

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA-LEON
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**



Tesis para optar al título de especialista en Pediatría

“Prevalencia de infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos diagnosticadas en el departamento de Pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León en el periodo 2019-2021”.

Autor:

**Dra. Ana Edelma Cantón Herrera
Residente de Pediatría**

Tutor:

**Dra. Ana Estela Berríos Guerrero
Médico y Cirujano
Especialista en Pediatría**

Asesor:

**Dr. Javier Zamora Carrión
Médico y cirujano
Msc en Salud Pública y Epidemiología**

Febrero, 2022

“A La Libertad por la Universidad”

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de las infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos diagnosticadas en el servicio de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León en el periodo 2019-2021

Diseño metodológico: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, se estudiaron a 72 pacientes pediátricos, se analizó en el programa SPSS versión 25, se muestran los resultados en tablas y gráficos de barra y pastel.

Resultados: las características sociodemográficas predominantes fueron el grupo etario de 0 a 28 días (79.1%), el sexo masculino (54.2%), la procedencia rural (52.8%) y la escolaridad del tutor de secundaria (48.6%). El año que se observó con más casos fue el 2020 con el 44.4%. La morbilidad más frecuente en los pacientes fue la prematuridad con un 40.3%, y la combinación terapéutica más frecuente utilizada fue la ampicilina más amikacina con un 8.3%. La prevalencia de las enterobacterias resistentes productores de carbapenamasa fue del 41.7%. La enterobacteria que predominó fue la *Serratia marcescens* en un 40.3%, la mortalidad de dicha bacteria fue del 25%. La resistencia bacteriana predominó en la *Serratia marcescens* en la mayoría de los antibióticos incluyendo los Carbapenems

Conclusión: los resultados reflejan que están predominando nuevas bacterias con resistencia, es necesario continuamente realizar estudios de comportamiento y de resistencia, se deben de evaluar las normas de higiene y seguridad en el manejo del paciente pediátrico.

Palabras clave: resistencia, enterobacterias, carbapenamasa.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
OBJETIVOS.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
DISEÑO METODOLÓGICO.....	22
RESULTADOS.....	27
DISCUSION DE RESULTADOS.....	35
CONCLUSIONES.....	39
RECOMENDACIONES.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ANEXOS.....	47

INTRODUCCIÓN

La familia *Enterobacteriaceae* es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos Gram negativos con importancia clínica, las especies que se encuentran en ella son de las que más frecuentemente se identifican como causa de infecciones tanto comunitarias como asociadas a la atención en salud. (1) (2) Las infecciones por enterobacterias pueden incluir bacteriemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, endocarditis, infecciones intraabdominales, artritis séptica, osteomielitis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones oftálmicas; y suelen requerir hospitalización prolongada, múltiples y variados estudios de imagen y pruebas de laboratorio, diversos procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos y agentes antimicrobianos potentes y costosos. (3) (4)

Al igual que en otras bacterias Gram negativas, en esta familia de bacterias emergen constantemente cepas resistentes a distintos antibióticos que causan problema, sobre todo con afecciones debidas a infecciones adquiridas dentro de la unidad de salud; dicha resistencia se debe a la adquisición de plásmidos que le confieren dicha característica, o ser una resistencia intrínseca, y varía notablemente, de tal forma que la misma especie puede presentar patrones de resistencia diferentes de una institución a otra, e incluso de una sala a otra; también hay diferencia en los patrones de resistencias de las cepas aisladas en infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad (2) (5)

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, los carbapenémicos forman parte de los antibióticos con espectro más amplio, siendo efectivos contra bacterias Gram positivas, Gram negativas, aerobias y anaerobias; por lo cual, su uso se ha restringido en gran parte, para el tratamiento de enfermedades causadas por gérmenes nosocomiales y/o multirresistentes. (6)

La producción de β -lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a los β -lactámicos. Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos

biológicamente inactivos. (7) Con el nuevo siglo se registró la propagación alarmante de un nuevo conjunto de β -lactamasas del grupo 2 compuestas de carbapenemasa, incluyendo la enzima etiquetada como Klebsiella pneumoniae carbapenemasa y β -lactamasas OXA de generación avanzada que pueden hidrolizar Carbapenémicos. Desde entonces ha opacado la eficacia de la clase de antibióticos que se había convertido en la terapia de elección para los organismos de alta resistencia previamente encontrados que expresaban β -lactamasas de tipo Amp C y Betalactamasas de espectro extendido. (8) (9) (10)

La prevalencia en infecciones por EPC varía alrededor del mundo, entre 0.16% y 2%, con incrementos alarmantes en las últimas décadas, lo cual amenaza la salud pública, al reducir las alternativas terapéuticas disponibles para enfrentar las infecciones en pacientes pediátricos, sobre todo cuando se encuentran en condiciones críticas. (11) (12)

Con el presente estudio se pretende determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas reportadas en la sala de pediatría del Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León en el periodo 2019-2021.

ANTECEDENTES

Los carbapenémicos fueron desarrollados en 1976 por Alberts-Shonberg y colaboradores, y su uso terapéutico inició en 1985 con la introducción del imipenem-cilastatina en el comercio. (6) (13) Fue a partir de 1996 que se empezó a reportar cepas de *Klebsiella Pneumoniae* resistentes a esta familia de antibióticos, (14) con distribución de esta propiedad a múltiples especies de la familia *Enterobacteriaceae*, documentadas en diferentes estudios a nivel mundial.

La prevalencia en infecciones por EPC varía alrededor del mundo, entre 0.16% y 2% (11) (12) (15) (16) (17), pero este valor se incrementa cuando se estudian pacientes en condiciones críticas o que se ingresan a cuidados intensivos, hasta un 8% (18) (19) (20) (21) (22). Esta resistencia particular se llega a reportar hasta en una tercera parte de las enterobacterias aisladas en el continente africano. (15) (23)

Respecto al tipo de bacteria aislada, en la mayoría de los estudios, *K. Peumonia* es el encontrado con mayor frecuencia, representando un total del 35% de los EPC, seguido de *E. Coli*, y *E. Cloacae*. (11) (16) (17) (20) (21) (22) (24) (25) (26) (27) (28). En una tercera parte de los casos, los aislamientos se presentan en pacientes clínicamente sanos, por lo cual se consideran colonizados. (26) (28). Del porcentaje clínicamente enfermo, más del 50% se manifiestan como bacteriemias, que, en su gran mayoría, cumplen criterios para infecciones asociadas a la atención en salud. (12) (20) (21) (29).

Con frecuencia, estas infecciones se manifiestan predominantemente en pacientes masculinos, con una edad media de 4 años, siendo la mayoría de estos menores de un año, e ingresados en la sala de cuidados intensivos (11) (20) (22) (23) (30) (31). En los pacientes colonizados se reporta una estancia intrahospitalaria media de 4 días (17) (32), mientras que, en los pacientes clínicamente enfermos, dicha estancia se prolongó a 35 días. En este último grupo, además, se reporta una mortalidad asociada a la infección de un 30% a 60%. (12) (27) (30) (33) (34) (35)

Hasta el momento, los factores encontrados con mayor frecuencia, en los pacientes con aislamiento de EPC en los estudios revisados son: colocación de catéter venoso central en un 95%, uso reciente de antibióticos en un 90%, hospitalización previa en un 80%, Ventilación mecánica en un 61%, enfermedad oncológica de base en un 60%, e inmunodeficiencia en 305 de los casos. (20) (23) (28) (30) (31) (33) (35)

Los sistemas enzimáticos encontrados en las EPC varían según el área de estudio, pero en general se reporta mayor frecuencia KPC, desde un 7 a un 50% de los casos, seguidos por MLB, NDM y OXA-48, representando cada uno de ellos menos del 50%. (16) (18) (24) (25) (26) (30) Y respecto a la sensibilidad de estos gérmenes, en Estados Unidos se reporta 100% de sensibilidad a Colistín y Tigeciclina, mientras que en Europa y Asia, la sensibilidad a estos últimos varía del 75 al 90%, pero además reportan sensibilidad a aminoglucósidos del 65 al 75%. (28) (35) (34)

En Nicaragua muy pocos estudios se han realizado en esta temática, aquí algunos:

En León se realizó en 2010 un estudio descriptivo de corte transversal el objetivo de investigar la frecuencia de los genes de resistencia *bla*TEM, *bla*SHV y *bla*CTX-M en enterobacterias aisladas a partir de urocultivos de pacientes ambulatorios, en los municipios de León y Juigalpa entre Enero-Julio 2010. Se aislaron 110 enterobacterias de urocultivos. No se identificó ningún aislado productor de carbapenemasa. (36) Sin embargo, un estudio realizado por Gutiérrez L y Herrera R en el año 2015 para optar al título de Licenciados en Bioanálisis Clínico, encontraron una carga bacteriana de bacterias BLEE y KPC en el agua residual del HEODRA, lo cual es un probable representante de lo que está ocurriendo en esta unidad de Salud.

