

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**“PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL DE SOLCA QUITO EN EL AÑO 2012 A
2013.”**

DRA. VERÓNICA ALEXANDRA PUEBLA PAREDES

DR. SANTIAGO VELOZ ARROBA

Directora del proyecto:

DRA. JOANNA ACEBO ARCENTALES

Director Metodológico

MAGISTER PATRICIA ORTIZ

Quito, 2014

Trabajo de Tesis presentado como requisito parcial
para optar por el Título de Especialista
en Pediatría

Quito, 3 de diciembre, 2014

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi carácter de tutor del trabajo de grado, presentado por los señores Veloz Arroba Santiago, Puebla Paredes Verónica para optar el grado de Pediatría cuyo título es de “PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL DE SOLCA QUITO EN EL AÑO 2012 A 2013.” Considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En la ciudad de Quito al 31 del mes de octubre de 2014

Firma

Dra. Joanna Acebo Arcentales

Cd. N° 1307542983

DEDICATORIA

A nuestras familias y en especial a nuestros padres.

Quienes con su ejemplo, amor incondicional y apoyo nos han permitido cumplir con una meta más en la vida, cada uno de nuestros logros están dedicados a ellos que son el motor que impulsa, orienta y da sentido a la vida.

Gracias Dios porque más que pedirte tenemos que agradecerte...

RECONOCIMIENTOS

Dra. Joanna Acebo

Médico Pediatra de Infectología de Hospital de SOLCA núcleo Quito,

Directora de nuestra tesis doctoral

Por su constante comprensión, paciencia, enseñanzas, comentarios y críticas para culminar nuestra investigación.

Dra. Patricia Ortiz

Profesora del Área de Investigación de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador,

Directora metodológica de nuestra tesis,

Quien constituyó un pilar fundamental para finalizar este trabajo.

Nuestro agradecimiento a todo el personal del laboratorio clínico de Hospital de SOLCA núcleo Quito

Por su colaboración para recopilar los datos necesarios para la realización de nuestra tesis.

Igualmente, un agradecimiento especial al Hospital de SOLCA núcleo Quito

Por permitirnos realizar esta investigación; esperamos que los resultados obtenidos contribuyan en la valiosa labor que desempeñan.

CONTENIDO

LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE TABLAS	ix
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xiii
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
DENUNCIACIÓN DEL TEMA	4
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACIÓN	4
MARCO TEÓRICO	7
CAPÍTULO 1: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS	7
1.1 INTRODUCCIÓN	7
1.2 ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA ...	8
1.2.1 Inhibidores de la fase citoplasmática	10
1.2.2 Inhibidores de la fase de transporte de precursores	10
1.2.3 Inhibidores de la organización estructural del peptidoglicano.....	10
1.3 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTÉICA	11
1.3.1 Inhibidores del inicio de la síntesis proteica	12
1.3.2 Inhibidores de la fase de activación	13
1.3.3 Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma	13
1.3.4 Inhibidores de la elongación	14
1.4 ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN EN EL METABOLISMO O LA ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS	14
1.5 ANTIBIÓTICOS ACTIVOS EN LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA	15
1.6 BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE FACTORES METABÓLICOS	16
CAPÍTULO 2: RESISTENCIA BACTERIANA	17
2.1 INTRODUCCIÓN	17
2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	18
2.2.1 Inactivación del antibiótico por enzimas.....	18
2.2.2 Impermeabilidad al antibiótico	19
2.2.3 Alteración del sitio blanco	20
CAPÍTULO 3: ANTIBIOGRAMA Y CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM)	22
3.1 INTRODUCCIÓN	22
3.2 TÉCNICAS DE ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS ...	25
3.2.1 Métodos fenotípicos.....	26
3.2.2 Métodos bioquímicos.....	27
3.2.3 Métodos genéticos	28
CAPÍTULO 4: NEUTROPENIA FEBRIL (NF)	30
4.1 INTRODUCCIÓN	30

4.2 DEFINICIONES	31
4.3 EPIDEMIOLOGIA	31
4.4 EVALUACIÓN CLÍNICA	33
4.5 EVALUACIÓN ANALÍTICA.....	35
4.5.1 Hemograma completo con fórmula leucocitaria	35
4.5.2 Pruebas de función renal.....	36
4.5.3 Pruebas de función hepática.....	36
4.5.4 Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica.....	36
4.5.5 Procalcitonina (PCT)	36
4.5.6 Hemocultivos	37
4.5.7 Cultivo de catéter venoso central	38
4.5.8 Orina completa y urocultivo	38
4.5.9 Coprocultivo	39
4.6 CATEGORIZACIÓN DE RIESGO DEL PACIENTE.....	39
4.7 TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL.....	42
4.7.1 Paciente con episodio de alto riesgo	42
4.7.1.1 Monoterapia	42
4.7.1.2 Tratamiento combinado	43
4.7.1.3 Tratamiento combinado con terapia contra cocos gram positivos	44
4.7.1.4 Tratamiento con vancomicina.....	44
4.7.2 Pacientes con episodio de bajo riesgo.....	44
4.8 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL	45
CAPÍTULO 5: METODOLOGÍA.....	47
5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	47
5.2 OBJETIVO GENERAL.....	47
5.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	48
5.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES E INDICADORES.....	49
5.7 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	51
5.8 PROCEDIMIENTO	51
5.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS	52
CAPÍTULO 6: ASPECTO ÉTICO.	53
CAPÍTULO 7: RESULTADOS	54
7.1 CARACTERÍSTICAS DEMORGRÁFICAS	54
7.1.1 SEXO	54
7.1.2 EDAD	54
7.2 ORIGEN DE LA MUESTRA.....	55
7.3 TIPO DE DIAGNÓSTICO	56
7.4 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DEL PACIENTE	58
7.5 CARACTERÍSTICAS DEL SERVICIO DE DONDE PROVIENEN LAS MUESTRAS	60
7.6 PREVALENCIA DE BACTERIAS AISLADAS EN EL ESTUDIO	60
7.7 SENSIBILIDAD BACTERIANA POR BACTERIA IDENTIFICADA.....	63
7.7.1 GRAM NEGATIVOS.....	63

7.7.2 GRAM POSITIVOS	64
7.8 RESISTENCIA BACTERIANA POR BACTERIA IDENTIFICADA	65
7.8.1 GRAM NEGATIVOS.....	65
7.8.2 GRAM POSITIVOS	67
7.9 CRUCE DE VARIABLES	68
7.9.1 RELACIÓN DE SEXO CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO	68
7.9.2 RELACIÓN DE EDAD CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO	69
7.9.3 RELACIÓN ENTRE PROCEDENCIA DE LA MUESTRA CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO	70
7.9.4 RELACIÓN DEL SITIO DE LA MUESTRA DEL CULTIVO CON BETALACTAMASA DE AMPLIO ESPECTRO.....	71
7.9.5 RELACIÓN ENTRE SEXO Y BETALACTAMASA	72
7.9.6 RELACIÓN ENTRE EDAD Y BETALACTAMASA	73
7.9.7 RELACIÓN DE BETALACTAMASAS CON PROCEDENCIA DE LA MUESTRA	73
7.9.8 RELACIÓN ENTRE BETALACTAMASA Y SITIO DE LA MUESTRA.....	74
CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN	75
CAPÍTULO 9: LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	81
CAPÍTULO 10: CONCLUSIONES	82
CAPÍTULO 11: RECOMENDACIONES	83
BIBLIOGRAFÍA.....	84
ANEXOS	91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Inhibición de la síntesis de pared bacteriana en las fases citoplasmática, de transporte y de organización. MurNac: ácido N-acetilmurámico, GlcNac: N-acetilglucosamina, MraY: MurNac translocasa, Mur: muramil ligasa	9
Gráfico 2: Inhibición de la síntesis proteica.....	12
Gráfico 3: Mecanismos de resistencia bacteriana	21
Gráfico 4: Frecuencia de Edad (Histograma)	55
Gráfico 5: Origen de la muestra analizada.....	56
Gráfico 6: Diagnóstico de pacientes por frecuencia	57
Gráfico 7: Porcentaje de uso de antibióticos previo al cultivo.....	59
Gráfico 8: Porcentaje de antibióticos utilizados previo al cultivo (ojo cambiar gráfico)	59
Gráfico 9 y 10: Prevalencia de BLEE en bacterias Gram negativas y betalactamasas en bacterias Gram positivas	62

