de ellos, en 53 (73.6%) estaba positiva. En cuanto a la PCT sólo en 23 (28.3%) episodios se realizó y de ellos 20 pacientes (86.9%) presentaban positividad.

Los 81 gérmenes BLEE negativos aislados se distribuyeron de la siguiente manera: 31 (38.2%) bacteremias por *E. coli*, 25 (30.8%) por *K. pneumoniae*, 19 (23.4%) por *E. cloacae*, 4 (4.9%) por *S. marcescens* y 2 (2.4%) por *M. morgani*.

Con respecto a la terapia antibiótica empírica inicial, en los 81 (100%) episodios se prescribió al menos un agente contra gérmenes Gram negativos. La cobertura inicial más utilizada fue cefotaxime en 26 (32.1%) de los episodios, seguido de 19 (24.8%) casos tratados con ceftazidime y 11 (13.5%) con meropenem. En 60 (74.0%) episodios, los pacientes recibieron amikacina como monoterapia o como parte de terapia combinada con alguna cefalosporina o con algún agente contra Gram positivos. En 46 (58%) de los episodios se indicó cobertura empírica anti estafilocócica asociada: 28 (34.5%) vancomicina, y 9 (11.1%) clindamicina y oxacilina, respectivamente. En 77 (96.2%) de episodios el paciente recibió la terapia empírica en dosis adecuada acorde al peso.

El tratamiento antibiótico definitivo, recibido una vez que se obtuvo el resultado del hemocultivo y su respectiva PSA fue: cefotaxime en 50 (62.5%) casos, ceftazidime en 6 (7.5%) casos y en 14 (17.5%) episodios meropenem. Aminoglicósidos fueron prescritos en 14 (17.5%)

de los episodios como monoterapia. En el 75 (93.7%) de los casos el tratamiento fue prescrito a dosis adecuadas para el peso del paciente. En relación a la duración de la terapia antimicrobiana, esta fue de al menos 14 días en 35 (43.2%) episodios, de 10-14 días en 23 (28.4%) y menor a 10 días en 13 (16.0%) casos. Se desconoce la duración de la terapia antimicrobiana en 10 casos (12.3%).

En cuanto a gravedad y complicaciones por esta infección, en 22 (27.1%) casos el paciente requirió manejo en UCI, de ellos, 17 (77.2%) requirieron VMA, que del total de los pacientes corresponde a un 20.9%. En 17 (21.2%) casos el paciente presentó shock séptico, 6 (7.4%) sufrieron un paro cardiorrespiratorio y 1 (1.2%) paciente falleció.

### **Bacteremias por enterobacterias productoras de BLEE**

Los bacteremias por enterobacterias BLEE positivas fueron 69 (42.8%) casos. Sin embargo en este grupo fueron 61 pacientes totales, de los cuales se describen a continuación sus características demográficas.

Predominó el sexo masculino en 36 (52.1%) pacientes. Hubo 27 (39.1%) pacientes que venían trasladados desde otro centro.

El promedio de edad de los pacientes fue de 3.0 años de edad. El promedio de estancia hospitalaria fue de 93 días (95% IC 63-123 días) y el promedio de estancia hospitalaria previo a la aparición de la bacteremia fue de 52 días (95% IC 20-85 días). El promedio de estancia en el hospital de referencia fue de 6.3 días.

Con respecto al lugar de residencia de los pacientes, 24 (39.3%) provenían de San José 10 (16.4%) pacientes de la provincia de Alajuela, 9 (14.7%) de Limón y 7 (11.5%) provenían de Puntarenas.

De los 61 pacientes, 13 (21.3%) eran previamente sanos. Cuarenta y ocho (78.7%) pacientes presentaban alguna comorbilidad. Las patologías más frecuentes asociadas a bacteremias por BLEE positivos fue la falla intestinal en 8 (16.6%) pacientes y 8 (16.6%) pacientes con cardiopatía. Cinco (11.1%) pacientes tenían una alguna malignidad hematológica, Leucemia Linfocítica Aguda en 3 (6.2%) pacientes y Leucemia Mielocítica Aguda en 2 (4.1%) pacientes.

Los factores de riesgo se analizaron por episodios y en 16 (23.1%) episodios el paciente tenía el antecedente de prematuridad y en 6 (8.6%) casos el paciente se encontraba en el período neonatal. Los factores de riesgo identificados de mayor importancia fueron haber tenido una cirugía reciente o una hospitalización reciente en los últimos 3 meses, lo cual se observó en 28 (40.5%) y 30 (43.4%) casos respectivamente. De todos los episodios de bacteremias BLEE positivas, 47 (68.1%) tenían algún tipo de CVC. El promedio de días catéter fue de 44 días (95% IC 26-61 días) y la tasa de bacteremias asociadas a CVC fue de 22.6 por 1000 días catéter.

En 57 (82.6%) de los casos, los pacientes recibieron antibióticos en los tres meses previos a la hospitalización; de éstos en 50 (87.7%) episodios correspondían a antibióticos de amplio espectro y en 41 (71.9%) casos los habían recibido por más de 7 días. De todas las bacteremias BLEE positivas reportadas, 54 (78.6%) episodios correspondían a IASS.

La media de días de síntomas previo al día de hemocultivo positivo fue de 2 días para todos los casos. En 55 (80.8%) episodios se reportaba que el paciente había iniciado con fiebre y con hiporexia en 19 (27.9%) casos. Con menos frecuencia, 14 (20.5%) casos se presentaron con vómitos, 8 (11.7%) con diarrea y síntomas respiratorios en 3 (4.4%) episodios.

Al examen físico el día de la bacteremia por enterobacterias BLEE positivas, en 17 (25.0%) casos el paciente presentaba aspecto tóxico y 11 (16.1%) se presentaron con clínica de

shock.

En relación a los resultados de los exámenes de laboratorio, que se realizaron el día de la bacteremia por enterobacterias BLEE positivas, en 28 (40.5%) casos el paciente asoció trombocitopenia, con una media de plaquetas de 66.000/mm<sup>3</sup> (rango: 4.000-141.000/mm<sup>3</sup>). A las 48 horas de los hemocultivos positivos, en 33 (47.8%) episodios se observó trombocitopenia con un promedio de 58.000/mm<sup>3</sup> (rango: 8.000-145.000/mm<sup>3</sup>); y a las 96 horas del día de la bacteremia se observó trombocitopenia en 33 (47.8%) casos, con un promedio de 65.000/mm<sup>3</sup> (rango: 9.000-148.000/mm<sup>3</sup>). En cuanto a los parámetros inflamatorios tomados el día de la bacteremia, en 49 72.0% episodios se evaluó con CRP, de ellos, 36 (73.4%) mostraron positividad. La PCT solo fue tomada en 29 (42.6%) de los episodios y de ellos 23 (79.3%) la tenían positiva.

Los 69 gérmenes BLEE positivos aislados se distribuyeron de la siguiente manera: 29 (42.0%) bacteremias por *E. coli*, 34 (49.2%) por *K. pneumoniae*, 5 (7.2%) por *E. cloacae* y 1 (1.4%) bacteremia por *S. marcescens*.

Con respecto a la terapia antibiótica empírica inicial, los 69 pacientes recibieron al menos un agente contra gérmenes Gram negativos. La cobertura inicial más utilizada fue cefotaxime en 22 (31.8%) casos, seguido de 18 (26.0%) con ceftazidime y meropenem en 12 (17.3%) episodios. En 34 (49.2%) bacteremias se prescribió amikacina como monoterapia o como parte de terapia combinada con alguna cefalosporina o con algún agente contra Gram positivos. En 36 (52.1%) casos los pacientes recibieron cobertura anti estafilocócica asociada: vancomicina 23 (33.3%) casos, clindamicina 11 (15.9%) y oxacilina en 2 (2.8%) de los episodios. En 56 (86.1%) bacteremias, la terapia empírica fue administrada en dosis adecuada según peso.

El tratamiento antibiótico definitivo recibido una vez que se obtuvo el resultado del



hemocultivo y su respectiva PSA fue: en 58 (84.0%) episodios meropenem, cefotaxime se mantuvo en 4 (5.8%) casos y ceftazidime en 1 (1.4%) caso. En 5 (7.2%) bacteremias los pacientes recibieron aminoglicósidos como monoterapia. En 59 (88.0%) de los episodios se recibió el tratamiento a dosis adecuadas para el peso y la duración del tratamiento fue de al menos 14 días en 48 (69.5%) episodios, de 10-14 días en 10 (14.4%) y menor de 10 días en 5 (7.25%) casos. Se desconoce la duración de la terapia antimicrobiana en 6 (8.7%) casos.

En cuanto a gravedad y complicaciones relacionadas a la bacteremia, en 24 (34.7%) episodios los pacientes requirieron estancia en UCI, de ellos, 17 (70.8%) requirieron VMA, que del total de los pacientes corresponde a un 24.6%. En 11 (15.9%) casos los pacientes presentaron shock séptico, 3 (4.3%) sufrieron un paro cardiorrespiratorio y 3 (4.3%) fallecieron.

### **Bacteremias por enterobacterias productoras de betalactamasas tipo AmpC**

Los pacientes que presentaron bacteremias por enterobacterias AmpC positivas fueron 8 (6.6% del total de pacientes), para un total de 10 bacteremias (6.2% del total de episodios). A continuación se describe la demografía por pacientes.

Cinco (62.5%) pacientes fueron del sexo masculino y 3 (37.5%) del sexo femenino. Cuatro (50%) pacientes fueron trasladados de otros centros.

El promedio de edad de los pacientes fue de 1.5 años de edad. El promedio de estancia hospitalaria fue de 142 días y el promedio de estancia previo a la bacteremia fue de 41 días. Cinco (62.5%) de los pacientes provenían de San José, 1 (12.5%) paciente de Puntarenas, 1 (12.5%) paciente de Alajuela y 1 (12.5%) de Cartago.