En el Hospital Antonio Lenin Fonseca de Managua se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en el cual se llevó a cabo la identificación fenotípica de Enterobacterias productoras de carbapenemasa y genes que portan de β -lactamasa de Espectro Extendido (BLEE), en cepas aisladas de procesos infecciosos en los pacientes internos del hospital Antonio Lenin Fonseca, en los meses de Abril - Julio 2014. Se aislaron 13 cepas sospechosas de Carbapenemasas con halos ≤ 22 mm para Imipenem, *Klebsiella pneumoniae* se presentó con mayor frecuencia en 12

cepas, y *Escherichia coli* en una cepa. La sensibilidad antimicrobiana se determinó mediante el sistema VITEK 2 compact, donde se encontró que las 13 cepas son resistente a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos; cefalotina, cefotaxima, cefuroxima, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona y aztreonam, a las fluroquinolonas (ácido nalidixico, ciprofloxacino, levofloxacino y norfloxacino), a los carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), a trimetropima/ sulfametoxazol; a 12 son resistentes a los aminoglucósidos amikacina y 13 a gentamicina, y 9 a nitrofurantoina. Las 13 mostraron sensibilidad a tigeciclina. Se buscó enzimas de tipo Metallo- β -lactamasas, por medio del test de sinergia con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), dando un resultado positivo al 100% de los aislamientos. (37)

JUSTIFICACIÓN

La base científico-clínica que motiva el presente estudio es el hecho que la mayoría de las Enterobacterias resistentes a Carbapenémicos son resistentes a otras clases de medicamentos. Los antibióticos que usualmente presentan la susceptibilidad más confiable *in vitro* son polimixinas, aminoglucósidos y tigeciclina. Sin embargo, estas opciones están limitadas tanto por la falta de eficacia *in vivo* como por la preocupación de su toxicidad. Nuevos antibióticos con actividad contra este tipo de bacterias desafortunadamente se encuentran actualmente en varias etapas de desarrollo y no están disponibles.

Otro avance importante en el campo de las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos es la necesidad de disponibilidad de diagnósticos confiables y relativamente rápidos, con el objetivo de conocer la magnitud con la que este problema de salud pública está afectando a los usuarios de cualquiera unidad de salud como en el caso del departamento de Pediatría. Esto permitirá realizar acciones encaminadas a la resolución de este: al determinar en qué sala están presentes, y las características clínicas y epidemiológicas de los mismos, se podrán tomar medidas que prevengan la adquisición o transmisión, reduciendo de esta forma la carga de infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos.

Así, este estudio está específicamente diseñado para proveer información que pueda ayudar con el diagnóstico, y describir, con base en los datos observados, las infecciones por Enterobacterias resistentes a Carbapenémicos en pacientes pediátricos hospitalizados. Adicionalmente, al conocer el perfil de resistencia antibiótica de estas bacterias, facilitará a la unidad la implementación de esquemas de tratamientos que puedan resolver satisfactoriamente las infecciones por estos, mejorando el pronóstico para el paciente.

Debido a que la unidad podrá tratar de forma más acertada las infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, se espera que se reduzcan los días de estancia intrahospitalaria de pacientes infectados por estas, lo cual reducirá los

costos para la institución y por ende para el estado. Además, como se espera que los pacientes permanezcan menos días ingresados en la unidad, sus tutores podrán integrarse de forma más temprana a sus unidades laborales, volviendo a formar parte de la población económicamente activa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es prevalencia de las infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos diagnosticadas en el servicio de Pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León en el periodo 2019-2021?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de las infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos diagnosticadas en el servicio de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León en el periodo 2019-2021.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por Enterobacterias resistente a los carbapenémicos.
2. Estimar la prevalencia de las infecciones causadas por Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos diagnosticadas en el departamento de Pediatría.
3. Identificar al agente microbiológico causante de estas infecciones y la presencia de carbapenamasa.
4. Analizar la situación clínica del paciente en estudio portador de enterobacteria en el servicio de Pediatría.
5. Determinar el patrón de resistencia antimicrobiana en las muestras de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

Enterobacterias

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos con importancia clínica. Se han descrito 40 géneros con más de 150 especies. Estos géneros se han clasificado según sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica e hibridación y secuenciación de los ácidos nucleicos. A pesar de la complejidad de esta familia, menos de 20 especies son las responsables de más del 95% de las infecciones. (1) (2) Pertenecen al dominio Bacteria, filo Proteobacteria, clase Gammaproteobacteria y orden Enterobacteriales y comprende los géneros y especies relevantes desde el punto de vista médico enumerados en la tabla 1. (38)

1. Fisiología y estructura

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son microorganismos con forma de bastón, por lo general de 1-3 μm de largo y 0,5 μm de diámetro. Son comunes los apéndices de superficie, incluidos pili y flagelos, y pueden ser numerosos. Su citoplasma no tiene orgánulos encerrados en una membrana, como los de las células eucariotas. Por tanto, no hay núcleo, y el genoma, que suele estar formado por un cromosoma circular único y puede englobar múltiples plásmidos de distintos tamaños, se halla disperso en el interior del citoplasma. Asimismo, no existe retículo endoplásmico, de ahí que los ribosomas no se asocien a membrana, y la respiración tiene lugar en la membrana citoplásmica, más que en las mitocondrias. Como microorganismos gramnegativos, las enterobacterias tienen tanto membrana fosfolipídica interna como externa, que encierra un espacio periplásmico contenedor de la pared celular de peptidoglucano (Fig. 1). (38)

Comparten un antígeno común (antígeno común enterobacteriano), pueden ser inmóviles o móviles con flagelos peritricos, y no forman esporas. Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobios facultativos) en varios medios no selectivos (ej., agar sangre) y selectivos (ej., agar McConkey),

Género	Especie
Citrobacter	freundii koseri amalonaticus
Edwardsiella	tarda
Enterobacter	cloacae aerogenes sakasakii
Escherichia	coli albertii
Hafnia	alvei
Klebsiella	pneumoniae oxytoca granulomatis
Morganella	morganii
Pantoea (anteriormente Enterobacter)	Agglomerans
Plesiomonas	shigelloides
Proteus	mirabilis
Salmonella	enterica
Serratia	Marcescens
Shigella (pertenece a las especies E. coli)	dysenterii flexneri sonnei boydii
Yersinia	pestis enterocolitica pseudotuberculosis

Tabla no. 1: Géneros y especies de la familia Enterobacteriaceae con importancia médica. Mandell Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas 7 ed.

La familia Enterobacteriaceae tiene unos requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, reducen los nitratos y son catalasa-positivos y **oxidasa-negativos**. La ausencia de actividad de citocromo oxidasa es una característica importante, debido a que se puede determinar rápidamente mediante una sencilla prueba, y se utiliza para diferenciar a las enterobacterias de otros bacilos gramnegativos fermentadores y no fermentadores. Tan sólo existen algunas excepciones a esta regla (p. ej., *Plesiomonas shigelloides* es una especie oxidasa-positiva; *Klebsiella granulomatis* no se puede cultivar en medios convencionales).

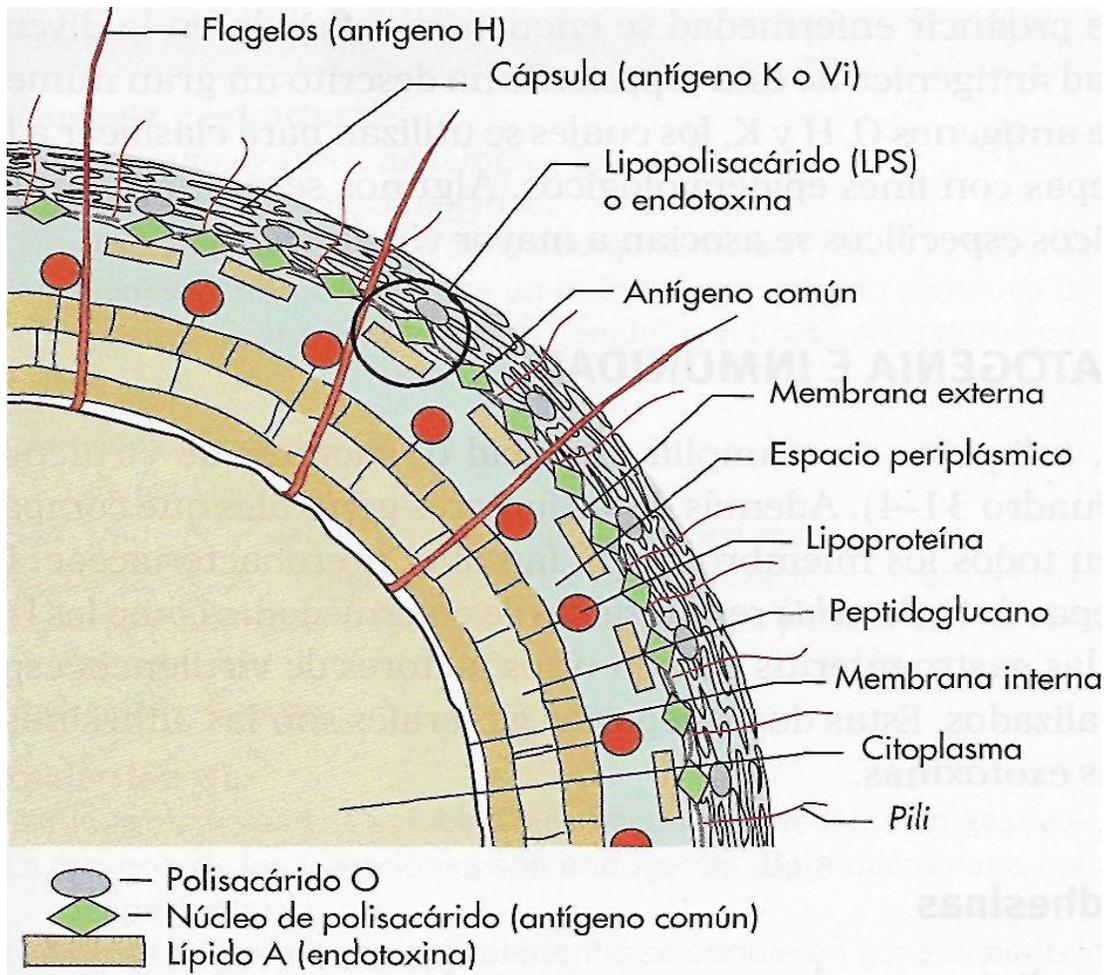


Fig. no. 1: Estructura antigénica de las enterobacterias. Fuente: Microbiología médica de Murray 5° ed.