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución según sexo.....	54
Tabla 2: Servicio del Hospital de donde provienen las muestras.....	60
Tabla 3: Aislamiento de bacterias Gram positivas.....	61
Tabla 4: Aislamiento de bacterias Gram negativas.....	62
Tabla 5: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias Gram negativas más comúnmente aisladas	64
Tabla 6: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias Gram positivas más comúnmente aisladas	65
Tabla 7: Porcentaje de resistencia antimicrobiana de las bacterias Gram negativas más comúnmente aisladas	66
Tabla 8: Porcentaje de resistencia antimicrobiana de las bacterias Gram positivas más comúnmente aisladas	68
Tabla 9. Relación sexo con BLEE	69
Tabla 10. Relación de edad con BLEE	70
Tabla 11. Relación de procedencia muestra con BLEE.....	71
Tabla 12. Relación de sitio de muestra del cultivo con BLEE.....	72
Tabla 13. Relación entre betalactamasa y sexo.....	72
No se encontró ningún tipo de relación significativa entre los distintos rangos de edad y las bacterias productoras de betalactamasa (Tabla 14).....	73
Tabla 14. Relación entre betalactamasa y edad	73
Tabla 15. Relación entre betalactamasas con procedencia muestra.....	74
Tabla 16. Relación entre betalactamasa con sitio de muestra del cultivo	74
Tabla 17 Comparación de los resultados de resistencia bacteriana entre el informe anual de la red de monitoreo y vigilancia de resistencia a los antibióticos 2010 y Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013..	79

LISTA DE FOTOS

Foto 1: Método fenotípico, antibiograma	27
Foto 2: Método bioquímico cromogénico.....	28
Foto 3: Detección bacteriana por PCR.....	29
Foto 4: Mucositis grado 1	34
Foto 5: Mucositis grado 2	34
Foto 6: Mucositis grado 3	35

RESUMEN

Antecedentes: La resistencia bacteriana se ha convertido en un problema de salud pública debido a los altos costos que esto genera y la falla del tratamiento antibiótico. Una de las medidas más importantes para contener este fenómeno es la vigilancia epidemiológica, con el fin de elaborar planes de contención. Entre los grupos de mayor riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana se encuentran los pacientes pediátricos, hospitalizados, inmunodeprimidos; debido, entre varios factores, a la utilización repetida de esquemas antibióticos empíricos de amplio espectro y a la predisposición de procesos infecciosos frecuentes.

Objetivo: El presente trabajo plantea determinar el perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital Oncológico SOLCA Quito y relacionarlos con variables clínicas y demográficas de los mismos.

Materiales y métodos: Estudio transversal, descriptivo, exploratorio donde se revisaron los cultivos y las historias clínicas de los pacientes pediátricos del Hospital SOLCA entre enero del 2012 y diciembre del 2013, Se realizó la descripción del perfil de resistencia y posteriormente, el cruce y análisis de las variables clínicas y demográficas usando el programa de análisis estadístico SPSS.

Resultados: Se obtuvieron 178 cultivos, la mayoría de muestras provinieron de hemocultivos de catéter venoso central. Se aislaron 25 especies bacterianas, 16 especies de Gram negativos y 9 especies de Gram positivos. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *E. coli* 34.8 % y *S. epidermidis* 22.4 %, El 86.1 % de bacterias Gram positivas presentaron betalactamasas. El 23.5 % de bacterias Gram negativos, presentaron betalactamasas de amplio espectro. El cruce de variables entre

bacterias resistentes productoras de betalactamasas y betalactamasas de amplio espectro con variables clínicas y demográficas no fue significativo.

Discusión: No se encontró variación en el número de aislamientos de bacterias multirresistentes entre los años 2012 y 2013. Los niveles de resistencia frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación fueron leves en bacterias Gram negativas a excepción de *K. pneumoniae* que fue moderada, la resistencia a aminoglucósidos en bacterias Gram negativas fue nula para amikacina y leve para gentamicina en el caso de *E. coli*, la resistencia a vancomicina no fue significativa en las bacterias Gram positivas. La resistencia bacteriana es independiente del servicio hospitalario, el lugar de toma de muestra, el sexo, diagnóstico y edad del paciente.

Conclusiones y recomendaciones: Deben mantenerse planes de acción para contener la propagación de cepas resistentes. Se recomienda mantener la vigilancia epidemiológica de la sensibilidad y resistencia bacteriana con el fin de analizar la evolución y progresión de las mismas.

Palabras claves: Resistencia bacteriana – Antibióticos – Pediatría – Oncología
Betalactamasa – Betalactamasa de espectro extendido

ABSTRACT

Background: Bacterial resistance has become a public health problem because of the high costs it generates and the failure of antibiotic treatment. One of the most important measures to contain this phenomenon is the regional epidemiological surveillance in order to develop action plans. Risk groups for developing bacterial resistance are hospitalized, immunocompromised, pediatric patients; due the repeated use of empirical broad spectrum antibiotic schemes and frequent predisposing infections.

Objective: This study proposes to determine the profile of bacterial resistance in pediatric oncology patients in the SOLCA Hospital of Quito, and relate clinical and demographic variables.

Materials and methods: A cross-sectional, descriptive, exploratory study design was employed from January 2012 to December 2013. The samples thus collected were microbiologically processed under standard laboratory conditions. The data acquired was analysed by computer for statistical analysis using SPSS

Results: 178 cultures were obtained, 25 bacterial species, 16 species of Gram negative and 9 of Gram positive bacteria were isolated. The most frequently isolated bacteria were *E. coli* and *S. epidermidis*. 23.5 % of Gram negative bacteria presented ESBLs. 86.1 % of Gram positive bacterias presented betalactamase.

Discussion: No variation was found in the number of isolates of multidrug-resistant bacteria between 2012 and 2013. The levels of resistance to cephalosporins of third and fourth generation were mild in Gram negative bacteria except for *K. pneumonia*, that it was moderate, vancomycin resistance was not significant in Gram positive bacteria.

Conclusions and Recommendations: Data found in this study should be used to evaluate the empirical antibiotic management. Action plans must be maintained to contain the spread of resistant strains. It is recommended to keep the epidemiological surveillance of bacterial resistance and sensitivity in order to analyze the evolution and progression of it.

Keywords: Bacterial Resistance - Antibiotics - Pediatrics - Oncology - lactamase – extended spectrum beta-lactamase

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son considerados uno de los descubrimientos más importantes en la salud del ser humano, han aumentado la calidad de vida y la longevidad de las personas y han disminuido significativamente la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas ⁽¹⁾. Gracias a los antibióticos se ha permitido el desarrollo de la medicina moderna, protegiendo a los pacientes que se someten a complicadas cirugías, como trasplantes, a pacientes que se encuentran en cuidados críticos o pacientes que poseen inmunodeficiencias congénitas o adquiridas ⁽¹⁾.