De los 8 pacientes, 6 (75.0%) tenía una patología de fondo y 2 (25.0%) eran sanos. Con respecto a las comorbilidades, 2 (33.4%) tenían falla intestinal y 2 (33.4%) pacientes eran

cardiópatas. No se reportó pacientes con malignidad en este grupo.

En cuanto a factores de riesgo se realizó análisis por episodio y se encontró de los 10 casos totales que en 3 (30.0%) episodios los pacientes tenían el antecedente de prematuridad, no hubo neonatos en este grupo. Los factores de riesgo identificados de mayor importancia fueron la NPT que se observó asociada en 6 (60.0%) episodios, en 5 (50.0%) casos había el antecedente de cirugía reciente y solamente en un (10.0%) caso el paciente tenía el antecedente de hospitalización en los 3 meses previos a la bacteremia. De todos los episodios de bacteremia por enterobacterias tipo AmpC, 7 (70.0%) tenía algún tipo de catéter venoso central. El promedio de días catéter (CVC) fue de 45 días y la tasa de bacteremias asociadas a CVC fue de 31.7 por 1000 días catéter.

En 7 (70%) de los episodios los pacientes habían recibido antibióticos en los tres meses previo a su hospitalización, y de estos 6 (85.7%) correspondieron a antibióticos de amplio espectro. De todas las bacteremias por gérmenes tipo AmpC reportadas, 8 (80%) correspondieron a IAAS.

La media de días de síntomas previo al día del hemocultivo positivo fue de 2 días en los 10 (100%) episodios. El síntoma más frecuente fue la fiebre en 7 (70.0%) de los casos.

El día de la bacteremia por enterobacterias tipo AmpC, en 2 (20%) de los episodios los pacientes se presentaron con aspecto tóxico y signos clínicos de shock.

En relación a los resultados de laboratorio, el día de la bacteremia en 3 (30.0%) casos los pacientes presentaron trombocitopenia, con un promedio de plaquetas de  $54.000/\text{mm}^3$  (rango:  $6.000-148.000/\text{mm}^3$ ). A las 48 horas de los hemocultivos positivos fue en 5 (50.0%) episodios donde se observó trombocitopenia, con un promedio de  $22.000/\text{mm}^3$  plaquetas; y a las 96 horas del día de la bacteremia, fue en 4 (40.0%) casos donde se documentó trombocitopenia con una

media de 35.000/mm<sup>3</sup>. En cuanto a marcadores inflamatorios el día de la bacteremia, en 8 (80.0%) casos se realizó CRP, de ellos en 10 (100.0%) estaba positiva. En cuanto a la PCT solo en 3 (30.0%) casos se les tomó muestra y todas estaban positivas.

Los 10 gérmenes AmpC positivos aislados se distribuyeron de la siguiente manera: 4 (40.0%) bacteremias por *E. coli*, 5 (50.0%) por *E. cloacae*, y 1 (10.0%) bacteremia por *M. morgani*. No hubo detección de resistencia tipo AmpC en ningún aislado de *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* ni *C. freundii*.

Con respecto a la terapia antibiótica inicial en 7 (70.0%) de los episodios se prescribió al menos un agente contra gérmenes Gram negativos. La cobertura inicial más utilizada fue cefotaxime en 4 (40.0%) casos, seguido de 3 (30.0%) casos con ceftazidime y meropenem en 1 (10.0%) episodio. En 5 (50.0%) episodios, los pacientes recibieron amikacina o gentamicina como parte de terapia combinada con alguna cefalosporina. Además, 5 (50.0%) bacteremias fueron inicialmente tratadas con vancomicina.

El tratamiento antibiótico prescrito una vez que se obtuvo el resultado del hemocultivo y su respectiva PSA fue: en 5 (62.5%) casos con meropenem, 1 (12.5%) caso fue tratado con levofloxacina, no se utilizó cefotaxime ni ceftazidime. Una (12.5%) bacteremia recibió amikacina como monoterapia. A 2 (20.0%) de los casos no se les administró terapia definitiva pues fallecieron previo al resultado del hemocultivo. En los 8 (100.0%) de los casos, el tratamiento fue a dosis adecuadas para el peso y la duración del tratamiento fue de al menos 14 días en 4 (50.0%) casos.

En cuanto a gravedad y complicaciones, 5 (50.0%) de los casos requirieron estancia en UCI, de ellos 3 (60.0%) requirieron VMA, que del total de los pacientes corresponde a un 30.0%. En 3 (30.0%) episodios los pacientes presentaron shock séptico, en 2 (20.0%) casos los pacientes

sufrieron un paro cardiorrespiratorio y fallecieron.

### **Bacteremias por enterobacterias productoras de carbapenemasas**

En el período del estudio, sólo se identificó un único caso de bacteremia por una enterobacteria productora de carbapenemasas. Se trataba de una niña con el diagnóstico de Fibrosis Quística, de 13 meses de edad. La paciente provenía de Alajuela, de nacionalidad nicaragüense, fue el único paciente extranjero de toda la revisión de expedientes.

En el momento de la bacteremia, como factor de riesgo tenía un CVC de 13 días de evolución. Tuvo también el antecedente de hospitalización en los 3 meses previos y había recibido antibióticos de amplio espectro por menos de 7 días en los 3 meses anteriores. Esta bacteremia correspondió a una IAAS.

La paciente se presentó con un 1 día de evolución de fiebre y malestar general, no presentó otros signos ni síntomas al momento de la bacteremia.

En relación a los resultados de laboratorio, la paciente presentó trombocitopenia solo a las 48 horas de los hemocultivos positivos, se encontraban en 63000. Se le tomó PCT el día de la bacteremia la cual estaba positiva. No se le tomó CRP.

Se aisló en dos muestras de hemocultivos periféricos una *E. coli* carbapenemasa positiva. Los primeros hemocultivos estériles se obtuvieron a los 3 días de haber obtenido el primer hemocultivo positivo. La paciente recibía terapia empírica con levofloxacina y gentamicina. Como terapia definitiva se le administró polimixina B. La dosis fue adecuada para su peso y el tratamiento se administró por 14 días.

La paciente no requirió estancia en UCI ni VMA. No tuvo complicaciones ni falleció como consecuencia directa de la bacteremia.

### **Análisis comparativo enterobacterias BLEE y no BLEE**

Al realizar el análisis comparativo de los pacientes que presentaron bacteremia por enterobacterias BLEE positivas y BLEE negativas, se observó lo siguiente:

No hubo diferencia significativa en la frecuencia de bacteremias BLEE positivas de las BLEE negativas entre ambos sexos (OR 0.7, IC 95%: 0.3-1.7, *P* 0.4).

Analizando los grupos de edad, los pacientes que presentaron bacteremias BLEE positivas tenían una media de edad de 3.3 años, mayor que los BLEE negativos con una media de edad de 1.5 años, lo que resulta en una diferencia estadísticamente significativa (*P* 0.0002). Sin embargo, se documentó una probabilidad mayor de bacteremia por gérmenes productoras de BLEE en los pacientes menores de 6 meses (OR 2.8, IC 95%: 1.4-5.6, *P* 0.001); y una probabilidad mayor aún en los neonatos (OR 3.2, IC 95%: 1.1-10.4, *P* 0.01). Este último grupo con una probabilidad mayor de fallecer secundario a la bacteremia (*P* 0.0004). El ser prematuro no aumentó la probabilidad de los pacientes para presentar una bacteremia por gérmenes BLEE positivos (OR 0.6, IC 95%: 0.2-1.4, *P* 0.2). (Tabla 6).

El promedio de estancia hospitalaria de pacientes con bacterias productoras de BLEE fue mayor al promedio de estancia hospitalaria de pacientes con bacteremias por gérmenes no BLEE (93 días y 49 días respectivamente). Se observó por lo tanto que los pacientes con bacteremias BLEE positivas tienen mayor probabilidad de presentar una estancia hospitalaria mayor a 30 días que los pacientes con bacteremias por gérmenes no BLEE (*P* 0.0001). El promedio de estancia hospitalaria previo a presentar la bacteremia fue de 52 días para gérmenes BLEE positivos y 38 días para gérmenes no productores de BLEE, lo que no marcó una diferencia significativa (*P* 0.01).

Otros hallazgos fueron relacionados a antecedentes de los pacientes como la hospitalización reciente, donde se encontró que un paciente hospitalizado en los 3 meses previos, tiene mayor probabilidad de tener una bacteremia por un germen BLEE positivo que por uno BLEE negativo (OR 2.2 , IC 95%: 1.0-4.6, *P* 0.02). No así con los pacientes que tuvieron una cirugía reciente en los últimos 3 meses, donde no hubo diferencia al respecto entre ambos grupos (OR 1.3, IC 95%: 0.6-2.8, *P* 0.3). (Tabla 6).

Con respecto a la variable de haber recibido antibióticos previamente, se observó que los pacientes quienes recibieron antibióticos en los 3 meses previos, tenían mayor probabilidad de tener una bacteremia por una enterobacteria BLEE positiva (OR 6.5, IC 95%: 2.9-15.3, *P* 0.001). Además se observó que el 85% de los antibióticos recibidos fueron de amplio espectro, sin embargo, esta variable por sí sola no aumentó la probabilidad de una bacteremia por enterobacterias BLEE positivas (OR 1.5), tampoco hubo diferencia entre los pacientes en los cuales la duración de los antimicrobianos previos fuera mayor a 7 días (OR 0.9).