2. Patogenia e inmunidad

La capacidad de los miembros de la familia Enterobacteriaceae para causar enfermedades es muy variable; engloba flora comensal, raras veces perjudicial, patógenos oportunistas susceptibles de ocasionar una morbilidad y una mortalidad considerables en huéspedes comprometidos y patógenos potentes capaces de provocar enfermedades en personas en perfecto estado de salud. Se han identificado numerosos factores de virulencia en los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Algunos son comunes a todos los géneros, mientras que otros son específicos de las cepas virulentas. (2) (38)

Endotoxina

La endotoxina es un factor de virulencia que comparten las bacterias gramnegativas aerobias y algunas anaerobias. La actividad de esta endotoxina depende del componente lípido A del lipopolisacárido que se libera durante la lisis celular. Muchas de las manifestaciones sistémicas de las infecciones por bacterias gramnegativas se inician por la endotoxina, entre ellas las siguientes: activación del complemento, liberación de citocinas, leucocitosis, trombopenia, coagulación intravascular diseminada, fiebre, disminución de la circulación periférica, shock y muerte. (1)

Cápsula

Las enterobacterias encapsuladas se protegen de la fagocitosis mediante los antígenos capsulares hidrofílicos, los cuales repelen la superficie hidrofóbica de la célula fagocítica. Estos antígenos interfieren en la unión de los anticuerpos a las bacterias y son poco inmunógenos o activadores del complemento. Sin embargo, el papel protector de la cápsula se reduce cuando el paciente desarrolla anticuerpos anticapsulares específicos. (2)

Adhesinas

Parte del dogma aceptado de la patogenia microbiana mantiene que la adherencia inicial del patógeno a las células huésped es un requisito previo absoluto para la enfermedad. Además, la adherencia no es el resultado de «adhesividad» inespecífica, sino que más bien requiere adhesinas microbianas particulares que se unen de manera selectiva y con avidez a receptores afines sobre las superficies de los huéspedes con objeto de vencer la repulsión electrostática que resulta de la carga negativa presente tanto en las células huésped como en las microbianas. Los patógenos enterobacterianos pueden producir una variedad de adhesinas, incluidas fimbrias y proteínas de membrana externa. En algunos casos, los hidratos de carbono de la superficie también pueden tener propiedades adhesivas. Las bacterias pueden originar al mismo tiempo muchas adhesinas diferentes o producir varias adhesinas en secuencia como resultado de la variación de fase aleatoria o en respuesta a impulsos medioambientales. Las fimbrias de tipo 1 son ubicuas entre las Enterobacteriaceae. Estos orgánulos pertenecen a la familia de pili chaperona-acomodador y se componen de un bastón rígido formado por subunidades repetidas

de la proteína FimA. La adhesión a través de las fimbrias de tipo 1 está incrementada en condiciones de flujo, tal como puede ocurrir en el tracto urinario. También sirven como adhesinas una variedad de proteínas de membrana externa, entre las mejor caracterizadas de éstas está la familia de proteínas invasina-intimina, que se une a las integrinas β en la membrana de la célula huésped con una afinidad más de 100 veces superior a la de su ligando natural fibronectina. (38)

Variación de fase antigénica

La expresión del antígeno capsular K y del antígeno flagelar II están bajo control genético del microorganismo. Cada uno de estos antígenos se puede expresar alternativamente o bien no expresarse en absoluto (variación de fase), una característica que protege a las bacterias de la destrucción celular mediada por anticuerpos. (1)

Sistemas de secreción de tipo III

Varias bacterias distintas (p. ej., Yersinia, Salmonella, Shigella, Escherichia enteropatogena, Pseudomonas, Chlamydia) poseen un mismo sistema efector para traspasar sus factores de virulencia a las células eucariotas diana. Este sistema, conocido como sistema de secreción de tipo III, se compone de alrededor de 20 proteínas que facilitan la secreción de los factores de virulencia bacterianos. El sistema de secreción de tipo III se puede concebir como una jeringa molecular formada por unas 20 proteínas que facilitan la secreción de los factores bacterianos de virulencia cuando la bacteria entra en contacto con las células del organismo anfitrión. Aunque los factores de virulencia y sus efectos son diferentes en los distintos bacilos gramnegativos, el mecanismo general por el que se introducen los factores de virulencia es el mismo. La ausencia del sistema de secreción de tipo III comporta la pérdida de virulencia de las bacterias. (1)

Secuestro de factores de crecimiento

Los medios de cultivo enriquecidos aportan nutrientes a los microorganismos, pero las bacterias se tienen que comportar como carroñeras con los nutrientes en condiciones in vivo. El hierro es un importante factor de crecimiento para las bacterias, pero se encuentra unido a las proteínas hemo (p. ej., hemoglobina, mioglobina) o a las proteínas quelantes del hierro (p. ej., transferrina, lactoferrina).

Las bacterias contrarrestan esta unión con la producción de compuestos propios o sideróforos que compiten en la quelación del hierro (p. ej., enterobactina y aerobactina). El hierro se puede liberar, igualmente, desde las células del anfitrión como consecuencia de la acción de hemolisinas sintetizadas por las bacterias. (1)

Resistencia al efecto bactericida del suero

Mientras que muchas bacterias se pueden eliminar rápidamente de la sangre, los microorganismos virulentos que son capaces de producir infecciones sistémicas son con frecuencia resistentes a la acción bactericida del suero. Aunque la cápsula bacteriana puede proteger a los microorganismos de este efecto bactericida, otros factores evitan la unión de los componentes del complemento a las bacterias y su eliminación posterior mediada por el complemento. (1)

Resistencia antimicrobiana

Con la misma rapidez con la que se introducen nuevos antibióticos, los microorganismos desarrollan resistencias a estos. Esta resistencia puede estar codificada en plásmidos transferibles e intercambiarse entre especies, géneros e incluso familias de bacterias. (2)

Plásmidos

Los plásmidos, elementos de ADN extracromosómicos de replicación autónoma, no son factores de virulencia en sí mismos. Sin embargo, los genes codificados en plásmidos pueden desempeñar papeles principales en la patogenia. Como ejemplos, todo el T3SS que dota a las cepas de *Shigella* y *E. coli* enteroinvasivas de la capacidad para invadir las células epiteliales está codificado en plásmidos grandes similares; el pilus de tipo IV de las cepas de *E. coli* enteropatogénicas está codificado en un plásmido grande que es necesario para la virulencia completa, y los plásmidos grandes de las cepas de *E. coli* enterohemorrágicas codifican un T2SS, una proteasa y una hemolisina que son posibles factores de virulencia. Además, los plásmidos pueden autotransmitirse, codificando sistemas elaborados que especifican la producción de pili para la transferencia de ADN. Muchos de estos plásmidos son muy promiscuos con respecto a su capacidad para transferir entre géneros dispares. La aparición y diseminación de plásmidos R con amplio intervalo de huéspedes que contienen genes de resistencia antimicrobiana ha sido un factor

fundamental en la diseminación global de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Estos genes de resistencia pueden estar presentes en transposones, lo que les permite saltar a otros plásmidos o cromosomas, o pueden encontrarse en integrones, que tienen loci distales a promotores fuertes en los que pueden insertarse genes de resistencia mediante recombinación específica del sitio para expresarse en concentraciones elevadas. Tales elementos genéticos móviles son factores relevantes que contribuyen a la rápida evolución de aislados sumamente resistentes a los antibióticos y posterior diseminación dentro de la familia enterobacteriana.