Con la penicilina, en la década de los 40 del siglo pasado, se inició la utilización de los antibióticos a gran escala ⁽¹⁾. Desde entonces se han descubierto varios antibióticos con diferentes mecanismos de acción. El objetivo de la investigación de nuevos antibióticos, ha sido encontrar mecanismos que ejerzan su acción exclusivamente en componentes bacterianos y que posean escasa o nula toxicidad en las células humanas ⁽²⁾. Así, se ha clasificado a los antibióticos en agentes bacteriostáticos cuando limitan el crecimiento bacteriano, lo cual es suficiente para tratar la mayoría de infecciones; y bactericidas, cuando matan a las bacterias, estos son sobretodo importantes en pacientes inmunodeprimidos o en determinadas infecciones; siendo algunos medicamentos bacteriostáticos y bactericidas dependiendo de la dosis utilizada o el germen contra el que se utilice ⁽²⁾. Existen antibióticos que actúan inhibiendo la función de membrana como los betalactámicos, alterando la síntesis proteica como los macrólidos, comprometiendo el metabolismo celular como las sulfonamidas, inhibiendo la síntesis de ácido nucleico como la rifampicina, entre los mecanismos de acción más importantes ⁽²⁾.

El uso de los antibióticos ha aumentado significativamente con el tiempo, hasta llegar a ser los medicamentos más prescritos a nivel mundial ⁽³⁾. Concomitantemente con el aumento de la utilización de los antibióticos, también han aparecido distintas formas de resistencia bacteriana. El someter a las bacterias a una agresión constante, ha dado como consecuencia que estas evolucionen buscando mecanismos de defensa genéticos y bioquímicos ⁽²⁾. Actualmente, se ha desarrollado resistencia a todo agente antibiótico que existe ⁽²⁾.

La resistencia antibiótica puede ser intrínseca o adquirida, la adquirida es el mayor limitante para la eficacia del tratamiento antibiótico. Esta resistencia adquirida puede desarrollarse por mutación de los genes de la bacteria o por adquisición de nuevos genes. Los nuevos genes se transmiten de célula a célula mediante elementos de transmisión genética como los transposones, plásmidos y bacteriófagos ⁽²⁾. Estos cambios genéticos, actúan sobre el mecanismo de acción de los antibióticos. Las principales alteraciones serán: inactivación de la estructura del antibiótico, producción en exceso del componente bacteriano donde actúa el antibiótico, mutación estructural del componente bacteriano donde actúa el antibiótico, disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana al antibiótico, desarrollo de mecanismos de exocitosis del antibiótico ⁽²⁾. Todos estos mecanismos se desarrollan especialmente en áreas donde hay un alto consumo de antibióticos, como hospitales y sobre todo, áreas de cuidado crítico, o áreas donde se manejan pacientes inmunodeprimidos ⁽⁴⁾.

Los individuos más susceptibles, en donde el desarrollo de resistencia bacteriana es más acelerado y complejo, son los que presentan algún grado de inmunodepresión, como por ejemplo los pacientes con neutropenia por quimioterapia, o pacientes con

VIH; ya que estos, presentan infecciones a repetición y son sometidos constantemente a tratamientos antibióticos prolongados de amplio espectro ⁽⁴⁾. Estos pacientes generalmente son tratados a nivel hospitalario sobretodo en áreas de cuidados críticos. Otro grupo de riesgo son los niños, debido a que son más proclives a contraer infecciones y son sometidos al uso frecuente de antibióticos.

El mal uso y el abuso de antibióticos son la causa directa de este problema, pero es importante reconocer a la resistencia bacteriana, como un fenómeno multifactorial y de enorme complejidad. La alta prevalencia de enfermedades infecciosas, el incremento de la pobreza, el bajo costo de los medicamentos, la ausencia de controles de calidad, la venta libre de medicamentos en las tiendas y farmacias, actividades poco éticas de promoción y distribución de antibióticos por parte de las industrias farmacéuticas, la presión de la publicidad en los medios de comunicación, el empleo de antibióticos a nivel agropecuario, entre otros, son factores que han contribuido al mal uso y abuso de los antibióticos y consecuentemente al incremento de la resistencia bacteriana ⁽¹⁾.

La resistencia bacteriana se ha convertido en un verdadero problema de salud pública, con un importante impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes y el consumo de recursos económicos ⁽³⁾

El paso más importante para contener la progresión de la resistencia bacteriana, es el conocimiento del problema y sus consecuencias, mediante la vigilancia epidemiológica, con el objetivo de poder desarrollar estrategias que frenen y retrasen la emergencia de bacterias resistentes. Un componente esencial de estas estrategias, es la creación de guías de uso racional de antibióticos, que deben tener en cuenta los datos de resistencia global, y sobre todo, regional ⁽¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

DENUNCIACIÓN DEL TEMA

¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013 y su relación con factores clínicos y demográficos?

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Los pacientes pediátricos oncológicos son una población vulnerable, si bien es cierto que existen perfiles de resistencia en la población general, para las instituciones especializadas en cáncer, sería un instrumento de gestión clínica de alta importancia ya que permitiría establecer terapéuticas individualizadas pero basadas en la resistencia local encontrada, además de tener datos que alerten para la elaboración de medidas de prevención contra resistencia bacteriana.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia antibiótica es un problema de salud pública mundial, que se asocia con el aumento en la morbilidad y mortalidad, tanto a nivel comunitario como hospitalario, y aumenta seriamente los costos de los servicios de salud. La incidencia de las infecciones por bacterias resistentes se ha incrementado rápidamente en los últimos años y representa un desafío terapéutico para el futuro ⁽¹⁾.

En 1999 se creó en el Ecuador la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana (REDNARBEC) que agrupó a 22 hospitales en diferentes zonas del país. Diez años de vigilancia epidemiológica permitieron conocer la progresión significativa de la resistencia bacteriana en el país. Se encontraron bacterias resistentes a antibióticos de primera línea de tratamiento, por lo que se recomendó utilizar antibióticos más eficaces y de segunda línea. En la comunidad se encontraron bacterias resistentes que anteriormente se encontraban únicamente a nivel hospitalario. Esto demuestra la necesidad de estudiar y entender el problema emergente de la resistencia bacteriana no solo a nivel internacional, sino también a nivel regional, para poder optimizar el uso de los antibióticos. En el año 2009, la RERNARBEC cambió de administración particular a estatal, desde entonces han disminuido los informes de resistencia bacteriana, sin embargo se encuentran recopilando datos ⁽⁷⁾.

La resistencia bacteriana se desarrolla especialmente en grupos poblacionales que son expuestos repetidamente a tratamientos antibióticos; pacientes pediátricos, inmunodeprimidos y pacientes hospitalizados, son particularmente sensibles ^(4,8).

En el área de pediatría del Hospital Oncológico de SOLCA, se encuentran pacientes entre 0 y 18 años, que debido al tratamiento con quimioterapia, desarrollan distintos grados de neutropenia, lo que les vuelve susceptibles a contraer infecciones. El manejo en estos casos es empírico, con antibióticos de amplio espectro, basados en las guías de práctica clínica de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Estas guías recogen información epidemiológica de distintas partes del mundo, sin embargo, actualmente se recomienda que las instituciones de salud que sean capaces de investigar la

etiología de las infecciones bacterianas, sensibilidad y resistencia a los antibióticos, vigile la incidencia de la resistencia local con el fin de analizar los tratamientos empíricos más cercanos a la realidad, y asegurar una mayor eficacia del manejo antimicrobiano.

El presente trabajo pretende suministrar información valiosa con el fin de optimizar el tratamiento antibiótico, y a la vez, darlo a conocer y socializarlo para que pueda ser utilizado en otras instituciones similares.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

1.1 INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por un ser vivo o derivados sintéticos. Según su capacidad de acción puede ser bactericidas cuando causan la muerte del agente infeccioso, o bacteriostáticos cuando inhiben su crecimiento, pudiendo ser un mismo agente bactericida y bacteriostático según su concentración y mecanismo de acción ⁽¹⁾. Para controlar la mayoría de infecciones basta con el efecto bacteriostático del antibiótico. La efectividad clínica de los antibióticos depende de su actividad sobre los agentes infecciosos y la ausencia o escasa toxicidad frente a las células del cuerpo humano. El objetivo es minimizar la toxicidad sobre las células eucariotas humanas y maximizar la acción terapéutica contra los microbios con medicamentos que ejerzan su acción exclusivamente sobre ellos. Las diferencias entre las células bacterianas y las eucariotas son: la existencia en las primeras de un único cromosoma que no está rodeado por membrana nuclear y se halla en contacto directo con el citoplasma, la presencia de ribosomas del tipo 70 S, y la presencia de una pared celular con peptidoglicanos, estructura que le da forma y rigidez a la bacteria. Las bacterias Gram negativas poseen mayor resistencia que las Gram positivas por presentar una membrana celular externa que contiene lipopolisacáridos, que rodea a la capa de peptidoglicanos y proporciona un papel de defensa frente a determinados antibióticos ^(1,5).