En nuestro estudio se observó que las bacteremias por enterobacterias que fueron IAAS, fueron más probables por gérmenes BLEE positivos (OR 3.0, IC 95%: 1.4-6.7, *P* 0.002). También se observó que los pacientes portadores de un catéter venoso central (CVC) tenían 2 veces más probabilidad de presentar una bacteremia por enterobacterias BLEE positivas (OR 2.0, IC 95%: 0.9-4.0, *P* 0.04) en nuestro hospital y fue 2.5 veces más probable si el catéter tenía más de 7 días de colocado. (Tabla 6).

No hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto a la alteración de marcadores inflamatorios como CRP (OR 0.6, IC 95% 0.3-1.2, *P* 0.1) y PCT (OR 1.5, IC 95% 0.7-3.3, *P* 0.2), es decir, tanto para bacteremias por gérmenes BLEE como no BLEE, la positividad de CRP o de la PCT ocurrió en similar proporción. En cuanto a la trombocitopenia, si bien un considerable

grupo de pacientes la presentó, mayormente a las 48 horas de los hemocultivos positivos (47.8% BLEE+ versus 38.4% BLEE-), tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos (OR 0.6, IC 95% 0.3 -1.3, P 0.2).

En cuanto a complicaciones graves de la bacteremia, no hubo diferencia entre ambos grupos (BLEE positivos versus BLEE negativos), si tomamos en cuenta variables como: presentación del paciente en shock séptico al momento de la bacteremia, pacientes que requirieron estancia en UCI, VMA, o pacientes que sufrieron un paro cardiorrespiratorio como consecuencia de la sepsis. Sin embargo, los pacientes que presentaron una bacteremia por una bacteria productora de BLEE, tuvieron una probabilidad 7.5 veces mayor de fallecer, que un paciente con una bacteremia producida por un germen BLEE negativo (IC 95% 1.5 -71.2, P 0.003). (Tabla 6).

## **Mortalidad**

Al analizar la mortalidad que tuvimos en nuestro estudio, observamos que hubo un total de 15 casos en los cuales posteriormente el paciente falleció. Sin embargo, la mortalidad real fue de 12 pacientes, ya que 3 pacientes presentaron 2 bacteremias cada uno.

De los 12 fallecidos, 5 (41.6%) pacientes murieron directamente por la bacteremia, mientras que otros 7 (58.3%) pacientes fallecieron posteriormente durante el mismo internamiento, sin embargo, ya habían resuelto la bacteremia. (Tabla 7).

De la totalidad de 121 pacientes del estudio, los pacientes fallecidos se distribuyeron de la siguiente manera: con bacteremias por BLEE positivos 9 (7.4%) pacientes, por AmpC positivos 2 (1.6%) pacientes y BLEE negativos 1 (0.8%) paciente.

En cuanto a grupos de edad, se documentó que 9 (75.0%) de los fallecidos eran menores de 24 meses de edad y que 7 (58.3%) eran menores de 6 meses de edad.

De los fallecidos, 7 (58.3%) eran del sexo masculino y 5 (41.6%) eran del sexo femenino. Todos los fallecidos tenían algún antecedente personal patológico, y se distribuyeron de la siguiente manera: 4 (33.3%) eran cardiopatas (de ellos un paciente tenía además una atresia esofágica, otro una nefropatía y otro era polimalformado); 1 (8.3%) paciente tenía una encefalopatía crónica no progresiva (ECNP), 1 (8.3%) paciente tenía antecedente de trasplante renal e inmunosupresión, 1 (8.3%) niña con Síndrome de intestino corto, 1 (8.3%) con ictiosis y agenesia de timo, 1 (8.3%) paciente con antecedente de prematuridad y 1 (8.3%) paciente con antecedente de infecciones de vías respiratorias a repetición. Los 2 (16.6%) pacientes que eran conocidos previamente como sanos, en 1 (8.3%) paciente se documentó en la autopsia que tenía una probable inmunodeficiencia primaria y el otro (8.3%) paciente ingresó por una insuficiencia hepática de causa desconocida. (Tabla 7).

En cuanto a los factores de riesgo de los pacientes fallecidos, 4 (33.3%) habían sido sometidos a una cirugía en los 3 meses previos al episodio de la bacteremia; igualmente solo 4 (33.3%) habían estado hospitalizados en los 3 meses previos. Diez (83.3%) pacientes habían recibido en los últimos 3 meses antibióticos y de éstos, 9 (90%) fueron antimicrobianos de amplio espectro. De todas las bacteremias, 9 (75.0%) fueron catalogadas como IAAS. De los pacientes que fallecieron, 8 (66.7%) portaban un CVC.

Los gérmenes involucrados en la mortalidad de nuestro estudio fueron *E. coli* en 5 (41.7%) pacientes, *K. pneumoniae* en 5 (41.7%) pacientes y en 2 (16.7%) pacientes *E. cloacae*. De estos microorganismos, según su mecanismo de resistencia se observó que del total de



fallecidos, 9 (75.0%) eran BLEE positivo, 2 (16.7%) AmpC positivo y 1 (8.3%) BLEE negativo. (Tabla 7).

El día de la bacteremia 6 (50.0%) pacientes cursaron con trombocitopenia, 8 (66.7%) se manifestaron con clínica de shock séptico y 4 (33.3%) pacientes presentaron paro cardiorrespiratorio secundario a sepsis.

Las causas de muerte en los 12 pacientes se detallan a continuación: 5 (41.7%) fallecieron directamente por la bacteremia, luego de presentar shock séptico, 4 (33.3%) pacientes fallecieron secundario a su cardiopatía de fondo, 1 (8.3%) falleció secundario a un hemomediastino, 1 (8.3%) por falla hepática y 1 (8.3%) presentó rechazo agudo posterior al trasplante renal, con manifestaciones de sepsis y una bronconeumonía como evento final. (Tabla 7).

Al comparar los pacientes fallecidos con los que sobrevivieron se encontró que los pacientes con antecedente de haber recibido antibióticos en los 3 meses previos presentaron un probabilidad 5.3 veces mayor de fallecer por una bacteremia por enterobacterias BLEE positivas en comparación con los pacientes sin este antecedente (IC 95% 1.0- 51.0, P 0.02).

Los pacientes con algún tipo de resistencia bacteriana (BLEE+ y Amp C), presentaron un OR de 3.2 para mortalidad, con un IC 95% que se encuentra entre 0.7-19.7.

La tasa de fatalidad en este estudio fue significativamente mayor en pacientes con bacteremias por gérmenes BLEE positivos (75.0%) al compararlo con los pacientes con bacteremias por BLEE negativos (8.3%) (P 0.0001).

Se realizó análisis univariado para todo el resto de factores y ninguno fue estadísticamente significativo.

## DISCUSIÓN

En el período de estudio en el HNN, se obtuvo una prevalencia del 17.1% de infecciones en el torrente sanguíneo causadas por enterobacterias productoras de BLEE, y la tasa de incremento anual en los 4 años del estudio fue de un 7.3%. Flokas *et al.* en una revisión sistemática y meta análisis de 33 estudios clínicos de bacteremias en pediatría entre 1996 y el 2013, reportó una prevalencia general del 9% para bacteremias por gérmenes BLEE positivos.(2) La prevalencia en América del Sur, que es de las más cercanas geográficamente, correspondió al 12%.(2) Lo anterior hace inferir que a pesar de que no se cuenta con datos previos de nuestra región, el aislamiento de enterobacterias BLEE positivas en niños, no es despreciable al igual que en Estados Unidos, India, Sur América y Europa.(2, 6, 17). Estos datos son sumamente preocupantes, no sólo por la alta prevalencia que se evidenció en nuestro estudio, sino también por la tasa de incremento anual reportada, que en otras revisiones ronda el 3.2% y en la nuestra es del doble, similar a zonas endémicas como África.(2) Se requieren más estudios para determinar la causa de un incremento tan alto, así como el porqué las medidas actuales de prevención no ha sido suficientes para la diseminación de estos gérmenes resistentes.

Las infecciones del torrente sanguíneo corresponden a un grupo importante de complicaciones asociadas a la atención de la salud.(17, 18) Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes que presentaron bacteremias fueron similares tanto en el grupo de los pacientes con infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE como las no BLEE. Se vio predominio del sexo masculino, sin embargo, no fue significativo al compararlo con el sexo femenino. La mayoría de los pacientes pertenecían a la provincia de San José, resultado esperable ya que esta provincia presenta la mayor densidad poblacional a nivel

nacional. La menor cantidad de pacientes provenían de Guanacaste.

La minoría de los pacientes que presentaron bacteremias por enterobacterias durante el período del estudio fueron trasladados de otros centros hospitalarios regionales; documentándose que la mayoría de ellos fueron traídos por sus padres en el momento en que iniciaron síntomas. Sin embargo con estos datos, no se puede extrapolar la prevalencia de infecciones en el torrente sanguíneo por enterobacterias a nivel nacional, porque no todos los pacientes con este tipo de infección son trasladados a nuestro centro para el manejo. En el caso de los recién nacidos es usual que el manejo sea en las maternidades, la mayoría son tratados en los centros en donde están hospitalizados donde cuentan con especialistas en pediatría y neonatología, esto debido a la organización de nuestro sistema de salud. Esta población corresponde a pacientes vulnerables para adquirir bacteremias por enterobacterias debido a factores de riesgo como prematuridad, bajo peso, patología intestinal, invasiones como catéteres y exposición previa a antibióticos.(19-21) Por otro lado, los pacientes con patologías crónicas que tienen factores de riesgo predisponentes a infecciones por gérmenes BLEE (22-24), usualmente se hospitalizan en el HNN y sus padres están instruidos en que deben consultar directamente a este hospital.

Con respecto a la estancia hospitalaria, estos hallazgos son similares a los reportados en la literatura mundial.(15, 19, 20) En este estudio, la estancia hospitalaria para los pacientes con bacteremias por BLEE positivos fue significativamente mayor, además se observó que estos pacientes tenían una mayor probabilidad de presentar una estancia hospitalaria mayor a 30 días que los pacientes con bacteremias por gérmenes no BLEE. Mientras que la estancia hospitalaria previo a la bacteremia, aunque fue mayor en bacteremias por BLEE positivos, la diferencia en relación a los BLEE negativos no fue significativa ( $P < 0.01$ ).