3. Especies

Escherichia. *E. coli* suele producir pruebas con positividad para indol, lisina descarboxilasa y fermentación de manitol y produce gas a partir de glucosa. Una cepa de la orina se puede identificar rápidamente como *E. coli* por su hemólisis en agar sangre, su morfología de colonia característica con un lustre “iridiscente” en medios diferenciadores como agar EMB y una prueba de indol de mancha positiva. Más de 90% de las cepas de *E. coli* tiene positividad para glucuronidasa β si se utiliza el sustrato 4-metilumbeliferil- β -glucurónido (MUG). Las cepas de otros lugares anatómicos además de la orina, con propiedades características (pruebas de oxidasa por encima de la negatividad adicional) a menudo se pueden confirmar como *E. coli* con una prueba de MUG positiva. (39)

Grupo de *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*. Las bacterias del género *Klebsiella* muestran multiplicación mucóide, cápsulas de polisacárido de gran tamaño y falta de motilidad, y por lo general producen pruebas positivas para lisina descarboxilasa y citrato. La mayor parte del género *Enterobacter* produce pruebas positivas para motilidad, citrato y descarboxilasa de ornitina y produce gas a partir de glucosa. *Enterobacter aerogenes* tiene cápsulas pequeñas. *Serratia* produce DNasa, lipasa y gelatinasa. *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia* por lo general producen reacciones de Voges-Proskauer positivas. (40)

Grupo de *Proteus-Morganella-Providencia*. Los miembros de este grupo desaminan fenilalanina, son móviles, se multiplican en medio de cianuro de potasio (KCN) y fermentan xilosa. Las bacterias del género *Proteus* se mueven muy activamente por medio de flagelos peritricosos, lo que da como resultado “enjambre” en medios sólidos a menos que el enjambre se inhiba por sustancias químicas, por ejemplo, feniletil alcohol o medio de CLED (deficiente en cistina-lactosa- electrolitos). Las bacterias del género *Proteus* y *Morganella morganii* producen ureasa, en tanto que las bacterias del género *Providencia* no suelen producirla. El grupo *Proteus-Providencia* fermenta lactosa con mucha lentitud o no la fermenta siquiera. *Proteus mirabilis* es más susceptible a los fármacos antimicrobianos, como penicilina, que otros miembros del grupo. (1) (2)

***Citrobacter*.** Estas bacterias suelen producir citrato y difieren de las salmonelas en que no descarboxilan lisina. Fermentan lactosa con gran lentitud en el peor de los casos. (1) (2)

***Shigella*.** Las shigelas son no móviles y por lo general no fermentan lactosa, pero sí fermentan otros hidratos de carbono, produciendo ácido, pero no gas. No producen H₂S. Las cuatro bacterias del género *Shigella* están muy relacionadas con *E. coli*. Muchas comparten antígenos comunes entre sí y con otras bacterias entéricas (p. ej., *Hafnia alvei* y *Plesiomonas shigelloides*). Actualmente se considera que en realidad no es un género verdadero, sino un patotipo de *Escherichia coli* (39)

***Salmonella*.** Las salmonelas son bacilos móviles que de manera característica fermentan glucosa y manosa sin producir gas pero no fermentan lactosa ni sacarosa. La mayor parte de las salmonelas producen H₂S. A menudo son patógenas para el ser humano o los animales cuando se ingieren. Los microorganismos originalmente descritos en el género “*Arizona*” se incluyen como subespecies del grupo *Salmonella*. (1) (2)

Otros géneros

Otros muchos géneros dentro de la familia Enterobacteriaceae se han asociado a enfermedad humana.

Edwardsiella tarda se encuentra en entornos de agua dulce. Se ha relacionado en estudios de casos y controles con diarrea y puede causar infecciones de las heridas, abscesos y bacteriemia, en ocasiones asociado a exposición marina. La mortalidad puede ser elevada, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática y sobrecarga de hierro. (1) (2)

Plesiomonas shigelloides es otro microorganismo encontrado en el agua que se ha asociado a diarrea y, en raras ocasiones, a infecciones extraintestinales. *P. shigelloides* se agrupó con anterioridad con vibrios debido a numerosas características compartidas, incluidas la producción de oxidasa y los flagelos polares, pero se ha reclasificado en la familia de las enterobacterias, basándose en la filogenia determinada por secuenciación del ADN ribosómico. Se trata de un aislado infrecuente en enfermos con gastroenteritis, pero los estudios de casos y controles revelan una asociación significativa a diarrea. Además, ha habido informes de brotes de gastroenteritis en los que el microorganismo fue el único patógeno potencial cultivado a partir de estos pacientes. En Estados Unidos los enfermos con diarrea unida a *P. shigelloides* tienen a menudo sangre macroscópica en las heces, y es más habitual que hayan ingerido recientemente marisco crudo o que hayan viajado fuera de Estados Unidos que los controles. A pesar de estas asociaciones convincentes, los experimentos con voluntarios no han permitido confirmar la capacidad de este microorganismo para producir diarrea. (38)

Ewingella americana, denominada así por William Ewing, quien realizó muchas contribuciones a la comprensión de la microbiología de las Enterobacteriaceae, es una causa muy rara de bacteriemia nosocomial, peritonitis asociada a diálisis peritoneal y conjuntivitis. Casi todos los aislados han sido muy sensibles a los antibióticos. Las infecciones causadas por microorganismos que pertenecen al género *Kluyvera*, que se parece a *E. coli*, son infrecuentes. Estas bacterias se han aislado de orina, esputos o heridas, y en muchos casos no está clara la importancia

patológica de su presencia. Sin embargo, han aparecido pielonefritis, bacteriemia e infecciones de tejidos blandos causadas por *Kluyvera* spp., y algunas infecciones han sido mortales. (1)

Las bacterias que pertenecen al género *Photobacterium* son fascinantes simbiontes bioluminiscentes de nematodos, que son parásitos de determinadas larvas de insecto. Hace poco se han realizado algunos informes de casos en Australia y en Estados Unidos de infecciones de tejidos blandos y bacteriemia causadas por miembros de una nueva especie no luminiscente, *Photobacterium asymbiotica*. (1) (2)

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son beta lactámicos que tiene un anillo lactámico beta fusionado y un sistema de anillos de cinco miembros, difiriendo de las penicilinas en que los primeros están insaturados y contienen un átomo de carbono en lugar de un átomo de azufre. Poseen un espectro de actividad más amplio de todos los fármacos de su grupo. (7) (41)

La asociación imipenem/cilastatina fue el primer carbapenem autorizado en terapéutica humana (EMEA, European Medicines Agency [Agencia Europea del Medicamento] 1985, España 1987). Posteriormente, se introdujeron el meropenem (EMEA 1994, España 1995), el ertapenem (EMEA 2001, España 2002) y en julio de 2008 la EMEA aprobó el doripenem que se ha introducido en España en mayo de 2009. (6)

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación uniéndose a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominadas PBP (penicillin binding protein, proteínas que fijan penicilinas). La pared celular se debilita y la bacteria normalmente se lisa. Por ello, son habitualmente bactericidas. Imipenem es menos bactericida que meropenem o doripenem en *P. aeruginosa*. El poder bactericida es rápido y dependiente del tiempo Frente a *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem se comportan

como bacteriostáticos, aunque la actividad intracelular de meropenem es bactericida a las 24 horas. (7)

Los carbapenémicos atraviesan la pared celular para acceder a las PBP, lo que es fácil en Gram positivos, pero más complicado en gramnegativos. Sus características estructurales les permiten acceder a las PBP de las bacterias gramnegativas a través de las porinas de la membrana externa. (41)

Mecanismos de resistencia

Puede deberse a alteraciones en la permeabilidad, expulsión (eflujo), inactivación por β -lactamasas o a modificaciones de las dianas (PBP). Los tres primeros mecanismos son responsables de la resistencia de las bacterias Gram negativas y el cuarto es propio de las Gram positivas y de casos puntuales en Gram negativas. (7) (41)

Las β -lactamasas que hidrolizan a los carbapenémicos se llaman genéricamente carbapenemasas. Las más importantes son las metalo- β -lactamasas que pertenecen a la clase molecular B. Dentro de las serina- β -lactamasas se han detectado carbapenemasas en la clase A. Las metalo- β -lactamasas pueden ser cromosómicas y adquiridas. Las cromosómicas son las responsables de la resistencia intrínseca a los carbapenems de algunas bacterias, como *Stenotrophomonas maltophilia*. (7)

Las adquiridas pertenecen a los grupos IMP, que suman más de 23, VIM, GIM, SPM y SIM y se han detectado en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *E. coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y otras enterobacterias. Los genes que las codifican pueden estar localizados en cassettes dentro de integrones, trasposones, plásmidos, etc. y ser o no transferibles. (7) (8)

Las carbapenemasas de la clase D corresponden a enzimas tipo OXA que no son inhibidas por el EDTA y la inhibición por el ácido clavulánico es variable. De las más de 100 β -lactamasas tipo OXA, 37 se consideran carbapenemasas, como la OXA-

23 (antes ARI-I) a OXA- 27, OXA-40, OXA-48, OXA-50, OXA-51, OXA-55 o OXA-58, que se han identificado especialmente en *Acinetobacter* spp. (13)

Las carbapenemasas de la clase A son inhibidas por el ácido clavulánico y no por el EDTA y se han descrito en *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis* y otras enterobacterias, tanto codificadas en plásmidos (KPC-1 a KPC-5, GES-1 a GES-6, IMI-2) como en el cromosoma (NMC-A, IMI-1, SME-1 a SME-3). Confieren resistencia a todos los β -lactámicos, incluidos monobactams, excepto las GES que no hidrolizan aztreonam. Las de tipo SME hidrolizan débilmente a las cefalosporinas de amplio espectro. (13)

La presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y AmpC puede determinar incrementos de las CMI pero no resistencia a no ser que ésta se asocie a mecanismos de impermeabilidad o eflujo. (7) (41)

La resistencia en enterobacterias es el resultado de la adquisición de la capacidad de producir carbapenemasas de la clase B (IMP-1 en *S. marcescens*, *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, VIM en múltiples especies), A (SME-1 a 3 en *S. marcescens*, KPC en *K. pneumoniae* y otras especies, IMI-1 en *E. cloacae*) e incluso D (OXA-48 en *K. pneumoniae*), aunque en general necesita la asociación de alteraciones en la permeabilidad y/o en la acumulación. (9)

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio.

Descriptivo analítico de corte transversal.

Área de estudio.

Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello; Servicio de Pediatría.