El conocimiento del mecanismo de acción de los antibióticos ayuda a predecir la actividad antibacteriana, la posibilidad de sinergia y los efectos adversos de los mismos ⁽²⁾. Los antibióticos actúan inhibiendo diversos procesos metabólicos que son necesarios para la supervivencia de las bacterias. Desde el punto de vista molecular, los antibióticos ejercen su acción inhibiendo la síntesis de la pared celular, de la síntesis de proteínas, alterando el metabolismo bacteriano o la permeabilidad de la membrana celular ⁽¹⁾. Hay otros antimicrobianos cuya función es proteger otros compuestos de las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de betalactamasas ⁽¹⁾. En general, son bactericidas los agentes que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplasmática o interfiriendo con algunos efectos metabólicos del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos ^(1,2).

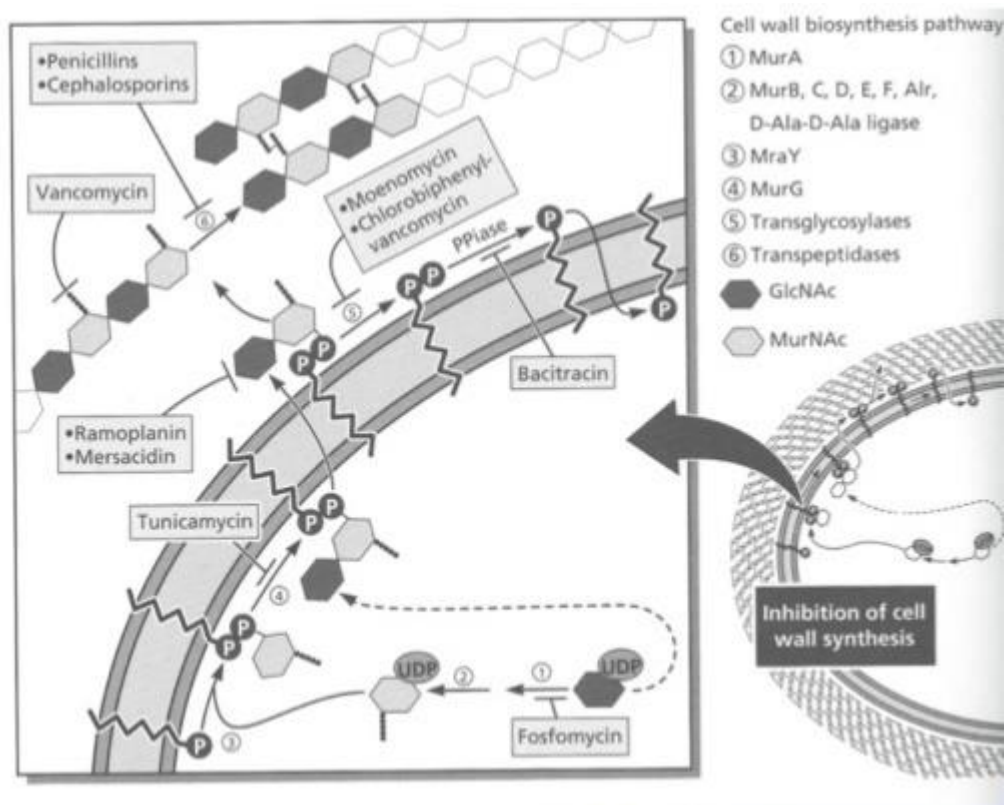
1.2 ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

La pared celular es una estructura fundamental para mantener la integridad bacteriana. Soporta la gran presión osmótica interna, le confiere rigidez y protección contra el elevado gradiente de osmolaridad que existe entre el medio y el citoplasma bacteriano. ⁽²⁾ Para que los antibióticos ejerzan su acción sobre esta estructura es necesario que se presenten las siguientes condiciones: las bacterias deben encontrarse en crecimiento activo y el medio donde se encuentren debe ser isotónico o hipotónico. En general suelen poseer mayor actividad frente a las bacterias Gram positivas debido al mayor contenido de peptidoglicanos. La mayoría son

bacteriostáticos, y poco tóxicos debido a que actúan en una estructura que no se encuentra en las células humanas. ⁽⁵⁾

Los antibióticos actúan en cualquiera de las etapas de la síntesis de la pared bacteriana: la etapa citoplasmática donde se sintetiza los precursores del peptidoglicano; la etapa de transporte a través de la membrana citoplasmática, y la organización final de la estructura (Gráfico 1) ⁽⁵⁾.

Gráfico 1: Inhibición de la síntesis de pared bacteriana en las fases citoplasmática, de transporte y de organización. MurNac: ácido N-acetilmurámico, GlcNac: N-acetilglucosamina, MraY: MurNac translocasa, Mur: muramil ligasa



Fuente: Tibayrenc M, Editor. Encyclopedia of infectious disease. 1a ed. New Jersey: Wiley; 2007

1.2.1 Inhibidores de la fase citoplasmática

Los precursores de los peptidoglucanos que se sintetizan en el interior del citoplasma bacteriano son el ácido N-acetilmurámico, N-acetilglucosamina, uridintrifosfato. La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro que ejerce su acción sobre bacilos Gram positivos, Gram negativos y algunos estafilococos. Actúa en la etapa citoplasmática inhibiendo la piruviltransferasa debido a que es un análogo estructural del fosfoenolpiruvato (Gráfico 1) ^(5, 9).

1.2.2 Inhibidores de la fase de transporte de precursores

Los precursores se movilizan a través de la membrana citoplasmática mediante un transportador lipídico, el fosfolípido undecaprenilfosfato.

Bacitracina es un antibiótico activo contra cocos Gram positivos que se une al transportador y bloquea su acción, impidiendo que se utilice nuevamente (Gráfico 1) ^(5,9).

1.2.3 Inhibidores de la organización estructural del peptidoglicano

En esta etapa, las distintas proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) ensamblan a los peptidoglicanos en la membrana bacteriana. Los betalactámicos y glucopéptidos actúan en este momento.