En este estudio, hallamos una mayor probabilidad de bacteremia por gérmenes productoras de BLEE en los pacientes menores de 6 meses; siendo aún mayor la probabilidad en neonatos.(20, 21) Asimismo, se obtiene que este último grupo presenta una probabilidad mayor de fallecer secundario a la bacteremia por bacterias BLEE positivas ( $P$  0.0004). Estos resultados son similares a los ya reportados en otros análisis donde se ha visto que los neonatos tienen mayor riesgo de adquirir bacteremias por gérmenes BLEE positivos y de fallecer como consecuencia, en comparación con niños de mayor edad, independientemente de otras comorbilidades. (2, 20) Al analizar estos hallazgos, es probable que se encuentren relacionados a otros factores de riesgo, que sí presentaron nuestros pacientes como lo prematuridad, las invasiones como CVC y la NPT. Hacen falta estudios para evaluar la relación de la colonización neonatal por enterobacterias multirresistentes a la hora del parto y la adquisición de bacteremias por estos gérmenes posteriormente en esta población.

Los pacientes quienes sufrieron episodios de bacteremia secundaria a enterobacterias BLEE positivas, fueron mayormente niños con patologías de fondo, siendo la patología intestinal la principal, similar a los datos de las revisiones de Graham *et al.* y Haeusler *et al.*(21, 24) En nuestra institución, los niños con patología intestinal, son pacientes que ameritan mantenerse hospitalizados por tiempos prolongados mientras se logra instaurar la nutrición enteral y, durante este lapso de tiempo son dependientes de NPT y de accesos vasculares centrales. Esta población de pacientes han resultado un reto de manejo en diferentes países, por la alta morbilidad y mortalidad que representan, pero se han beneficiado de estrategias preventivas que han logrado impactar la sobrevida a largo plazo de estos niños, como lo son: el manejo del sobre crecimiento bacteriano a nivel intestinal mediante la utilización de ciclos de antibióticos no absorbibles y la instauración de terapias de salvamento de catéteres venosos centrales o “*lock therapy*”, instilando

soluciones con capacidades antimicrobianas y fibrinolíticas como el etanol y los TauroLocks™.(25-28)

Las enterobacterias productoras de BLEE históricamente se han catalogado como parte de los gérmenes característicos causantes de IAAS, y se han establecido múltiples factores que contribuyen a la emergencia de estas infecciones a nivel mundial.(12, 16) Los hallazgos en el presente estudio no son la excepción, ya que la enorme mayoría de las infecciones por cepas productoras de BLEE, fueron catalogadas de adquisición nosocomial. ( $P 0.002$ ).

Tradicionalmente, los factores de riesgo que predisponen a los niños a infecciones por organismos productores de BLEE incluyen: infección previa o reciente, hospitalización reciente, en especial en algún área de cuidado crítico, catéteres urinarios o venosos, material protésico u otros dispositivos como cánulas de traqueostomía o sondas nasogástricas, y exposición previa a antibióticos, en especial cefalosporinas.(9, 12, 17, 21) Los factores de riesgo predisponentes para una bacteremia por microorganismo Gram negativos productores de BLEE de mayor importancia observados en los pacientes de este estudio, fue el haber estado hospitalizado en los 3 meses previos y haber recibido antibióticos en los 3 meses previos, ambos factores fueron estadísticamente significativos ( $P 0.02$  y  $P 0.001$ , respectivamente). Tanto en el estudio de Le *et al.* (19) y más recientemente en el de Tanır Basaranoglu *et al* (17) muestran asociación entre la exposición reciente de antibióticos y el desarrollo de bacteremias por enterobacterias BLEE positivas. Además, al comparar los pacientes fallecidos con los que sobrevivieron se encontró que los pacientes con antecedente de haber recibido antibióticos en los 3 meses previos presentaron 5.3 veces más probabilidad de fallecer por una bacteremia por enterobacterias en comparación con los pacientes sin este antecedente. En nuestro análisis, aunque los antibióticos recibidos fueron de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación, esta variable

por sí sola no aumentó la probabilidad de una bacteremia por enterobacterias BLEE positivas; tampoco se notó diferencia en los pacientes en los cuales la duración de los antimicrobianos previos fuera mayor a 7 días.

Adicionalmente, la presencia de catéter venoso central, le aumenta al paciente en 2 veces la probabilidad de adquirir bacteremia por enterobacterias BLEE positivas. Se identificó que la probabilidad de desarrollar la bacteremia es 2.5 veces mayor, si el paciente tenía más de 7 días de colocado un acceso venoso central. Estos dos aspectos son de suma relevancia, ya que a nivel internacional existen recomendaciones desde el punto de vista de control de infecciones, que han demostrado disminuir este tipo de complicaciones (29). Aunque en nuestro hospital ya se han tomado medidas preventivas, incluido el Protocolo de Manejo de CVC que da recomendaciones tanto de colocación como de cuidados de CVC, es de vital importancia aumentar la vigilancia de los cuidados de los mismos. Estos datos que se obtuvieron pueden ayudar al clínico a estimar la probabilidad de infección para así poner en una balanza la necesidad de continuar con el CVC posterior a los 7 días.

El antecedente de cirugía en los 3 meses previos a la bacteremia, aunque ocurrió en un porcentaje importante de los pacientes, no se observó diferencia significativa ( $P 0.3$ ) al comparar con los pacientes con bacteremias por enterobacterias no BLEE. El análisis univariado de otros factores predisponentes como la presencia de catéteres urinarios, sondas nasogástricas y material protésico, no fueron de importancia estadística en nuestra población.

Con respecto a los aislamientos microbiológicos identificados, las enterobacterias productoras de BLEE en el HNN, son prácticamente las mismas reportadas en otros centros. (9, 13) En la publicación de Herrera et al. en donde se tomaron todos los aislamiento de gérmenes BLEE positivos en un año en nuestro Hospital, al compararlos con nuestros datos más de 15 años

después, los aislamientos obtenidos en el torrente sanguíneo fueron muy bajos, lo cual nos habla de que el incremento a través de los años de las enterobacterias BLEE positivas ha sido dramático y exponencial en nuestra institución. (30) Por eso, consideramos que se deben reforzar medidas adicionales dirigidas al control de cepas BLEE positivas, como el manejo de excretas, dado que el principal reservorio de estas bacterias se encuentra en el tracto digestivo.

La mayoría de nuestros pacientes (84.0%) con bacteremias por organismos BLEE positivos recibieron terapia definitiva con meropenem y estos datos probablemente están en relación a la buena evolución de estos pacientes. Por otro lado, la alta prevalencia de enterobacterias BLEE positivas genera la preocupación de la elección sistemática de cefalosporinas de tercera generación como terapia antibiótica empírica. De hecho, en este estudio la terapia empírica inicial para las bacteremias por cepas BLEE positivas fue inadecuada en su mayoría (82.7%). Varios reportes han demostrado que una terapia empírica inicial inadecuada aumenta la tasa de fatalidad y las complicaciones. (20, 31) Algunos recomiendan el uso de terapia empírica combinada, por ejemplo el uso de una cefalosporina de tercera generación y un aminoglicósido. (19, 31) El uso de meropenem como terapia empírica inicial, se debe considerar solamente en pacientes de muy alto riesgo como pacientes con falla intestinal, con antecedentes de uso de antibióticos previos, hospitalizaciones prolongadas e invasiones que se encuentren en condición crítica y se tenga alta sospecha de una bacteremia por enterobacterias multirresistentes. Aún así, no recomendamos el inicio de terapia empírica con meropenem en todos los pacientes, ya que se debe poner en la balanza el riesgo de generar mayor presión selectiva y por consiguiente resistencia bacteriana.

Llama la atención un grupo de pacientes que recibió para la bacteremia por enterobacterias monoterapia con aminoglicósidos. Si bien ninguno de estos pacientes tuvo un

desenlace fatal, no existe evidencia científica que recomiende esta práctica en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo con monoterapia con aminoglicósidos. Conociendo que los plásmidos que confieren resistencia a los betalactámicos, portan además genes de coresistencia contra otros antimicrobianos incluidos los aminoglicósidos; la recomendación de tratamiento de primera línea para bacteremias por enterobacterias BLEE negativas son las cefalosporinas de tercera generación y para enterobacterias BLEE positivos continúa siendo el meropenem. (9).

En el actual estudio, cuando nos referimos a la gravedad de la bacteremia, las complicaciones médicas fueron similares tanto para pacientes con bacteremia por enterobacterias productoras de BLEE y no productoras. Sin embargo, al analizar mortalidad, los pacientes que presentaron una bacteremia por enterobacterias productora de BLEE, tuvieron una probabilidad 7.5 veces mayor de fallecer, que un paciente con una bacteremia producida por un germen BLEE negativo. Ndir *et al.*(20) describe que la mortalidad de los pacientes con bacteremias por gérmenes BLEE fue de un 54.8% en su población de estudio y la provocada por gérmenes no productores de BLEE fue de un 15.4%, con significancia estadística ( $P < 0.001$ ). Al hacer análisis univariado de los pacientes con bacteremias por algún tipo de resistencia bacteriana (BLEE y Amp C), estos presentaron un OR de 3.2 para mortalidad, sin embargo, el IC se encuentra entre 0.7-19.7, lo que nos hace pensar que si la muestra de aislamientos de estas cepas fuera más grande, probablemente se podría demostrar un mayor impacto. Similar a los hallazgos de Folgori *et al.*(16), quienes en un estudio evaluaron la epidemiología y los hallazgos clínicos de los pacientes con enterobacterias multirresistentes en un Europa y reportaron una tasa de mortalidad por enterobacterias resistentes 22.6% mayor que la asociada a gérmenes sensibles. Estas cifras de mortalidad en niños son alarmantes, por lo que se debe establecer adecuadas prácticas



diagnósticas y de tratamiento, y a la postre, ésto no solo reducirá costos y complicaciones, sino también la selección de cepas bacterianas mutirresistentes.