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico clínico de sepsis, a los cuales se les realizó hemocultivo, ingresados en el servicio de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León, en el periodo del 2019 al 2021

Muestra:

No probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión:

1. Todos los pacientes pediátricos desde 0 días a 14 años, con diagnóstico clínico y de laboratorio de sepsis
2. Pacientes de ambos sexos menores de 14 años de edad.
3. Pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría.
4. Pacientes que hayan recibido el diagnóstico clínico de sepsis según el expediente clínico.
5. Pacientes con reporte de hemocultivo positivo para infección por enterobacterias, con cepas productoras de carbapenemasas o no productoras referidas en los registros de laboratorio de la unidad hospitalaria

Criterios de exclusión:

1. Paciente que no se encuentre resultado de cultivo en el registro de laboratorio.
2. Pacientes con diagnóstico de Sepsis por otro grupo de bacterias
3. Pacientes mayores de 15 años

Fuente de información.

La fuente de información **primaria**, mediante entrevista directa con el tutor registrado como fuente de información para el menor ingresado, y **secundaria** revisión del expediente y mediante la revisión de los resultados de las pruebas de laboratorio.

Instrumento:

Cuestionario diseñado con preguntas abiertas y cerradas el cual se aplicó directamente al usuario y se completará la información con la revisión del expediente clínico. En el caso de los casos registrados de forma retrospectiva, solamente se recurrió a la revisión de expediente clínico.

Procedimiento de recolección de la información:

Entrevista directa con el tutor de paciente con preguntas abiertas y cerradas enfocada en la identificación de síntomas y signos de infección y en caso de los casos recogidos de forma retrospectiva, se hizo revisión del expediente clínico.

Recolección de Datos:

A los pacientes que se incluyan en el estudio se les realizó hemocultivo, de acuerdo a los protocolos hospitalarios. Los cuales se debieron tomar con las medidas de asepsia y antisepsia para dicho procedimiento, en un medio estándar de la unidad para gérmenes aerobios y anaerobios. Los cuáles fueron transportados al laboratorio de microbiología del HEODRA, donde se procesaron cada una de las muestras y se realizó antibiograma.

Toma de la muestra:**Protocolo para el hemocultivo**

Utilizando las medidas de asepsia y antisepsia colocando guantes estériles, cubre boca y teniendo preparado todo el material a utilizar, se preparará la piel de la zona de extracción. Después de la palpación de la vena elegida para la

punción, se limpiará la zona con alcohol etílico de 70°. Se aplica, de forma circular, deben realizarse 2 limpiezas con alcohol y una con clorhexidina.

Antes de proceder a la extracción, se limpian los tapones de los frascos de hemocultivo con un antiséptico que se deja secar para evitar su entrada en el interior del frasco al inocular la sangre. Las tomas de muestras se realizaron en base a nuestras normativas hospitalarias tomando en cuenta las medidas de asepsia y antisepsia.

Procesamiento de la Muestra:

Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología del HEODRA. Se realizó tinción de Gram, cultivo para bacterias y hongos más antibiograma evaluando familias de antibióticos según el tipo de microorganismo aislado y utilizando métodos de rutina estandarizados recomendados por el manual de Bacteriología Médica del Centro Nacional de Referencia Concepción Palacios - MINSA y la CLSI 2014, y sometidos permanentemente a control de calidad.

Plan de análisis:

Los datos recolectados se procesaron en el Programa SPSS versión 25. Se realizó un análisis de frecuencia y porcentaje, se cruzaron algunas variables. Se calculó la prevalencia según los casos en la población de estudio, se determinó la resistencia bacteriana por medio de una tabla de frecuencias. Se muestran los resultados en tablas y gráficos.

Aspectos Éticos.

Debido a que se trabajó con información personal y confidencial únicamente de interés para el estudio; esta no se manipuló con fines ajenos a los ya establecidos, por tanto, a las fichas se les asignó una codificación para mejor registro y evitar datos personales; los resultados obtenidos se usaron exclusivamente para el desarrollo de la investigación científica.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Técnica de medición.	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la fecha de estudio	Entrevista directa Expediente clínico.	0-28 días 29 días - 11 meses 1 año 2-4 años 5-9 años 10-14 años
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Entrevista directa Expediente clínico	Hombre Mujer
Procedencia	Lugar de residencia del paciente.	Entrevista directa Expediente clínico.	Urbano Rural
Sala	Área del hospital destinada a una especialidad	Expediente clínico	Cirugía pediátrica Febriles Lactantes A Lactantes B Infectología Medicina pediátrica UCIP
Estancia hospitalaria	Periodo de tiempo que pasa el individuo hospitalizado	Expediente clínico	Nº de días
Variable	Definición	Técnica de medición.	Valores
Comorbilidades	Estado patológico asociado al procedimiento actual.	Entrevista directa Expediente clínico.	Desnutrición Prematuridad Retraso psicomotor Anemia Portador de catéter-especificar Cardiopatía Neoplasias Presencia de gastrotomía Otros

Variable	Definición	Técnica de medición.	Valores
Uso de antibióticos	Administración de antibióticos al paciente en su ingreso posterior a la muestra del cultivo.	Entrevista Expediente clínico	No Si- especificar: _____ _____
Métodos terapéuticos invasivos	Procedimiento realizado por un profesional de la salud, en el cual el cuerpo es agredido química o mecánicamente, atravesando la piel o introduciendo tubos o dispositivos médicos	Expediente clínico	Ninguno Entubación endotraqueal Cateterización central/periférica CPAP Onfalocclisis
Resultado microbiológico	Microorganismo capaz de producir una infección	Aislamiento del germen por cultivo	Sin crecimiento Escherichia coli Klebsiella Salmonella Enterobacter Serratia Citrobacter Yersinia Proteus Morganella Shigella
Resistencia	Efecto inhibitorio de la bacteria para que se de el crecimiento bacteriano.	Reporte de laboratorio	Si No

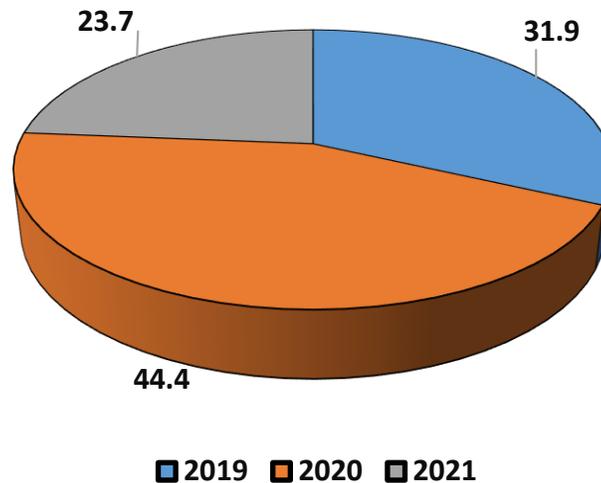
RESULTADOS

Se realizó un estudio en el servicio de pediatría del HEODRA con el propósito de determinar la prevalencia de las infecciones causadas por las enterobacterias resistentes a carbapenémicos. En los siguientes resultados se muestran el cumplimiento a los objetivos planteados de 72 pacientes pediátricos con diversos procesos infecciones ocasionados por enterobacterias.

Tabla 1: Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes en estudio, HEODRA, 2019-2021		
Característica sociodemográfica	Número	Porcentaje
Grupo etario		
• 0-28 días	57	79.1
• 29 a 11 meses	05	6.9
• 1 año	04	5.5
• 10-14 años	02	2.8
• 2-4 años	02	2.8
• 5-9 años	02	2.8
Sexo		
• Femenino	33	45.8
• Masculino	39	54.2
Procedencia		
• Rural	38	52.8
• Urbana	34	47.2
Escolaridad del tutor		
• Iltrado	05	6.9
• Primaria	27	37.5
• Secundaria	35	48.6
• Universidad	05	07
n= 72 Fuente: expediente clínico		

En la tabla 1, se muestran las características sociodemográficas, el grupo etario predominante fue el de 0 a 28 días de recién nacido con un 79.1%, con respecto al sexo el masculino fue del 54.2%, la procedencia rural con un 52,8%. Con respecto a la escolaridad del padre, o tutor fue predominante la escolaridad secundaria con un 48.6%.

Gráfico 1: Año de ingreso del paciente con infecciones causadas por enterobacterias, HEODRA, 2019-2021.



El año de ingreso de pacientes que predominó fue el año 2022 con un 44.4%. Los 72 pacientes fueron estudiados con cultivos identificando cuales eran resistente a ciertos antibióticos.

Tabla 2: Medidas de tendencia central de la estancia hospitalaria de los pacientes.

Media	23.1
Mediana	13.0
Moda	11.0
Desviación estándar	45.6

La media de la estancia hospitalaria de estos pacientes fue de 21 días, una mediana de 13 y una moda de 11 años. Con una desviación estándar para la media de 45.6 días.