En el grupo de los betalactámicos se encuentran los antibióticos usados con mayor frecuencia, las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos. Su

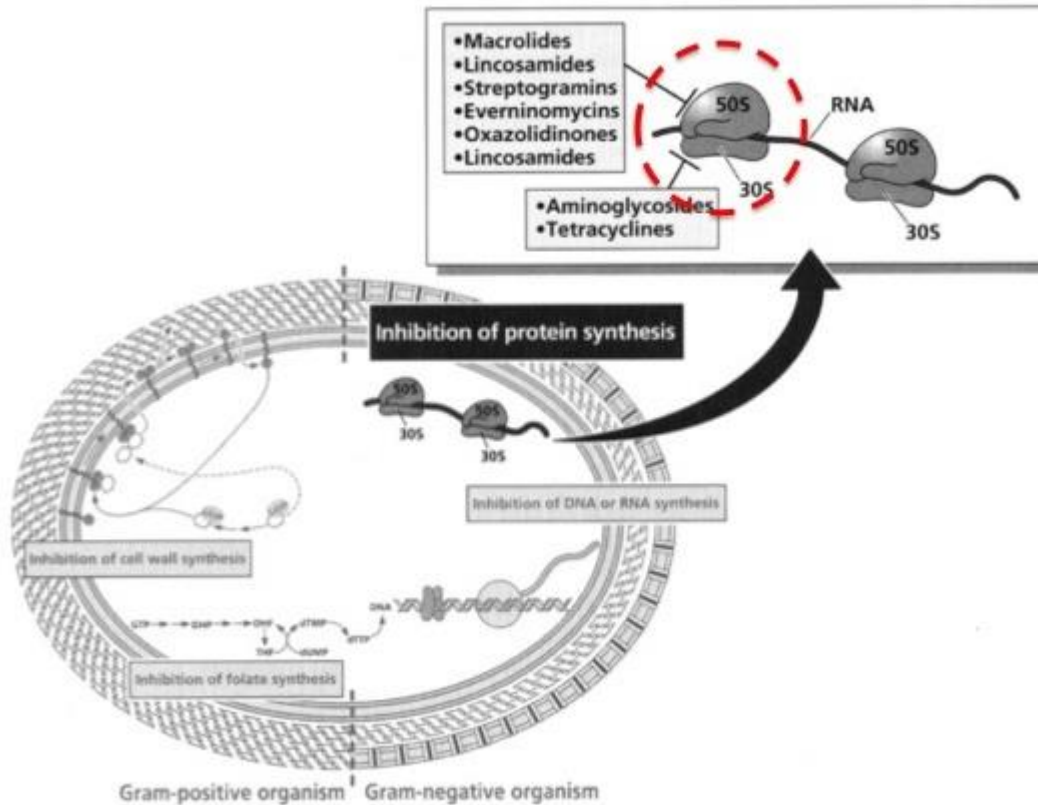
nombre se debe al anillo B-lactámico que se encuentra en la estructura de todos ellos. Son agentes bactericidas que alteran la parte final de la síntesis de los peptidoglucanos bloqueando las PBP. La unión del núcleo B lactámico a las PBPs de manera irreversible, evita la transpeptidación de la formación de la barrera de peptidoglucanos, al mismo tiempo que se activan enzimas autolíticas de la pared bacteriana ⁽⁹⁾.

Los glucopéptidos (vancomicina) bloquean la transferencia de disacáridos glucopéptidos, un paso previo al de los betalactámicos, al unirse al transportador lipídico de membrana citoplasmática y logrando evitar la elongación de los peptidoglucanos. Son moléculas de gran tamaño incapaces de atravesar las paredes de las bacterias Gram negativas, por lo que solo actúan en Gram positivas (Gráfico 1) ^(2, 5, 9).

1.3 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTÉICA

Varios antibióticos que afectan esta fase, actúan sobre los ribosomas bacterianos, sin afectar a los ribosomas eucariotes debido a la diferencia estructural de ambos. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S) con distintos ARN ribosómicos y diversas proteínas llamadas S, todos estos pueden ser lugares de unión de los antibióticos, sin embargo, la mayoría se unen a distintas bases nitrogenadas del ARN ribosómico (ARNr) que forma parte del centro de formación de enlaces peptídicos, o de la región del túnel de entrada y salida de los péptidos recién formados (Gráfico2) ^(2, 9).

Gráfico 2: Inhibición de la síntesis proteica



Fuente: Tibayrenc M, Editor. Encyclopedia of infectious disease. 1a ed. New Jersey: Wiley; 2007

1.3.1 Inhibidores del inicio de la síntesis proteica

Los aminoglucósidos y las oxazolidinonas actúan en esta fase donde el RNAm y RNAt se juntan en la unidad 30s y 50s para formar un complejo de iniciación de la síntesis de proteínas.

Los aminoglucósidos provienen de los actinomicetos del suelo, o se sintetizan de ellos, y poseen un anillo aminociclitol al que se integran distintos azúcares. Se unen de manera irreversible a un receptor de la subunidad 30s de los ribosomas bacterianos. Esta unión bloquea la actividad del complejo de iniciación con lo que se

detiene la síntesis proteica, e incorpora aminoácidos distintos a los codificados por lo que se sintetizan proteínas anormales. Los aminoglucósidos poseen un importante efecto bactericida dependiendo de su concentración, que es persistente aunque luego disminuya su concentración ^(6,9).

1.3.2 Inhibidores de la fase de activación

Para la formación normal de proteínas los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica por moléculas de ARN de transferencia. Para ello, cada aminoácido se une a su ARNt específico mediante la enzima aminoacil ARNt sintetasa. La mupirocina inhibe competitivamente a esta enzima con lo cual no puede incorporarse al aminoácido isoleucina al péptido en formación con lo que la síntesis de proteína se interrumpe ^(6,9).

13.3 Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma

Al iniciarse la síntesis proteica el proceso se mantiene con la incorporación de nuevos aminoácidos al locus A, donde se reconocen los codones del ARNm. Esta fase es bloqueada por los antibióticos tetraciclinas y glicilciclinas.

Las tetraciclinas pueden ser moléculas naturales o semisintéticas que penetran al citoplasma bacteriano y se unen de forma reversible a la unidad ribosomal 30s, bloqueando el ingreso de los complejos aminoacil-ARNt. En las células humanas pueden unirse a la subunidad 80s y causar el mismo efecto, sin embargo no existe el transporte adecuado para su ingreso a la célula. Son antibióticos de amplio espectro

con actividad para bacterias Gram positivas y Gram negativas, micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y algunos protozoos ^(2,9).

1.3.4 Inhibidores de la elongación

Una vez que el ARNt y el aminoácido que transporta se unen al locus A, la peptidiltransferasa situada en la subunidad 50s, genera la unión entre el nuevo aminoácido y la cadena peptídica en formación, lo que se conoce como transpeptidación. Los anfenicoles, los macrólidos, las lincosamidas bloquean esta fase ⁽⁹⁾.

1.4 ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN EN EL METABOLISMO O LA ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Existen diferentes fases durante la división celular para replicar la información genética del ADN y transmitirla a la descendencia. En este proceso actúan diferentes enzimas y sustratos que son el objetivo de algunos antibióticos. Los nitroimidazoles y nitrofuranos actúan directamente sobre el ADN dañándolo, las rifamicinas y quinolonas actúan sobre enzimas que participan en procesos de replicación y transcripción. Estos antibióticos poseen cierto efecto tóxico sobre las células humanas ^(1,9).

Las rifamicinas se ligan a la subunidad beta del ARN polimerasa ADN dependiente e inhiben la síntesis del ARN ribosómico y mensajero. Todos los derivados comparten el mismo mecanismo de acción por lo que la resistencia suele ser cruzada.

Las quinolonas ejercen su acción bloqueando a las topoisomerasas tipo 2 y 4, enzimas encargadas del superenrollamiento, desenrollamiento, corte, unión y separación del ADN impiden la división y reparación del ADN, lo que conlleva a la degradación del genoma ⁽⁹⁾.

1.5 ANTIBIÓTICOS ACTIVOS EN LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA

Los antibióticos que actúan a este nivel son bactericidas y tiene un efecto tóxico sobre las células humanas. Alteran la permeabilidad de la membrana, lo que permite la salida de iones potasio y macromoléculas como los ácidos nucleicos, causando un efecto lítico. A este grupo pertenecen las polimixinas, los lipopéptidos y los antibióticos poliénicos. Este mecanismo de acción es distinto al de otros antibióticos por lo que no existe resistencia cruzada. El interés por estos ha aumentado debido a que pueden llegar a ser la única opción terapéutica contra algunas bacterias multirresistentes ⁽¹⁾.

Las polimixinas se comportan como detergentes catiónicos. Tienen una parte hidrofílica con alta carga positiva, que por atracción electrostática se unen a la superficie de membrana cuya carga es negativa, desorganizan los fosfolípidos de las membranas por lo que aumenta su permeabilidad y permite el paso de metabolitos esenciales resultando en la muerte bacteriana. Las bacterias más susceptibles son las Gram negativas por contener en su membrana una cantidad mayor de fosfolípidos ⁽²⁾.