## CONCLUSIONES

Este es el primer estudio pediátrico en Costa Rica y Latinoamérica que incluye la prevalencia y epidemiología de bacteremias por enterobacterias BLEE resistentes y sensibles.

Las bacteremias por enterobacterias BLEE positivas continúan siendo la minoría en comparación con las bacteremias BLEE negativas en el HNN, sin embargo, los resultados de este estudio muestran una tasa de incremento importante en los últimos 4 años. Estos hallazgos demuestran el creciente problema de resistencia en los aislamientos de enterobacterias en pediatría.

Los niños con mayor probabilidad de desarrollar bacteremias por BLEE positivos son los que presentan alguna comorbilidad asociada como cardiopatía, falla intestinal y malignidad.

En este estudio se documentó que el uso de antibióticos previos, la hospitalización reciente, ser menor de 6 meses de edad y la portación de CVC, se relaciona directamente con el desarrollo de bacteremias por enterobacterias BLEE positivas.

Se observó, que los pacientes con bacteremias por enterobacterias BLEE positivas fueron tratados en su mayoría con meropenem exitosamente.

El paciente con una bacteremia por enterobacterias BLEE positivas tuvo mayor probabilidad de fallecer que el paciente con bacteremia por BLEE negativos. Los pacientes en etapa neonatal con una bacteremias por gérmenes BLEE positivos, presentaron mayor probabilidad de fallecer como complicación de la bacteremia.

La diseminación de enterobacterias productoras de BLEE se considera una emergencia y es obvio que varios de los factores predisponentes son prevenibles. Los hallazgos de este estudio sugieren que un adecuado uso de antibióticos, con una correcta selección y duración de los

mismos, podría reducir la incidencia de infecciones por enterobacterias en niños. Además, su control podría lograrse con medidas costo efectivas como lo son la higiene de manos, el manejo adecuado de excretas y el uso de procedimientos menos invasivos siempre que sea posible.

Se requieren más estudios para evaluar prevalencia en escenarios ambulatorios, estados de portación y epidemiología molecular de enterobacterias productoras de BLEE.

## LIMITACIONES Y SESGOS

Los resultados obtenidos fueron los extraídos de la información del único hospital pediátrico de referencia nacional, y a pesar de que muchos pacientes con bacteremias por gérmenes Gram negativos se manejan en otros centros nacionales u otros fallecen en otras instituciones; es altamente probable que el ascenso en la prevalencia, se trate de un fenómeno creciente en el resto de los centros de atención pediátrica nacional.

Es un estudio observacional, retrospectivo de revisión de expedientes. Al haber expedientes extraviados o con información incompleta, esto pudo limitar la recolección de información como antecedentes personales del paciente, terapias antibióticas previas, datos de la historia clínica y examen físico de los pacientes al momento de la bacteremia, y duración de terapias empíricas y definitivas.

Sin embargo, se trata del primer estudio en Latinoamérica en investigar la prevalencia, epidemiología, hallazgos clínicos y perfil de susceptibilidad, de los pacientes con bacteremias por enterobacterias BLEE negativas y BLEE positivas en un período de 4 años consecutivos.

## RECOMENDACIONES

Dados los datos demostrados en este estudio, se identifican varios grupos de riesgo para presentar bacteremias por BLEE positivas, como los pacientes con falla intestinal, cardiópatas con hospitalizaciones prolongadas y los pacientes expuestos a CVC de larga duración. Esta identificación de los grupos de alto riesgo para la adquisición de bacteremias por enterobacterias resistentes es importante para la toma de decisiones al momento del diagnóstico y para el abordaje terapéutico de estos pacientes, el cual consideramos debe ser más cauteloso y agresivo.

Se requiere mejorar el proceso diagnóstico mediante la toma de cultivos oportunamente, con un volumen adecuado de la muestra según el peso del paciente, el adecuado procesamiento de muestras, y la disponibilidad de las pruebas de susceptibilidad antibiótica (PSA).

Con los resultados obtenidos, nuestra propuesta de terapia empírica en el paciente que se sospecha una bacteremia por enterobacterias continúa siendo el uso de cefalosporinas de tercera generación, en nuestro caso el cefotaxime. Sin embargo, dada la alta prevalencia reportada en nuestro hospital, además de la mayor probabilidad de bacteremias por enterobacterias BLEE en los grupos de riesgo hallados en este estudio (pacientes con falla intestinal, los expuestos a hospitalizaciones prolongadas, con uso de antibióticos previos e infecciones por otras enterobacterias BLEE+ y BLEE-, o con catéteres de larga duración), recomendamos como terapia de inicio el meropenem, pues una terapia antibiótica inadecuada inicial se asocia con un incremento en la mortalidad y va en detrimento del pronóstico del paciente.(20)

El uso adecuado de la terapia antibiótica empírica y definitiva posterior a la obtención de la PSA, mediante el escalonamiento/descalonamiento hacia una terapia antibiótica dirigida, es vital para lograr una reducción en la resistencia antimicrobiana. Esto debe ir de la mano de la

oportuna interconsulta al especialista de Infectología para apoyo y guía en el manejo terapéutico del paciente.

A pesar del uso de aminoglicósidos como monoterapia en algunos pacientes de este estudio, no existe evidencia para recomendar esta práctica y enfatizamos en el uso de cefalosporinas de tercera generación para tratar bacteremias por microorganismos BLEE negativos y meropenem para BLEE positivos.

Se debe reforzar medidas de adecuado control y prevención de infecciones como la higiene de manos, el manejo adecuado y estricto de excretas y técnicas de aislamiento, tanto en el personal de salud como en los pacientes y acompañantes. Estas medidas básicas han demostrado efectividad en la reducción de IAAS.(20)

Es urgente la implementación de protocolos de gestión de antibióticos a nivel hospitalario y guías clínicas de manejo, con el fin de controlar la presión selectiva bacteriana y la diseminación de gérmenes multirresistentes a nivel hospitalario y comunitario. La restricción de la prescripción de antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación en otros centros, se ha asociado a la reducción de infecciones por BLEE positivos.(19)

Se debe dar seguimiento al Protocolo de CVC del Hospital Nacional de Niños para inserción de catéter, cuidados de catéter y prevención de las infecciones asociadas a catéter.

Para la Unidad de pacientes con Falla intestinal, a pesar que ya se cuenta con un pediatra para el manejo de estos pacientes, consideramos que otro aporte importante sería contar con una enfermera exclusiva, que además tenga a cargo el cuidado y curaciones de los CVC de estos pacientes.

Si bien las guías del CDC no recomiendan el retiro rutinario del CVC para la prevención de infecciones (32), con los datos obtenidos en este estudio en donde se vio una mayor

probabilidad de bacteremia por enterobacterias BLEE positivas en pacientes con CVC por más de 7 días, consideramos que se debe evaluar con cautela los pacientes de alto riesgo ante esta probabilidad, minimizar el uso de CVC a solo los casos que realmente lo ameriten y retirar los CVC cuando no sean estrictamente necesarios.

Se debe educar al personal de salud que se encarga de la prescripción de antimicrobianos de hospitales centrales, periféricos y al personal de consulta externa, sobre el adecuado uso de los antibióticos y evitar su uso innecesario o en infecciones virales. Esta educación se podría realizar mediante sesiones educativas tanto a nivel general como por departamentos.

Con la alta prevalencia y la alta tasa de incremento anual para bacteremias por gérmenes BLEE positivos reportadas en este estudio, consideramos importante el seguimiento prospectivo de las bacteremias por enterobacterias BLEE positivas, así como las asociadas a catéteres para realizar análisis de calidad, una vez implementadas las recomendaciones ya mencionadas y para evaluar el porqué las medidas de prevención actuales no están siendo lo suficientemente eficaces para el control y la disminuir la diseminación de estos patógenos multirresistentes.(29)

## **ANEXOS**



## **ANEXO 1**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Criterios de Inclusión**

- Pacientes de 0 meses a 18 años de edad.
- Todos los pacientes con hemocultivos positivos por enterobacterias, se incluirán las siguientes especies: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*; que hayan estado hospitalizados en el HNN entre 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017.

**Criterios de exclusión**

- Pacientes con expediente extraviados.
- Pacientes con información incompleta en mas de un 60%.
- Paciente con bacteremia confirmada por Enterobacterias, que no se obtenga la prueba de suceptibilidad antimicrobiana.
- Identificación de enterobacterias en otro sitio diferente al torrente sanguíneo exclusivo.