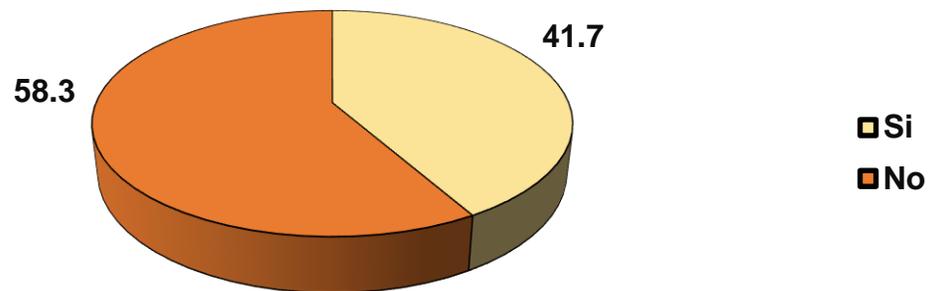
Tabla 3: Situación clínica del paciente en estudio portador de enterobacteria en el servicio de pediatría, HEODRA, 2021.		
Comorbilidad	No	%
Prematuridad	29	40.3
Ninguna	11	15.3
Asfixia	4	5.6
Cardiopatía	4	5.6
Hipoglicemia	4	5.6
Sind Adaptación pulmonar	4	5.6
Síndrome Aspiración Meconial	3	4.2
Dengue	2	2.8
Anemia severa	1	1.4
Desnutrición kwashiorkor	1	1.4
Encefalopatía hiperbilirrubinica	1	1.4
Estatus convulsivo	1	1.4
Estenosis del piloro	1	1.4
Hipospadia subcoronal	1	1.4
Hipotiroidismo subclínico	1	1.4
Invaginación intestinal	1	1.4
Onfalocele	1	1.4
PostQx por desinvaginación	1	1.4
Síndrome de lisis tumoral	1	1.4
Total	72	100%

La tabla 3, muestra las comorbilidades como cuadro clínico concomitante a la infección por enterobacteria, entre esta predominó una prematuridad del 40.3%. Así mismo en la tabla 4, muestras las combinaciones de antibióticos utilizados para los procesos infecciones identificados.

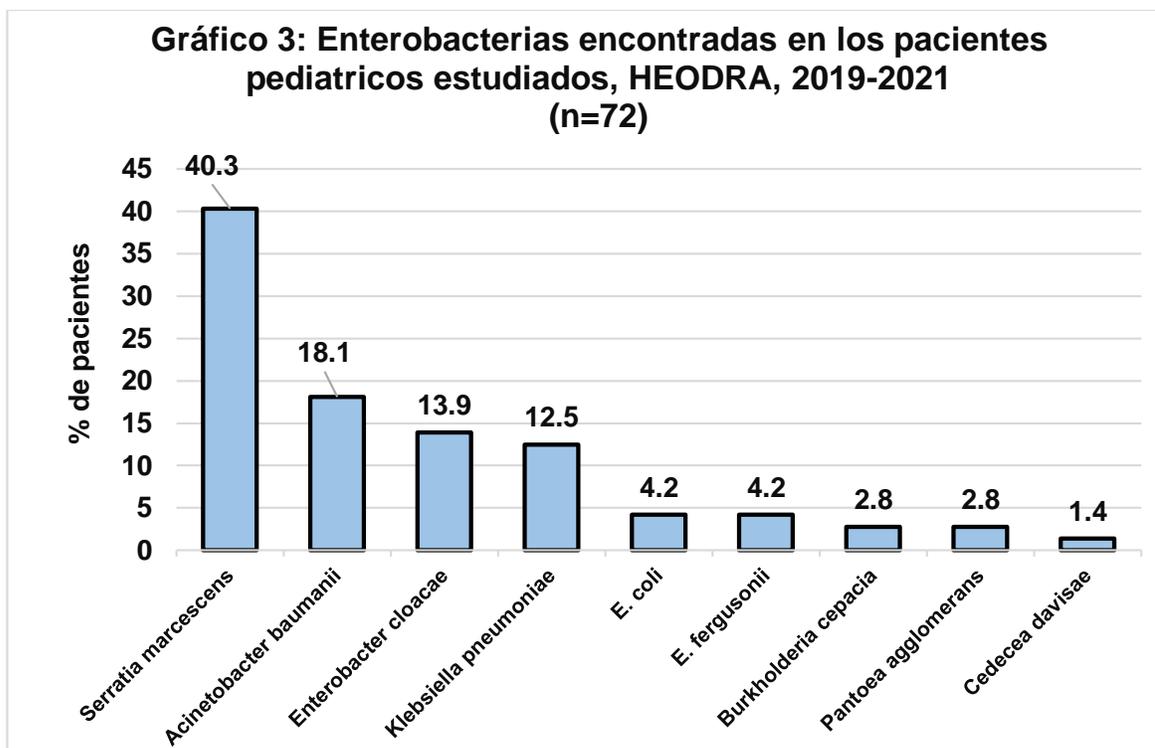
Las combinaciones de antibióticos empleados se encuentran en la tabla 4, una parte de los pacientes con sospecha no tenían indicación de antibióticos aun en el momento del estudio. De los esquemas utilizados predominó la ampicilina con la amikacina con 8.3%, seguido de la cefotaxima con la amikacina con un 2.8% y así fue disminuyendo el porcentaje entre las combinaciones encontradas.

Tabla 4: Esquemas de Antibióticos utilizados en pacientes en estudio portador de enterobacteria en el servicio de pediatría, HEODRA, 2021.		
Antibióticos previos	No	%
Ninguno	48	66.7
Ampicilina, Amikacina	6	8.3
Cefotaxima, Amikacina	2	2.8
Ceftriaxona, Amikacina	2	2.8
Cefotaxima + Amikacina	2	2.8
Ceftazidima, Vancomicina	1	1.4
Amikacina, Ciprofloxacina	1	1.4
Ceftazidima, Amikacina	1	1.4
Ceftriaxona, Vancomicina	1	1.4
Meropenem, Amikacina	1	1.4
Meropenem, Anfotericina	1	1.4
Meropenem, Ceftazidima	1	1.4
Meropenem, ciprofloxacina, Vancomicina	1	1.4
Meropenem, Vancomicina, Ciprofloxacina	1	1.4
Meropenem, Vancomicina, Metronidazol, Amikacina	1	1.4
Meropenem, Vancomicina	1	1.4
Piperaciclina + Tazobactam + Imipemen	1	1.4
Total	72	100.0

Gráfico 2: Prevalencia de la enterobacteria productoras de carbapenamasa en los pacientes pediátricos estudiados, HEODRA, 2019-2021.



Un 41.7% (30 pacientes) de enterobacterias se les identifico ser productoras de carbapenamasas dándole resistencia ante los antibióticos a la bacteria.



La enterobacteria que predominó en los pacientes fue la *Serratia marcescens* con un 40.3% (29 pacientes), seguido de la *Acinetobacter baumannii* con un 18.1% (13 pacientes) y la *Enterobacter cloacae* con un 13.9% (10 pacientes) (Gráfica 3).

Tabla 5: Enterobacteria según la producción de carbapenamasa.

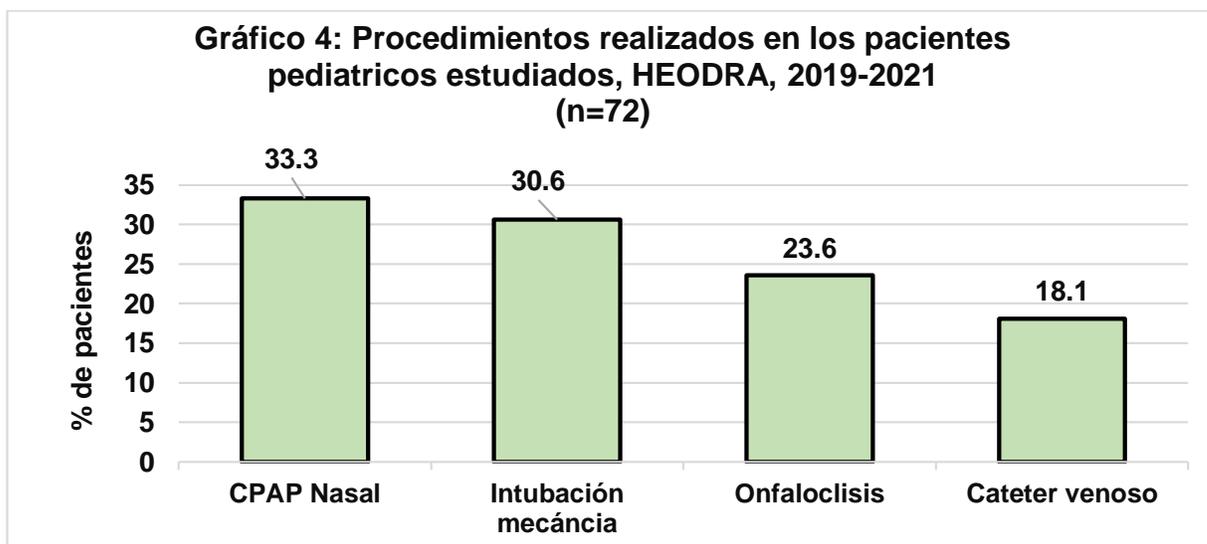
Enterobacteria	Si	No
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	5
<i>Burkholderia cepacia</i>	--	2
<i>Cedecea davisae</i>	--	1
<i>E. coli</i>	--	3
<i>E. fergusonii</i>	1	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	6
<i>Pantoea agglomerans</i>	--	2
<i>Serratia marcescens</i>	15	14
Total	30	42

En la tabla 5, se muestra que el *Acinetobacter b.* y el *Serratia m.* son los más productores de carbapenamasas.

De los 72 pacientes estudiados, fallecieron 18 pacientes, como se observa en la tabla 6. El Acinetobacter y el Enterobacter cloacae fueron las enterobacterias observadas en la mayoría de pacientes fallecidos.

Tabla 6: Enterobacterias según los pacientes fallecidos.			
	Fallecidos		Total
	Si	No	
Acinetobacter	5	8	13
Serratia marcescens	3	26	29
Enterobacter cloacae	5	5	10
Eschericia coli	1	2	3
Esc fergusonii	2	1	3
Klebsiella p	1	8	9
Burkholderia Cepacia	1	1	2
Cedecea Davisae	--	1	1
Pantoea Agglomerans	--	2	2
	18	54	72

De los 18 pacientes que fallecieron 12 eran de enterobacterias productoras de carabamapenasa.