La daptomicina es un lipopéptido aniónico activo contra bacterias Gram positivas, actúa en la membrana citoplasmática produciendo una rápida despolarización con alteración del potencial eléctrico y salida de iones potasio fuera de la célula. En su

espectro de acción se incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y glucopéptidos, y *Enterococcus* resistentes a vancomicina ^(1,9).

1.6 BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE FACTORES METABÓLICOS

Algunas bacterias son incapaces de obtener de los medios ciertos elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos, por lo cual necesitan sintetizar folatos a diferencia de las células eucariotas.

Las sulfonamidas son análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA), enzima requerida para la formación del ácido fólico, por lo que este no se produce. Estos no afectan las células humanas, que obtienen el ácido fólico de la dieta. De este grupo se usa clínicamente el sulfametoxazol ⁽⁹⁾.

CAPÍTULO 2: RESISTENCIA BACTERIANA

2.1 INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es la pérdida de sensibilidad de un microorganismo a un antimicrobiano al que inicialmente era susceptible. Para que esto sea posible se necesita la aparición de un cambio permanente en el material genético del microorganismo el cual pueda ser transmitido a sus descendientes ⁽²⁾.

La resistencia que se produce naturalmente, también llamada resistencia intrínseca, es causada por selección natural a través de mutaciones al azar, sin que existan mecanismos de presión de selección antimicrobiana. Es propia de cada especie, y caracteriza el espectro de actividad de cada antibiótico ⁽¹⁾.

La resistencia adquirida es causada por el desarrollo de un mecanismo de resistencia con selección natural a causa de la exposición a antibióticos, lo que modifica la carga genética. Puede darse por mecanismos de transferencia genéticas de una bacteria a otra como los plásmidos, transposones e integrones; o por mutaciones cromosómicas. Este mecanismo de resistencia puede ser específico contra un solo fármaco, otros de la misma familia denominándose resistencia cruzada, y otros antibióticos sin relación estructural lo que se denomina multirresistencia. Existen distintos factores que han contribuido con el desarrollo de la resistencia bacteriana adquirida, entre los más importantes destacan la utilización masiva de antibióticos en animales y humanos, la prescripción generalizada de antibióticos en pacientes inmunodeprimidos y salas de cuidados intensivos, el uso de dosis y duración

inadecuadas de medicamentos, el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de las diferentes bacterias ⁽²⁾.

2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

2.2.1 Inactivación del antibiótico por enzimas

Algunas bacterias producen enzimas que hidrolizan e inactivan al antimicrobiano, este mecanismo suele ser específico y afectar a una sola familia de antibióticos o incluso a un solo antibiótico. Los medicamentos afectados por este modo de resistencia bacteriana son betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos), aminoglucósidos, eritromicina, cloranfenicol. El grupo más representativo son los betalactámicos debido a la frecuencia de su utilización. Las betalactamasas hidrolizan el anillo beta lactámico del antibiótico y lo inactivan. Existen cuatro clases de betalactamasas: penicilinasas, betalactamasas, cefalosporinasas, oxacilinasas. Puede surgir de mutaciones de los cromosomas, por la adquisición de elementos genéticos extracromosómicos (transposones o plásmidos), o de manera natural. Este mecanismo de resistencia puede ser independiente o actuar sinérgicamente con otros mecanismos de resistencia, como la alteración de la enzima diana del antibiótico ⁽³⁾.

Históricamente las bacterias se han adaptado a la exposición de los antibióticos. Casi al mismo tiempo de iniciar el uso de los betalactámicos se reportaron casos de resistencia a los mismos. Con la síntesis de la cloxacilina resistente a las betalactamasas, las bacterias respondieron alterando el sitio blanco, las enzimas D-

alanil D-alanin carboxipeptidasas (PBP), encargadas de la síntesis de la pared, lo que produjo MRSA (*Staphylococcus aureus* multirresistente). La producción de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, resistentes a las betalactamasas producidas por las bacterias Gram negativas, seleccionó cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), capaces de hidrolizar las penicilinas, todas las cefalosporinas (menos la cefamicina) y los monobactámicos, pero son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Para contrarrestar esta resistencia se produjo los antibióticos carbapenems resistentes a BLEE, sin embargo con el uso extendido de estos, las bacterias produjeron carbapenemasas que hidrolizan estos medicamentos (Gráfico 3) ⁽⁵⁾.

2.2.2 Impermeabilidad al antibiótico

Existen dos mecanismos de resistencia que evitan la entrada del antibiótico, una depende de la estructura de la pared bacteriana, y el otro por especialización de proteínas de membrana que evitan el ingreso del medicamento y al mismo tiempo facilitan el eflujo activo del antibiótico desde el interior de la bacteria ⁽⁵⁾.

Hay variación en la composición de la pared celular entre las bacterias gram positivas y las gram negativas, sobretodo de los peptidoglicanos. Las bacterias Gram negativas poseen una capa externa de peptidoglicanos, lo que les confiere un mecanismo de defensa intrínseco ante la penetración de algunos antibióticos (Gráfico 3) ⁽⁶⁾.

Estructuralmente la pared bacteriana posee lipopolisacáridos y lipoproteínas ancladas al peptidoglicano, junto con proteínas de membrana externa llamadas porinas. Estas

porinas varían en función, tamaño y número, y proporcionan una vía hidrofílica de entrada para los antibióticos al espacio intracelular. Las alteraciones de estas moléculas de porinas constituyen el ejemplo más común de mecanismo de resistencia que actúa sobre la permeabilidad del antibiótico. *P. aureuginosa* y *Enterococcus* poseen una resistencia intrínseca relacionada a la disminución de la cantidad de moléculas de porinas. Existen diferentes tipos de resistencia por este medio, según la variación de la forma y el número de porinas (Gráfico 3) ^(5, 8).

2.2.3 Alteración del sitio blanco

Este tipo de resistencia se presenta por modificación de elementos celulares bacterianos para evitar la acción antibiótica sobre ellos.

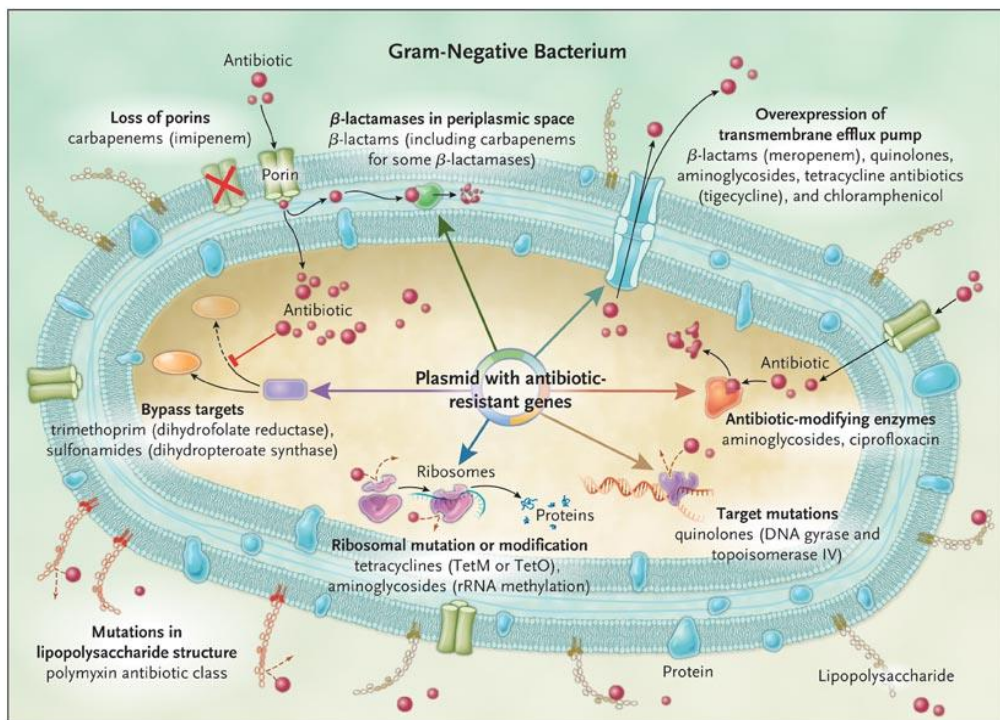
Los antibióticos que alteran la síntesis proteica actúan sobre las subunidades 30 S y 50 S de los ribosomas, algunas bacterias mutan las proteínas y moléculas que conforman estas subunidades y disminuyen de esta manera la afinidad del antibiótico hacia ellas, este mecanismo de resistencia se da frente a aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos, ácido fusídico y lincosamidas. El mecanismo de resistencia a gentamicina y amikacina es poco frecuente y depende de la mutación del péptido S12 de la subunidad 30 S (Gráfico 3) ⁽⁵⁾.