**Puede ser enrolado el paciente en el estudio SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_**

# Paciente \_\_\_\_\_  
Sexo                    Hombre (1) \_\_\_\_\_ Mujer (2) \_\_\_\_\_  
Edad (meses) \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento (dd-mm-aaaa): \_\_\_\_\_  
Fecha de ingreso    (dd-mm-aaaa): \_\_\_\_\_  
Fecha de egreso     (dd-mm-aaaa): \_\_\_\_\_  
Estancia HNN \_\_\_\_\_

Trasladado proveniente de otro hospital: Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a ese hospital: (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_  
Estancia Hosp. Refer \_\_\_\_\_

¿Falleció?    Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Fecha (dd-mm-aaaa): \_\_\_\_\_

Resultados Autopsia \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Procedencia (Anotar Provincia, Cantón, Distrito)  
(1) San José \_\_\_\_\_  
(2) Alajuela \_\_\_\_\_  
(3) Heredia \_\_\_\_\_  
(4) Cartago \_\_\_\_\_  
(5) Guanacaste \_\_\_\_\_

(6) Puntarenas \_\_\_\_\_  
(7) Limón \_\_\_\_\_

Nacionalidad: Costa Rica (1) \_\_\_\_\_ Otra (2) \_\_\_\_\_  
Etnia: Blanca (1) \_\_\_\_\_ Negra (2) \_\_\_\_\_ Indígena (3) \_\_\_\_\_ Otra (4) \_\_\_\_\_

### Antecedentes Personales y Factores de Riesgo

Paciente previamente sano Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

- A. Bajo peso (<P10) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
B. Prematuridad (<37 sem)\*Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
C. Neonato Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
D. Catéteres urinarios\*(#días) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
E. CVC\*(#días/tipo) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
F. Ventilación mecánica \* (#días) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
G. Nutrición parenteral \*(#días) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
H. Tratamiento inmunosupresor Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
I. Inmunodeficiencia\* (tipo) Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
J. Material protésico\* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
K. Drepanocitosis Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
L. Traqueostomía\* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
M. Cirugía reciente(últ 3 mes)\*Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
N. Hospitalizaciones (últ 3 mes)\*Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_  
O. Paciente oncológico\* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ No se anota (3) \_\_\_\_\_

Especificar \* \_\_\_\_\_

### Padecimiento actual

A) ¿Recibió antibióticos en el últimos 3 meses? Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Sin anotar (3) \_\_\_\_\_  
¿Cuál(es) antibióticos recibió? \_\_\_\_\_  
¿Motivo? \_\_\_\_\_  
Duración \_\_\_\_\_

B) # de Consultas previas y diagnósticos \_\_\_\_\_  
Esta bacteremia se trata de infección nosocomial? Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Historia clínica:

Días de evolución de síntomas previo al hemocultivo positivo \_\_\_\_\_

Fiebre	Si (1) _____	No (2) _____
Fatiga	Si (1) _____	No (2) _____
Diaforesis	Si (1) _____	No (2) _____
Retracciones	Si (1) _____	No (2) _____
Quejido	Si (1) _____	No (2) _____
Dificultad respiratoria	Si (1) _____	No (2) _____
Dolor torácico	Si (1) _____	No (2) _____
Hiporexia	Si (1) _____	No (2) _____
Dolor abdominal	Si (1) _____	No (2) _____
Cefalea	Si (1) _____	No (2) _____
Diarrea	Si (1) _____	No (2) _____
Vómito	Si (1) _____	No (2) _____
Otros	_____	

Examen Físico: el día de HC (+)

Temperatura	_____	No se anota _____
Sat O <sub>2</sub> (%)	_____	No se anota _____
FC	_____	No se anota _____
FR	_____	No se anota _____
PA	_____	No se anota _____

Fiebre	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Vómitos	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Taquicardia	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Taquipnea	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Hipotensión arterial	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Diarrea	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____

Soplo cardiaco	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Apariencia tóxica	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Shock	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Alteración del SNC	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Rash petequeial o purpúrico	Si (1) _____	No (2) _____	No se anota (3) _____
Otros	_____		

Diagnóstico de Ingreso:

Shock séptico	Si (1) _____	No (2) _____
Bacteremia	Si (1) _____	No (2) _____
Enfermedad Respiratoria	Si (1) _____	No (2) _____
Meningitis/Encefalitis	Si (1) _____	No (2) _____
Gastroenteritis	Si (1) _____	No (2) _____

Enfermedad cardiovascular Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
 Enfermedad ORL Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
 Otros: Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

Laboratorios

Al momento de la bacteremia (día de hemocultivo positivo)

Hb \_\_\_\_\_ PK's \_\_\_\_\_ Leucocitos mm<sup>3</sup> \_\_\_\_\_  
 % Neutrófilos \_\_\_\_\_ % Linfocitos \_\_\_\_\_ % Monocitos \_\_\_\_\_ % Bandas \_\_\_\_\_  
 Granulación tóxica \_\_\_\_\_

Pk's a las 48 hrs de ATB efectivos \_\_\_\_\_  
 Pk's >96 hrs tratamiento efectivo \_\_\_\_\_

Inmunológico (Día del hemocultivo positivo)

PCT Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
 CRP Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

**1) Hemocultivos:**

I muestra Central: Positivo (1) \_\_\_\_\_ Negativo (2) \_\_\_\_\_ NSR (3) \_\_\_\_\_  
 I muestra Periférico: Positivo (1) \_\_\_\_\_ Negativo (2) \_\_\_\_\_ NSR (3) \_\_\_\_\_  
 II muestra Central: Positivo (1) \_\_\_\_\_ Negativo (2) \_\_\_\_\_ NSR (3) \_\_\_\_\_  
 II muestra Periférico: Positivo (1) \_\_\_\_\_ Negativo (2) \_\_\_\_\_ NSR (3) \_\_\_\_\_  
 Días de hemocultivos positivos (#) \_\_\_\_\_  
 I hemocultivo negativo fecha (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_  
 Se retiro el CVC? Si (1) \_\_\_\_\_ No(2) \_\_\_\_\_ NSR(3) \_\_\_\_\_

Después de hemocultivo positivo cuantos días pasaron antes de suspender el CVC? \_

**Bacteria aislada:**

*Escherichia coli* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Klebsiella pneumoniae* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Morganella morganii* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Enterobacter cloacae* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Proteus mirabilis* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Serratia marcescens* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Enterobacter aerogenes* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
*Citrobacter freundii* Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_  
 Otra bacteria: Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_

## **PSA**

Penicilina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Ampicilina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Cefotaxime CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Ceftazidime CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Ciprofloxacina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Levofloxacina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Gentamicina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Amikacina CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Meropenem: CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Imipenem: CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)  
Otros: CMI: Sensible (1) Intermedio (2) Resistente (3) NSR (4)

BLEA positiva Si (1) No (2) NSR (3)  
AmpC positiva Si (1) No (2) NSR (3)  
Carbapenemasa positiva Si (1) No (2) NSR (3)

## **Tratamiento Administrado (HNN ú Hospital de Referencia)**

### **1) Antibióticos iniciales**

Penicilina: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ampicilina: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Cefotaxime: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ceftazidime: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ciprofloxacina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Levofloxacina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Gentamicina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Amikacina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Meropenem Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Imipenem Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Otros: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:

Dosis:

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_

### **2) Antibióticos definitivos ( posterior a la obtención de la PSA)**

Penicilina: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ampicilina: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Cefotaxime: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ceftazidime: Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Ciprofloxacina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:  
Levofloxacina Si (1) No (2) NSR (3) # Días:

Gentamicina	Si (1) _____	No (2) _____	NSR (3) _____	# Días: _____
Amikacina	Si (1) _____	No (2) _____	NSR (3) _____	# Días: _____
Meropenem	Si (1) _____	No (2) _____	NSR (3) _____	# Días: _____
Imipenem	Si (1) _____	No (2) _____	NSR (3) _____	# Días: _____
Otros:	Si (1) _____	No (2) _____	NSR (3) _____	# Días: _____

Dosis:

1. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_

Requirió estancia en UCI: Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ # Días: \_\_\_\_\_

Requirió Intubación TET: Si (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ # Días: \_\_\_\_\_

### **Complicaciones**

PCR	Si (1) _____	No (2) _____
Shock séptico	Si (1) _____	No (2) _____
Muerte	Si (1) _____	No (2) _____

*Otras* \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador:

Código:

Fecha de recolección datos:

### **Nomenclatura**

CVC: Catéter venoso central

SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

FC: Frecuencia cardiaca

FR: frecuencia respiratoria

PA: Presión arterial

SNC: Sistema nervioso central

ORL: Otorrinolaringología

Hb: Hemoglobina

Pk's: Plaquetas

ATB: Antibiótico

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

TET: Tubo endotraqueal

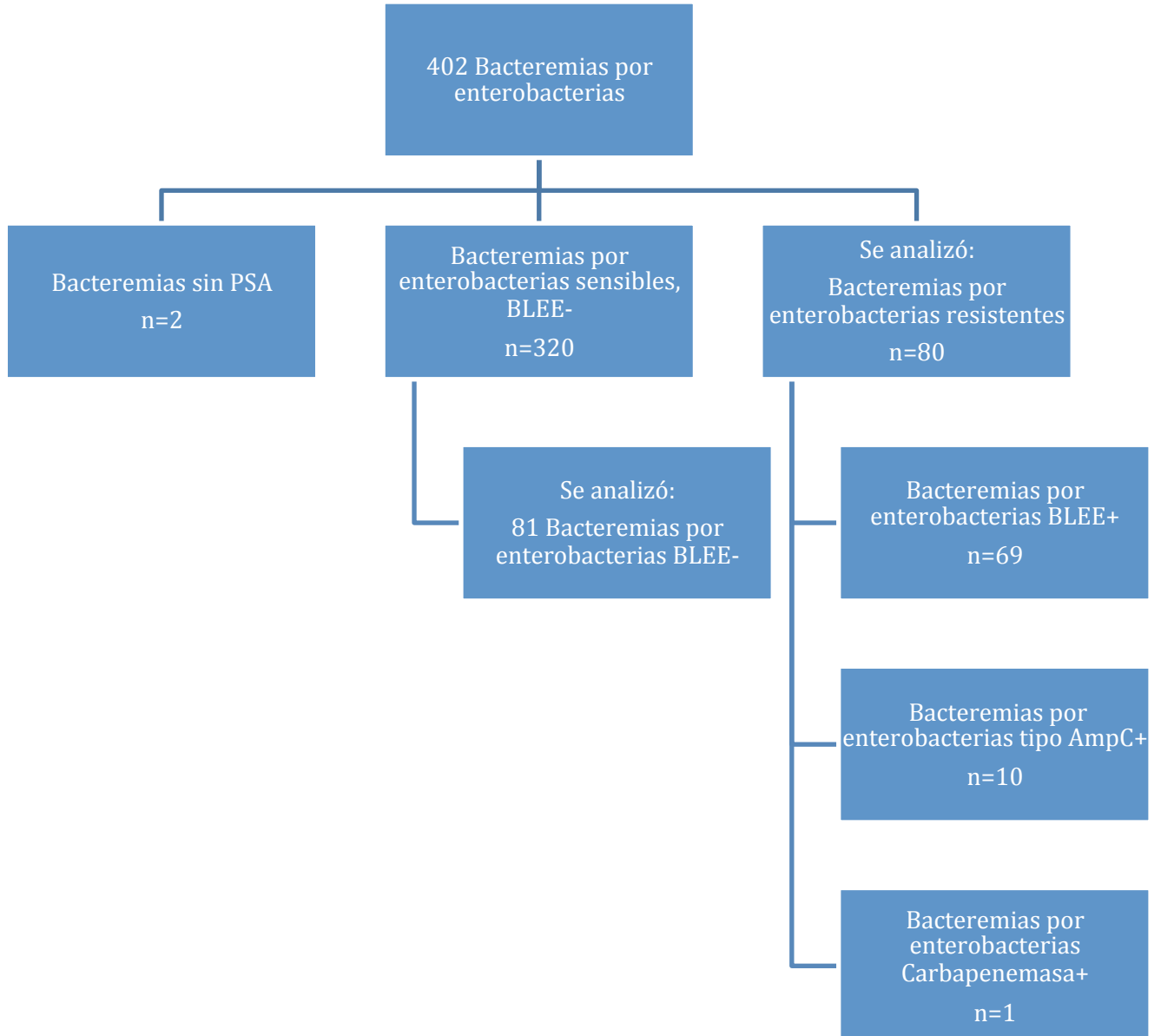
PCR: Paro cardiorrespiratorio

CRP: Proteína C reactiva

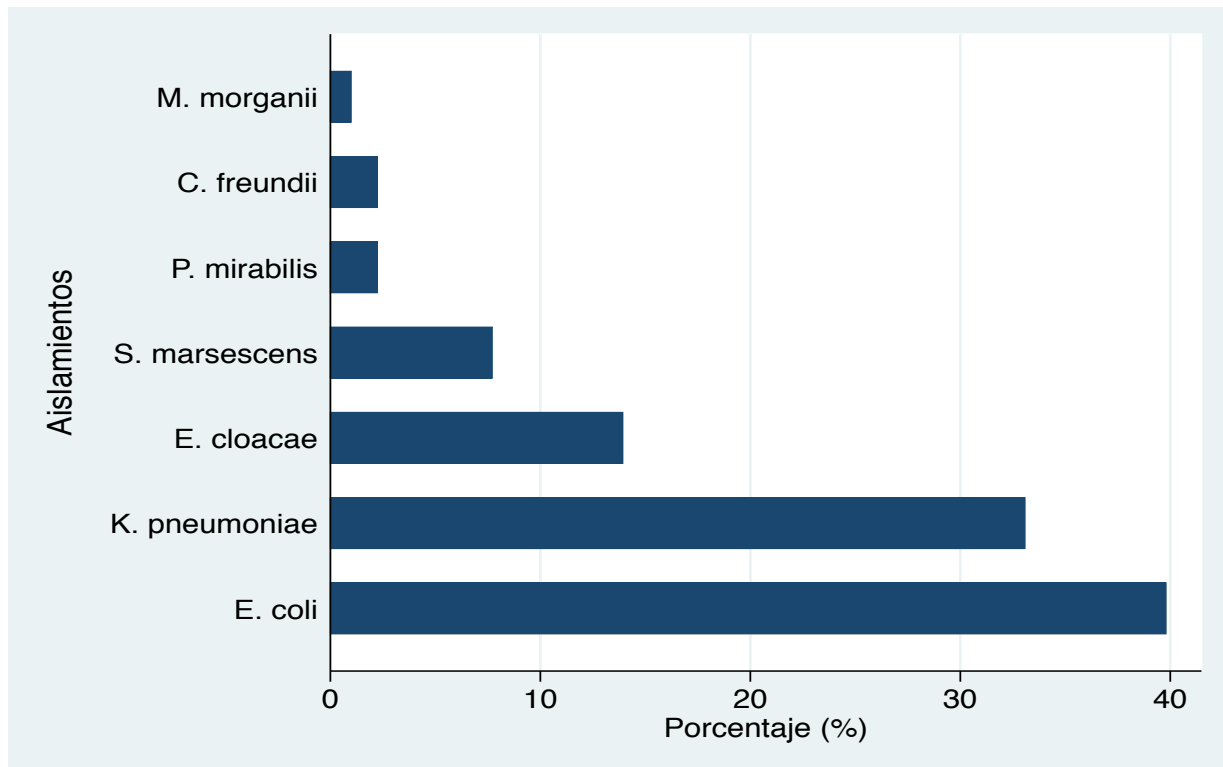
## **FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS**



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de casos para el estudio: “Prevalencia de las bacteremias por enterobacterias y su patrón de resistencia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 1ero de Diciembre del 2013 al 30 de Noviembre del 2017.”



**Gráfico 1:** Distribución por germen de los 402 aislamientos de los hemocultivos positivos por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera", entre diciembre del 2013 y noviembre del 2017.



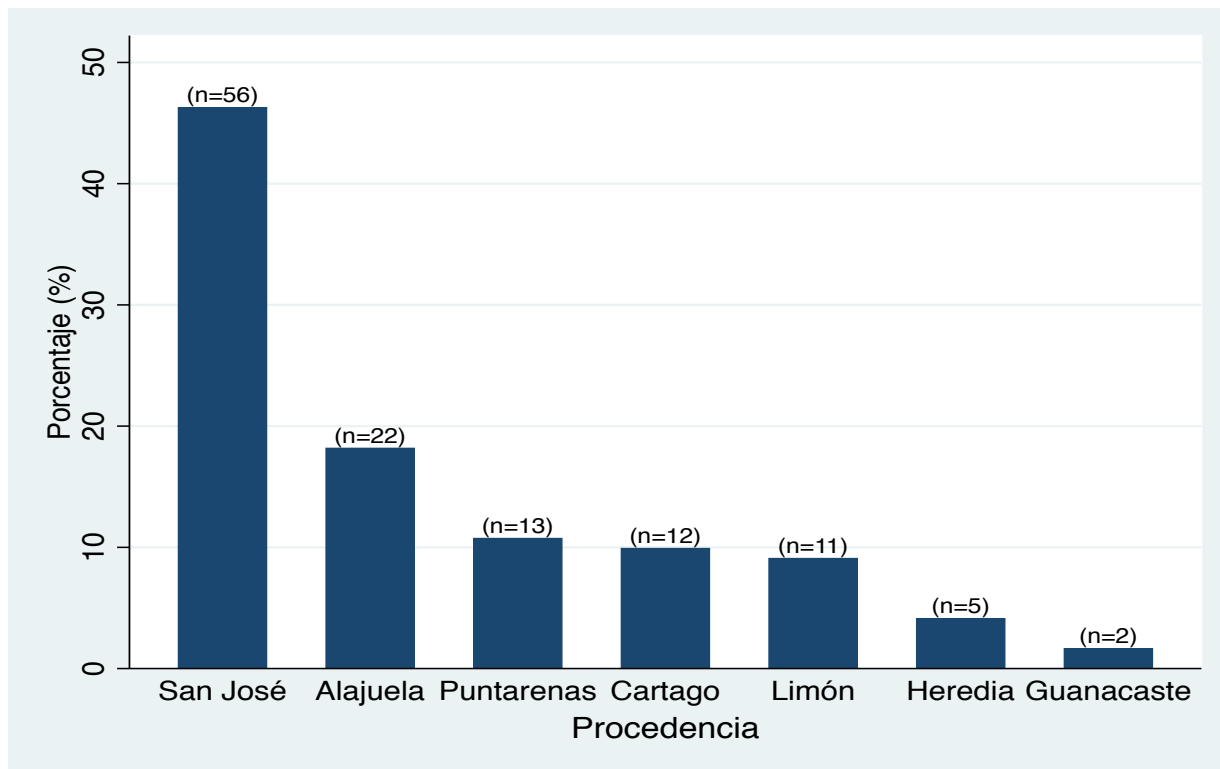
**Tabla 1:** Aislamientos de los 161 episodios de bacteremia por enterobacterias Gram negativas revisados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre del 2013 y noviembre del 2017.

Gérmenes	Aislamientos n(%)	BLEE n(%)	AmpC n(%)	Carbapenemasa n(%)
<i>Escherichia coli</i>	65 (40.3)	29 (42.0)	4 (40.0)	1 (0.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	59 (36.6)	34 (49.2)	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	29 (18.0)	5 (7.2)	5 (50.0)	0
<i>Serratia marcescens</i>	5 (3.1)	1 (1.4)	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3 (1.8)	0	1 (10.0)	0
<b>Total</b>	161 (100.0)	69 (42.8)	10 (6.2)	1 (0.6)

**Tabla 2:** Demografía de los pacientes hospitalizados que presentaron bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre del 2013 y noviembre del 2017.

<b>Variable</b>	<b>Total de Pacientes</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo Masculino</b>	121	67 (55.4)
<b>Edad (Media)</b>	121	2.4 años (95% IC 1.6-3.1 años)
<b>Días de estancia (Media)</b>	121	63 d (95% IC 45-82 días)
<b>Traslado Hospitalario</b>	121	41 (33.9)

**Gráfico 2:** Distribución por provincia de los 121 pacientes hospitalizados con bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre del 2013 y noviembre del 2017.