El gráfico 4, muestra algunos de los procedimientos realizados en los pacientes. **Tabla 7: Resistencia de los antibióticos según las enterobacterias identificadas en los pacientes pediátricos, HEODRA, 2019-2021.**

Antibiótico	Acinetobacter	Burkholderia cepacia	Cedecea davisae	Enterobacter cloacae	E. coli	E. fergusonii	Klebsiella pneumoniae	Pantoea agglomerans	Serratia marcescens
Ciprofloxacino	5	1	--	1	--	3	3	1	18
Ácido Nalidíxico	--	--	--	1	--	2	--	--	3
Levofloxacino	--	--	--	1	--	--	--	--	1
Amikacina	8	1	--	4	--	--	3	2	17
Gentamicina	7	1	--	4	--	2	3	1	
Ampicilina	1	1	1	8	2	3	4	2	25
Amoxicilina/Ácido clavulánico	1	--	1	5	--	1	2	2	18
Ampicilina/Sulbactam	1	--	--	--	--	--	--	--	1
Cefuroxima	--	--	--	4	1	1	5	1	21
Cefaclor	--	--	1	7		1	4	1	19
Ceftriaxona	1	--	--	3	1	1	3	1	19
Cefepima	7	--	--	5	1	2	5	2	17
Ceftazidima	10	--	--	5	1	2	4	1	16
Cefotaxima	1	--	--	4	1	1	4	1	12
Cefoxitina	1	--	--	1	--	--	1	--	6
Cefalotina	--	--	--	--	--	--	1	--	1
Cloranfenicol	--	--	--	2	--	1	1	1	11
Colistina	--	--	--	1	--	--	--	--	8
Ertapenem	13	2	1	9	3	2	8	2	25
Imipemen	10	--	--	3	--	--	3	1	18
Minociclina	1	--	--	1	--	--	--	--	--
Piperacilina	5	--	--	2	--	1	2	2	14
Teicoplasmina	1	--	--	1	--	2	--	--	1
Trimetropin Sultametazol	8	--	--	4	2	1	3	2	11

n= 72 Fuente: registro de laboratorio.

La tabla 7, muestra la resistencia de las bacterias en estudio, se observa que la bacteria con mayor resistencia identificada ha sido *Serratia marcescens* siendo mayormente resistente a los Carbapenems, y al resto de antibióticos, así mismo es la predominante entre las enterobacterias. Otra bacteria con mayor resistencia a dicha familia fue el *Acinetobacter baumannii*.

DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio fue realizado en las salas de Pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León. Se obtuvo el apoyo del laboratorio de la unidad hospitalaria, se procesaron más de 100 muestras de cultivos de los pacientes ingresados en el servicio mencionado del hospital. De estas muestras, se encuentran reportadas el 72%, del cual el 41.7% es equivalente a 30 pacientes, los cuales forman la prevalencia de las bacterias Gram negativas con resistencia por producción de carbapenamasa. En los pacientes que presentan dicha resistencia la bacteria que predominó fue *Serratia marcescens*.

Los carbapenémicos son los antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas. Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas e inclusive a algunas Gram positivas. Estas cualidades o características hacen que los carbapenémicos sean imprescindibles en el tratamiento empírico donde se sospecha de un patógeno multiresistente, en la monoterapia de numerosas infecciones nosocomiales graves (incluso algunas de origen comunitario) y en la terapia dirigida contra las infecciones producidas por bacterias gram negativas multiresistentes o productoras de β -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido (31).

El mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana y su eficacia se ve disminuida cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales se incluyen: enzimas que hidrolizan la droga, expulsión de la droga mediante bombas de flujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco, esto es el caso que se asumen es el causante de la resistencia (32)

Con respecto a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio, son similares a estudios anteriores donde mencionan porcentajes similares a este estudio (32,33). Cabe mencionar que en dichos estudios el enfoque son los microorganismos identificados y no se le hace relevancia datos meramente del paciente. Así mismo, en estudios internacionales sucede un fenómeno similar donde el énfasis son las bacterias y no mencionan características de los pacientes.

En este estudio la resistencia es similar en el Imipenem y Meropenem, podría deberse a la adquisición de mecanismos con frecuencia cruzada, aunque hay excepciones donde una bacteria puede ser sensible a un carbapenémico y resistente a otro, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* por ejemplo, las cuales son sensibles a Imipenem y resistentes a Meropenem, de ello se deriva la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapénemicos que se requieran (33).

La producción de carbapenemasas es otro mecanismo de resistencia con gran relevancia clínica y epidemiológica, las enterobacterias productoras de carbapenemasas suelen presentar fenotipos de multirresistencia y de panresistencia. Este hecho tiene una gran repercusión en el manejo del paciente ya que limita drásticamente las opciones terapéuticas, como consecuencia, las infecciones originadas por estas bacterias llevan asociada una elevada mortalidad.

En este estudio fallecieron 18 niños equivalentes al 25% de pacientes con infección de enterobacterias, de estos fallecidos 12 de ellos fueron infectados con enterobacterias que tenían producción de carbapenamasa, siendo el doble de los que no tenían dicha enzima protectora.

La prevalencia de la resistencia de las Gram negativa hacia los Carbapenémicos ha aumentado en los últimos años principalmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* en adultos. El control de pacientes portadores de estas bacterias es un reto para el sistema sanitario, un estudio reciente realizado en hospitales de larga estancia de la Comunidad de Madrid describió un 4% de pacientes colonizados con Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en estos centros. Lo mencionado no coincide con lo que se reporta en este estudio, ya que la prevalencia de resistencia de las bacterias gram (-) se encontró en un 41.7%. (35) (48) (49) Lo relevante es que en este estudio surge la presencia de *Serratia marcescens* como el principal causante de las infecciones, y con gran mortalidad. Las bacteriemias por esta bacteria se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades de base como diabetes, neoplasias, insuficiencia renal crónica donde la mortalidad oscila entre 25 y 32%.

La resistencia se observa mayormente en esta enterobacteria, ya que fue la bacteria que más se aisló, esto coincide con un estudio Latinoamericano que mostró tasas de susceptibilidad de 71,9% para Imipemen y de 74,8% para meropenem, con una tendencia al incremento de la resistencia a lo largo del tiempo (36).

Estudios microbiológicos con aislamiento de la *Serratia m.* son escasos, y se encuentran poco explicadas su prevalencia en las unidades de salud pediátricas, un estudio de Rodríguez y Álvarez (48) en Paraguay en el 2015, refieren una tasa de ataque del 9.4% donde se registraron 3 óbitos dando una letalidad de 60%, más alta de lo reportado para brote por *S. marcescens* sensible, sabiendo que al no disponer de tratamientos por la multiresistencia uno de los efectos relevantes es el aumento de la mortalidad. Los reportes de brotes por *S. marcescens* se han incrementado en los últimos años, ya que éstos presentan diseminación rápida y difícil control, además de que se asocian con alta morbilidad y mortalidad (48) (49).

Los resultados de este estudio, no coinciden con algunos estudios³²⁻³⁵ donde predominan bacterias como *Escherichia*, *Klebsiella* y *Pseudomona*. Con respecto al sexo, no se mencionan grandes diferencias, y muchos de los estudios no lo mencionan. Esto probablemente es porque en los muchos estudios se describe las cepas o muestras, sin reportar mucha información de los pacientes de donde provienen.

La mayoría de estudios sobre resistencia mencionan a la unidad de cuidados intensivos como el servicio que más casos de infecciones con bacterias gram negativas tiene³¹⁻³⁵, así se observa la sala de cuidados intensivos neonatales que es donde se encuentran más pacientes.

Los procedimientos realizados en los niños están relacionados en algunos estudios con contaminación de pacientes con las bacterias en estudio, un estudio de Cano Rodríguez encontró como factor de riesgo fue contar con colocación de componentes de ventilación asistida y un catéter central. Lo cual habla de fallas ya sea en la técnica de colocación, o en la manipulación con pobre asepsia del mismo. Es importante hacer énfasis en las medidas generales como el lavado estricto de manos y la asepsia al colocar y manipular un catéter central.

Con respecto al número de días, este dependerá de la infección que el paciente contenga, la mayoría estuvo en el hospital con una media de 21 días, esto coincide con estudios similares. Los pacientes con sepsis, con heridas, o con resistencia que no contienen mejoría cursarán con más tiempo en la unidad hospitalaria.

Ante el escenario de resistencia a los Carbapenémicos, surge la necesidad de recuperar antibióticos antiguos que aún mantienen actividad frente a estos microorganismos, como es el caso de algunas cefalosporinas o quinolonas.

Este trabajo es un aporte científico que comprueba que se está frente a un grave problema de salud pública y ante un posible brote de *Serratia m.* que no ha sido reportado, donde pronto no se contará con muchos antibióticos para enfrentar las infecciones de bacterias comunes. Para combatir este problema es necesario un abordaje multidisciplinar y medidas institucionales encaminadas a reducir la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos.

Al nivel clínico, estas medidas deben incluir una mejora en la detección de los microorganismos multirresistentes, la utilización racional de los antimicrobianos la mejora del manejo de la infección. Estas medidas, tal y como señala el Plan internacional de lucha contra la Resistencia de la Organización Mundial de la Salud deben también desarrollarse en el ámbito intrahospitalario, extrahospitalario, así como en el ambiente veterinario.