La alteración en la síntesis de ADN y ARN se puede encontrar contra fluoroquinolonas y rifampicina. Las bacterias Gram negativas mutan la topoisomerasa I para cambiar su fenotipo en el caso de resistencia contra las fluoroquinolonas; mientras que la resistencia a rifampicina está dada por la mutación de un aminoácido en una subunidad del ARN polimerasa lo cual altera su unión al

antibiótico, esta resistencia es común en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* (Gráfico 3) ⁽⁶⁾.

El mecanismo de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol está dado por la sobreproducción del sitio blanco del antibiótico y es mediado por plásmidos, en este caso la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) se produce cientos de veces más de lo normal resultando en una alta resistencia al trimetoprim. La sobreproducción de betalactamasas induce resistencia al clavulanato y se podría considerar también como sobre expresión del blanco del antibiótico (Gráfico 3) ⁽⁷⁾.

Gráfico 3: Mecanismos de resistencia bacteriana



Fuente: Kasper D., Fauci A. Harrison's Infectious Diseases. 17th ed. New York: McGrawHill Medical; 2010

CAPÍTULO 3: ANTIBIOGRAMA Y CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM)

3.1 INTRODUCCIÓN

El antibiograma es una técnica in vitro relativamente sencilla. En ella, bajo determinadas condiciones estandarizadas, un microorganismo es expuesto a un antimicrobiano, anotándose el efecto observado tras un periodo de incubación ⁽¹⁰⁾.

El antibiograma tiene una interpretación microbiológica y epidemiológica que no precisa conceptos farmacocinéticos o farmacodinámicos, sin embargo cuando se pretende hacer una interpretación clínica de éste es imperativo conocer la farmacocinética de los antimicrobianos, así como de todos los fenómenos que tienen lugar cuando se produce la interacción antimicrobiano- microbio ⁽¹⁰⁾.

En los últimos años se ha acumulado un enorme conocimiento en el terreno de la farmacodinamia (Pd) de los antimicrobianos que ha influido de manera decisiva en la definición de los índices farmacocinética (Pk)/Pd como elementos predictivos de la eficacia clínica de estos compuestos. Para algunos antimicrobianos, estos índices han contribuido de manera decisiva en la consideración de las categorías clínicas utilizadas en la interpretación del antibiograma ⁽¹¹⁾.

En un proceso de unificar criterios de sensibilidad y resistencia se crearon dos grandes comités, uno en Europa está liderado por European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y en Estados Unidos por Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), en parte, guiados por este conocimiento ⁽¹¹⁾.

La lectura interpretada del antibiograma es un complemento de la interpretación o de la categorización clínica de los resultados de sensibilidad. Consistente en el reconocimiento fenotípico de los mecanismos de resistencia y permite, a partir de éste, la inferencia de fenotipo inicial, es útil en el control de calidad y en la validación de los resultados ⁽¹¹⁾.

El antibiograma tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o a varios antimicrobianos, y traducir, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. Las primeras pruebas de sensibilidad se realizaron en la década de 1920 del siglo pasado ligadas al propio descubrimiento de los antimicrobianos ⁽¹²⁾.

La interpretación de los resultados hace referencia al análisis de las poblaciones microbianas en función de los valores de la CIM de los antimicrobianos, su relación con los mecanismos de resistencia, la Pk del antimicrobiano, en particular en el compartimento sérico, y la correlación entre el valor de la CIM y el posible éxito o fracaso terapéutico ⁽¹³⁾.

Hace pocos años la International Organization for Standardization redefinió categorías con el objetivo de evitar la confusión existente hasta el momento, en particular con la categoría intermedia. Éstas han quedado definidas en función de la probabilidad del éxito o del fracaso terapéutico:

- Sensible (S): cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.

- Intermedio (I): cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.
- Resistente (R): cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el fracaso terapéutico ⁽¹¹⁾.

Los puntos de corte, bien en valores de halos de inhibición o de CIM (Concentración Inhibitoria Mínima), se utilizan para separar estas categorías. Tanto el CLSI como el grupo EUCAST establecen en los Estados Unidos y en Europa, respectivamente, estos puntos de corte y ambos comités tienen vocación internacional ⁽¹¹⁾.

La lectura interpretada del antibiograma realiza un análisis fenotípico de los resultados de las pruebas de sensibilidad y se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos de resistencia y en su expresión fenotípica. Su objetivo principal es evitar el posible fracaso terapéutico derivado del uso antimicrobiano cuando se expresan estos mecanismos de resistencia en la bacteria estudiada en el antibiograma ⁽¹⁴⁾.

Un requisito esencial para poder realizar una adecuada lectura interpretada es conocer la identidad del microorganismo estudiado, tanto el género como la especie, ya que sin ella el resultado puede llevar a errores en la utilización de los antimicrobianos ⁽¹⁵⁾.

Otro requisito para realizar correctamente la interpretación de la lectura del antibiograma es conocer el fenotipo de sensibilidad de un microorganismo, ya que hay bacterias que siempre son resistentes a determinados antibióticos y otras que

siempre son sensibles, y la desviación de estos patrones indica si el patrón del antibiograma corresponde a un fenotipo habitual, raro o imposible ⁽¹⁵⁾.

Los fenotipos habituales son los aislamientos con mecanismos de resistencia cuya presencia es epidemiológicamente normal en el medio donde se realiza el antibiograma por ejemplo la resistencia a penicilina y sensibilidad a cloxacilina en un aislado de *S. aureus* ⁽¹⁵⁾.

Los fenotipos raros son los que presentan resistencias poco habituales, bien porque han sido recientemente caracterizadas o son muy poco frecuentes en nuestro medio. Un ejemplo es la resistencia a imipenem en *Enterobacter cloacae*, y de los segundos las cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina ⁽¹⁵⁾.

Finalmente, los fenotipos imposibles no responden a mecanismos de resistencia conocidos y es necesaria su comprobación. Estos fenotipos imposibles, en muchas ocasiones, representan un error en la identificación del microorganismo o bien problemas técnicos en la realización del antibiograma, pero también hay que tener en cuenta que la repetición de estos fenotipos en bacterias correctamente identificadas puede suponer un nuevo mecanismo de resistencia, tal es el caso de la resistencia a linezolid en *Enterococcus* ^(11,15).

3.2 TÉCNICAS DE ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

El estudio de la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos se realiza por métodos fenotípicos (técnicas de dilución y de difusión), bioquímicos y genéticos⁽¹⁵⁾.