**Tabla 3:** Antecedentes personales patológicos más frecuentes de los pacientes que presentaron bacteremias por enterobacterias Gram negativas, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre del 2013 y noviembre del 2017.

<b>Antecedente</b>	<b>Pacientes (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Cardiopatía</b>	11	13.5
<b>Falla intestinal</b>	10	12.3
<b>Leucemia</b>	9	11.1
<b>Malformación intestinal (atresia esofágica, duodenal, yeyunal, ileal y gastrosquisis)</b>	6	7.4
<b>Tumor sólido</b>	5	6.2
<b>Encefalopatía crónica no progresiva</b>	5	6.2
<b>Trasplante renal</b>	3	3.7
<b>Trasplante de médula ósea</b>	3	3.7
<b>Fibrosis quística</b>	2	2.5
<b>Otras comorbilidades</b>	27	33.3
<b>Total</b>	81	100

**Tabla 4:** Factores de riesgo para desarrollo de bacteremias por enterobacterias Gram negativas, aisladas en los 161 casos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.

<b>Factor Riesgo</b>	<b>Número (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Antibióticos previos</b>	99	61.4
<b>CVC</b>	97	60.2
<b>Cirugía reciente</b>	60	37.2
<b>Nutrición parenteral</b>	59	36.6
<b>Hospitalización reciente</b>	53	32.9
<b>Prematuridad</b>	45	27.9

**Tabla 5.** Gravedad del cuadro clínico de las 161 episodios de bacteremia por enterobacterias Gram negativas, documentadas en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.

<b>Indicador severidad</b>	<b>Total episodios (n)</b>	<b>Número (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Estancia UCI</b>	161	51	31.6
<b>VMA</b>	161	37	22.9
<b>Shock séptico</b>	161	31	19.3
<b>PCR</b>	161	11	6.8
<b>Muerte por sepsis</b>	161	5	3.1
<b>Muerte por episodios</b>	161	15	9.3
<b>Muerte real (pacientes)</b>	121	12	9.9



**Tabla 6.** Análisis comparativo de los factores de riesgo para bacteremia por enterobacterias BLEE positivas y BLEE negativas, en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera", diciembre 2013 a noviembre 2017

Variable, n(%)	BLEE+	BLEE-	OR	95% IC	Valor P
<b>Demografía</b>					
Masculino	36 (52.1)	48 (59.2)	0.7	0.3-1.7	0.4
Edad (media/años)	3.3	1.5			0.0002
Neonato	6 (8.6)	19 (23.4)	3.2	1.1-10.4	0.01
Prematuridad	16 (23.2)	26 (32.1)	0.6	0.2-1.4	0.2
<b>Antecedentes</b>					
Hospitalización reciente	30 (43.5)	21 (25.9)	2.2	1.0-4.6	0.02
Cirugía reciente	28 (40.6)	27 (33.3)	1.3	0.6-2.8	0.3
Antibióticos previos	57 (82.6)	34 (42.0)	6.5	2.9-15.3	0.0001
<b>Infección nosocomial</b>	54 (78.2)	44 (54.3)	3.0	1.4-6.7	0.002
<b>Invasiones</b>					
Catéter central	47 (68.1)	42 (51.8)	2.0	0.9-4.0	0.04
Ventilación mecánica	10 (14.5)	8 (9.9)	1.5	0.5-4.8	0.3

**Tabla 7.** Mortalidad general de los pacientes con bacteremias por enterobacterias Gram negativas en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, entre diciembre 2013 y noviembre 2017.

<b>Antecedente</b>	<b>Edad (m)</b>	<b>Germen</b>	<b>Patrón resistencia</b>	<b>Causa de muerte</b>
<b>Cardiopatía / dismorfismos múltiples</b>	5	<i>K. pneumoniae</i>	BLEE +	Cardiopatía
<b>Cardiopatía / dismorfismos múltiples</b>	1	<i>K. pneumoniae</i>	BLEE +	Cardiopatía
<b>Cardiopatía / dismorfismos múltiples</b>	2	<i>E. cloacae</i>	AmpC	Arritmia cardiaca
<b>Cardiopatía / Trisomía 21</b>	0	<i>K. pneumoniae</i>	BLEE +	Insuficiencia cardiaca
<b>Encefalopatía crónica no progresiva</b>	171	<i>E. coli</i>	BLEE +	Shock séptico (bacteremia)
<b>Trasplante Renal</b>	182	<i>E. coli</i>	BLEE +	Rechazo agudo / Bronconeumonía
<b>Falla intestinal (Síndrome de Intestino corto)</b>	23	<i>E. coli</i>	BLEE +	Hemopericardio Laceración v subclavia
<b>Ictiosis y agenesia de Timo</b>	1	<i>K. pneumoniae</i>	BLEE +	Shock séptico (bacteremia)
<b>Prematuridad</b>	1	<i>E. cloacae</i>	AmpC	Shock séptico (bacteremia)
<b>Infecciones vías respiratorias a repetición</b>	4	<i>E. coli</i>	BLEE neg	Shock séptico (bacteremia)
<b>Inmunodeficiencia primaria</b>	22	<i>E. coli</i>	BLEE +	Shock séptico (bacteremia)
<b>Hepatopatía crónica evolucionada</b>	145	<i>K. pneumoniae</i>	BLEE +	Insuficiencia hepática

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1439-48.
2. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0171216.
3. Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz AB, Basaranoglu ST, Sancak B, Karahan S, et al. Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(4):359-64.
4. Salud OMD. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. OMS. 2016.
5. De Kraker ME SA, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLOS Medicine*. 2016;13(11): e1002184.
6. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R, Program CDCEP. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(4):320-8.
7. Tafur JDT, J A; Villegas, M V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008;Vol. 12, No 3(Setiembre):217-26.

8. Fica A. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(3):432-44.
9. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S41-9.
10. Logan LK, Meltzer LA, McAuley JB, Hayden MK, Beck T, Braykov NP, et al. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Children: A Two-Center Case-Case-Control Study of Risk Factors and Outcomes in Chicago, Illinois. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(4):312-9.
11. Pannaraj PS, Bard JD, Cerini C, Weissman SJ. Pediatric Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a High-prevalence Region in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(1):11-6.
12. Qin X, Zerr DM, Weissman SJ, Englund JA, Denno DM, Klein EJ, et al. Prevalence and mechanisms of broad-spectrum beta-lactam resistance in Enterobacteriaceae: a children's hospital experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):3909-14.
13. Berkowitz NM, Spaeder MC, DeBiasi RL, Campos J, Singh N. Empiric Monotherapy Versus Combination Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(11):1203-6.
14. Tamar F, Barlam TF CS, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *CID* 2016;62.
15. Willemsen I, Oome S, Verhulst C, Pettersson A, Verduin K, Kluytmans J. Trends in Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae and ESBL Genes in a

Dutch Teaching Hospital, Measured in 5 Yearly Point Prevalence Surveys (2010-2014). PLoS One. 2015;10(11):e0141765.

16. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-resistant, Gram-negative Bloodstream Infections in a European Tertiary Pediatric Hospital During a 12-month Period. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33(9):929-32.

17. Sevgen Tanır Basaranoglu<sup>[OB];[OB]</sup> YO, Kubra Aykac, Eda Karadag Oncel, Asiye Bıçakçigil, Banu Sancak, Ali Bulent Cengiz, Ates Kara and Mehmet Ceyhan. A comparison of blood stream infections with extended spectrum beta-lactamase- producing and non-producing Klebsiella pneumoniae in pediatric patients. Italian Journal of Pediatrics. 2017.

18. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016;35(5):507-10.

19. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of Empiric Antibiotic Use on Development of Infections caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2008;27(4):314-8.

20. Ndir A, Diop A, Faye PM, Cisse MF, Ndoeye B, Astagneau P. Epidemiology and Burden of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in a Pediatric Hospital in Senegal. PLoS One. 2016;11(2):e0143729.

21. Graham PLI, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk Factors for Late Onset Gram-Negative Sepsis in Low Birth Weight Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2006;25(2):113-7.

22. Haeusler GML, I. Question 2: What are the risk factors for antibiotic resistant Gram-negative bacteraemia in children with cancer? *Arch Dis Child*. 2015;Vol 100(September ):895-8.
23. Cheong HS, Ko KS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. Clinical significance of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae blood isolates with inducible AmpC beta-lactamase. *Microb Drug Resist*. 2012;18(4):446-52.
24. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):723-6.
25. Sigalet D BD, Brindle M et al. . Elements of successful intestinal rehabilitation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46:150-6.
26. Malik BA XYea. Diagnosis and pharmacological management of small intestinal bacterial overgrowth in children with intestinal failure. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(1).
27. Lawinsky M MK, et al. The Efficacy of Alcohol-Antibiotic Lock Therapy for Treatment of Catheter Related Bloodstream Infections in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *De Gruyter*. 2014;86,12 563-568.
28. Cole CR FJ, Schmotzer B et al. The Rate of Bloodstream Infection Is High in Infants with Short Bowel Syndrome: Relationship with Small Bowel Bacterial Overgrowth, Enteral Feeding, and Inflammatory and Immune Responses. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(6).
29. Melville L PS. Impact of a central venous line care bundle on rates of central line associated blood stream infection (CLABSI) in hospitalised children. *Journal of Infection Prevention*. 2014;VOL. 15(NO. 4).

30. al. HMe. Cepas productoras de beta lactamasa de efecto expandido en el Hospital Nacional de Niños Revista médica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera. 2002;V. 37(1-2):p. 19-27.
31. Harris PNA, Pezzani MD, Gutierrez-Gutierrez B, Viale P, Hsueh PR, Ruiz-Garbajosa P, et al. Geographical variation in therapy for bloodstream infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a post-hoc analysis of the INCREMENT study. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(5):664-72.
32. O'Grady NP AM, Burns LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. CDC. 2011.