Se debe establecer como medida de lucha contra las resistencias la necesidad de afianzar los laboratorios de microbiología en el sistema sanitario y la actividad tanto de microbiólogos como de infectólogos en equipos multidisciplinarios con el objetivo de detectar los problemas, establecer programas de vigilancia, estudiar las bases de las resistencias y mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes en los recién nacidos. Nuevas preguntas surgen sobre este tema, nuevas investigaciones que van más allá del centro hospitalario, estudios que conlleven a la embarazadas, medidas de higiene del personal, y seguimiento de las infecciones en los niños una vez dados de alta de la unidad.

CONCLUSIONES

1. Las características sociodemográficas de los pacientes en estudio predominaron el grupo etario de 0 a 28 días, el sexo masculino, la procedencia rural y la escolaridad del tutor de secundaria. El año que se observó con más casos fue el 2020 con el 44.4%.
2. La morbilidad más frecuente en los pacientes fue la prematuridad con un 40.3%, y la combinación terapéutica más frecuente utilizada fue la ampicilina más amikacina con un 8.3%.
3. La prevalencia de las enterobacterias resistentes productores de carbapenamasa fue del 41.7%.
4. La enterobacteria que predominó fue la *Serratia marcescens* en un 40.3%, la mortalidad de dicha bacteria fue del 25%.
5. La resistencia bacteriana predominó en la *Serratia marcescens* en la mayoría de los antibióticos incluyendo los Carbapenems.

RECOMENDACIONES

1. Promover y evaluar las medidas sanitarias del personal de salud en los servicios del hospital frecuentemente.
2. Brindar los medios y capacitaciones del registro en el laboratorio de los cultivos de los pacientes, ampliando también la cantidad de antibióticos a estudiar.
3. Crear una línea de base para seguir haciendo estudios de enterobacterias que den seguimiento al comportamiento de dichos microorganismos con datos de susceptibilidad.
4. Dar seguimiento a los niños con infecciones por las enterobacterias en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray PR. Microbiología Médica Madrid: Elsevier; 2013.
2. Llop A. Microbiología y parasitología Médicas La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001.
3. Lockhart S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(10): p. 3352-9.
4. Brady MT, Marcon MJ. Pseudomonas and Related Genera. In Cherry F&. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia: Elsevier; 2014.
5. Kliegman RM BRJHSB. Nelson, Tratado de Pediatría Barcelona: Elsevier Saunders; 2008.
6. Martínez MJF, García MIG, Sánchez EG, Sánchez JEG. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2010; 28(2): p. 53.
7. Mediavilla A, García-Lobo JM. Antibióticos β -lactámicos. In Florez J. *Farmacología Humana.* 5th ed. Madrid: Elsevier Masson; 2008.
8. Toltzis P, Blumer JL. Antibiotic Resistance. In Cherry JD, Steinbach WJ. Feigin & Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 5102.
9. Opal SM, Pop-Vicas A. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las Bacterias. In BENNETT JE, DOLIN R. Mandell, Douglas, and Bennett's; *Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas.* 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
10. Doi Y, Chambers HF. Otros antibióticos p-lactámicos. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: *Enfermedades infecciosas: Principios y Prácticas.* 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
11. Monge KMM. Carbapenémicos: Tipos y mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med Cos Cen.* 2013 Octubre.Diciembre; 71(608): p. 599-605.

12. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella* Species Possessing the Class A Carbapenem Hydrolyzing KPC-2 and Inhibitor-Resistant TEM-30 β -Lactamases in New York City. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 39(1): p. 55-60.
13. Pacheco R. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. *Biomédica*. 2014; 34: p. 81-90.
14. Hernández-Gómez C. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*. 2014; 34.
15. Stillwell T. Outbreak of KPC-3 Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US Pediatric Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Noviembre 3; 4(4): p. 330–8.
16. Gómez-Gamboa L. Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2014 Diciembre; 42(2): p. 89-104.
17. Gómez MG. Bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas (BLEE, AmpC y carbapenemasas): asociación con los cuidados sanitarios y los pacientes oncológicos. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28(5).
18. Cortés R. Detección de carbapenemasas tipo metalobetalactamasa en la población de *Acinetobacter baumannii* complex resistente a imipenem y/o meropenem aislados en las unidades de cuidados intensivos del hospital roosevelt. *Revista de Medicina Interna de Guatemala*. 2014; 17(0): p. 60-68.
19. Larrinaga YS. Infecciones por los géneros *Klebsiella* y *Acinetobacter* en hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2014; 66(3): p. 400-414.
20. Tatsiopoulos A. Epidemiological study of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing KPC-2 carbapenemase in a general hospital over a four year period in Greece. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2015; 4(1): p. 131.

21. Pannaraj PS. Pediatric Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a High-prevalence Region in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(1): p. 11–16.
22. Lerner A. Detection and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in wounded Syrian patients admitted to hospitals in northern Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan; 35(1): p. 149–154.
23. Vlek A. Detection and epidemiology of carbapenemase producing Enterobacteriaceae in the Netherlands in 2013-2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jul; 35(7): p. 1089–1096.
24. Viqueira AQ. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico. *Acta Pediatr Esp.* 2016; 78(8): p. 183-187.
25. Montagnani C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections in Children: An Italian Retrospective Multicenter Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(8): p. 862-8.
26. Caselli D. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infectious Diseases.* 2016; 48(2): p. 152–155.
27. Suwantarat N. The prevalence and molecular epidemiology of multidrug-resistant enterobacteriaceae colonization in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 May 1; 37(5): p. 535–543.
28. Kieffer N. High prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among hospitalized children in Luanda, Angola. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016; 60(10): p. 6189 –619.
29. Yusef D. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatrics and Neonatology.* 2016; 57(4): p. 1-7.
30. Vanegas JM. Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary - care hospitals in Medellín,

- Colombia: an increasing problem. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16(0): p. 463.
31. Perozo-Mena A. Presencia de carbapenemasa tipo KCP en aislados clínicos de *K. pneumoniae* de pacientes de unidades de cuidados intensivos. *Kasmera*. 2016; 44(1): p. 44-52.
 32. El Bannah A. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Care Hospital in Egypt: Clonal Spread of blaOXA-23. *Microb Drug Resist*. 2017 Aug; 00(0).
 33. Papadimitriou-Olivgeris M. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality..*Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan; 36(7).
 34. Echavarría GL. Colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC en un hospital universitario. *Medicina (B. Aires)*. 2017; 77(2): p. 105-110.
 35. Porta TV. Detección de los genes de carbapenemasas blaKPC y blaNDM en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala. *Revista Científica*. 2017; 26(2): p. 8-17.
 36. Pérez CM. Frecuencia de genes blaTEM, blaSHV y blaCTX-M en enterobacterias productoras de β -lactamasas aisladas de urocultivos provenientes de pacientes ambulatorios de los municipios de León y Juigalpa. Tesis. León: Facultad de Ciencias Médicas., Microbiología y Parasitología; 2010.
 37. Gutierrez L, Herrera R. Caracterización Fenotípica y Genotípica de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de Espectro Extendido y Carbapenemasas aisladas de aguas residuales y de recreación de la ciudad de León. Marzo-Agosto 2015. León.; 2016.
 38. Ortiz Machado D. Identificación fenotípica de Enterobacterias productoras de carbapenemasa y genes que portan β -lactamasa de Espectro Extendido (BLEE), en cepas aislada de procesos infecciosos en los pacientes internos del

- Hospital Antonio Lenin Fonseca, en los meses de A. Tesis. Managua: Instituto Politécnico De La Salud, Microbiología ; 2014.
39. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In Mandell G, Bennet J, Dolin R. Enfermedades infecciosas: Principios y prácticas. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
 40. Talaro KP, Chess B. Foundations in microbiology / Kathleen Park Talaro. 10th ed. Pasadena City: McGraw-Hill Education; 2018.
 41. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In Bennett JE. Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
 42. Petri WA. Penicilinas, cefalosporinas y otros lactámicos beta. In Brunton LL. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México d.F: Mc Graw Hill; 2012.
 43. Conference Reports And Expert Panel. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;(43): p. 304–377.
 44. World Health Organisation. Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva; 1991.
 45. Mathers LH, Frankel LR. Urgencias y reanimación pediátrica. In Kliegman RM. Nelson, Tratado de pediatría. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
 46. Wald ER. Cystitis and Pyelonephritis. In Cherry JD. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 535-553.
 47. World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Hoja Informativa. WHO, Media Center; 2016.
 48. Rodríguez M, Álvarez V, Vega ME. Clinical and epidemiological characterization of an outbreak of *Serratia marcescens* in a Pediatric Intensive Care Unit National Hospital of Itaugua. Paraguay. April to September 2015

49. Cano González, Vásquez Muñoz R. Factores de riesgo asociados a sepsis por *Serratia marcescens* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Salud en Tabasco, vol. 10, núm. 2, enero-agosto, 2004, pp. 214-220

ANEXOS

INTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de Ficha	N° de Expediente	Fecha de Ingreso
Edad al Dx	Sexo	Fecha de diagnóstico
Procedencia	Escolaridad del tutor	Sala de Ingreso
EIH	Comorbilidades	
Dx y comorbilidades		
Infección al momento del ingreso		
Antibióticos utilizados		
Métodos terapéuticos invasivos		
Enterobacteria KPC aislada		
Resistente a:		
Observaciones		