3.2.1 Métodos fenotípicos

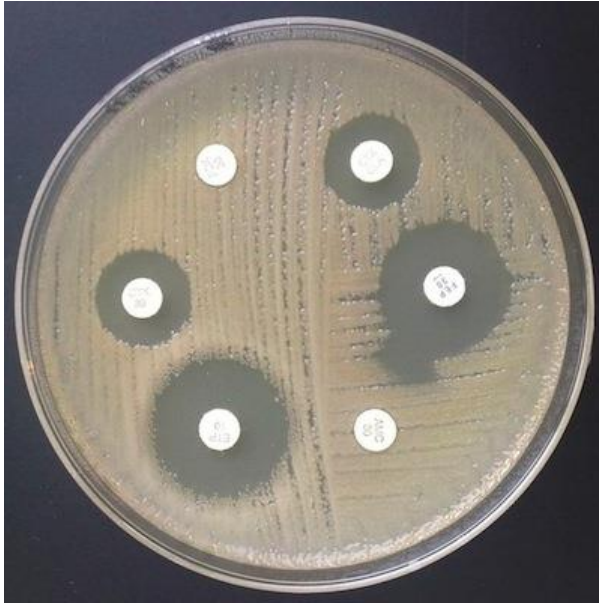
Los métodos fenotípicos (antibiograma) son los más usados. Consisten en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico. La interpretación de los resultados obtenidos permite clasificar a los microorganismos en categorías clínicas: sensibles, intermedios o resistentes. La interpretación de la sensibilidad predice mejor el fracaso (cuando es resistente) que el éxito de un tratamiento ⁽¹⁵⁾.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) es la dilución más baja de antimicrobiano en la que no se observa crecimiento bacteriano ⁽¹⁵⁾.

Las técnicas de difusión emplean discos de papel impregnados con una solución estandarizada de antibiótico que se disponen sobre la superficie de un medio sólido previamente inoculado en su superficie con una suspensión bacteriana. Tras un período de incubación de 18 horas, el diámetro del halo formado está en relación con el grado de sensibilidad del microorganismo ⁽¹⁵⁾.

La carga del disco está ajustada para que los halos de inhibición permitan diferenciar los microorganismos sensibles de los resistentes y pueda establecerse una correlación con los valores de CIM: halos pequeños se relacionan con valores altos de CMI o resistentes, y halos grandes con CMI bajas o sensibles (Foto 1) ⁽¹¹⁾.

Foto 1: Método fenotípico, antibiograma



Fuente: Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, España. 2010

3.2.2 Métodos bioquímicos

Los métodos bioquímicos se refieren a la determinación del mecanismo por el cual una bacteria es resistente a un antimicrobiano. Los más utilizados son la detección de betalactamasa con discos impregnados con una cefalosporina cromogénica que cambia de color cuando se hidroliza (método que se utiliza para la detección rápida de la resistencia a ampicilina en *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. y *Moraxella* spp. (Foto 2) ⁽¹⁵⁾.

Foto 2: Método bioquímico cromogénico



Fuente: Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, España. 2010

3.2.3 Métodos genéticos

Los métodos genéticos detectan genes de resistencia, generalmente mediante técnicas de PCR, como en el caso del gen *mecA* que codifica la producción de la PBP2a (Foto 3) ⁽¹⁵⁾.

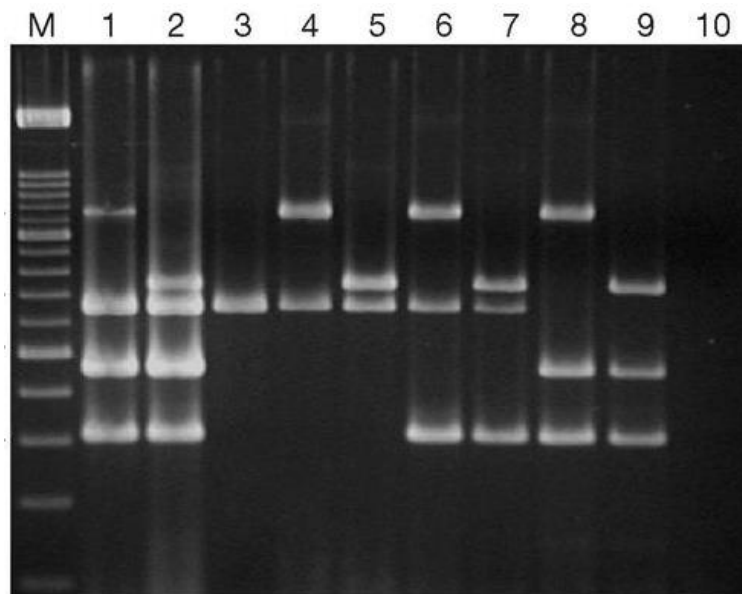
El estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas tiene interés individual como epidemiológico. La realización frecuente del antibiograma proporciona los patrones de resistencias locales y regionales que deben actualizarse periódicamente, ya que éstos pueden cambiar sustancialmente en cortos períodos ⁽¹⁶⁾.

La interpretación de la lectura del antibiograma permite estudiar la presencia de los diferentes mecanismos de resistencia que afectan a un antibiótico determinado y

permite analizar las diferencias entre pacientes, unidades, áreas o países y su evolución temporal. ⁽¹⁷⁾.

La interpretación de la lectura es una herramienta útil para el reconocimiento de los clones de alto riesgo que presentan elevada epidemicidad y que pueden permanecer durante largos períodos de tiempo en el ambiente hospitalario. Con esta práctica se pueden modificar actuaciones epidemiológicas ante situaciones de brotes ⁽¹⁷⁾.

Foto 3: Detección bacteriana por PCR



Fuente: Watson, J. D.; Baker, T. A.; Bell, S. P.; Gann, A.; Levine, M. et al. Molecular Biology of the Gene (Fifth edition edición). San Francisco: Benjamin Cummings 2004.

CAPÍTULO 4: NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

4.1 INTRODUCCIÓN

El concepto de neutropenia y fiebre (NF) fue introducido hace 40 años por Bodey y colaboradores, quienes establecieron que en pacientes con cáncer incrementaba significativamente la incidencia de infecciones severas cuando tenían bajo número de neutrófilos circulantes ⁽¹⁸⁾.

La presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia infectológica, dado que las complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes representan una importante morbi-mortalidad, motivo por el cual es necesario realizar una rápida evaluación e instauración de antibióticos de amplio espectro ⁽¹⁸⁾.

En el momento en que se hace este diagnóstico, el médico debe conducir una entrevista y un examen físico rigurosos, obtener cultivos e iniciar antibióticos, para combatir un amplio espectro de microorganismo. La decisión de suspender los antibióticos se debe basar en el conteo de neutrófilos, la persistencia de la fiebre y la presencia o ausencia de factores de riesgo ⁽¹⁹⁾.

Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) la patología oncológica más frecuente en pediatría, recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, de dos a tres años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril ⁽²⁰⁾.

4.2 DEFINICIONES

Fiebre: Registro único de temperatura axilar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $> 38^{\circ}\text{C}$ con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora ⁽²¹⁾.

Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/ mm^3 o < 1.000 céls/ mm^3 cuando se predice una caída a una cifra < 500 céls/ mm^3 en las 24 ó 48 horas siguientes⁶⁻⁹. Un RAN < 100 céls/ mm^3 es considerado como neutropenia profunda ⁽²⁰⁾.

4.3 EPIDEMIOLOGIA

Los niños con neutropenia febril presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se las considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio ⁽²⁰⁾.

Entre 15 y 25% de los niños con neutropenia febril presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado ⁽³⁾. Es importante recordar que los niños con cáncer tienen también infecciones virales respiratorias y entéricas, en igual proporción que la población pediátrica inmunocompetente ⁽²⁰⁾.

En las últimas décadas ha habido un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril, dados por nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso

de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVC), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación de los pacientes (22).

Las primeras publicaciones de infecciones en neutropenia febril registraban predominio de infecciones por bacilos Gram negativos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, con posterior descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de los gérmenes Gram positivos, (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*). No es infrecuente encontrar infecciones polimicrobianas (18).

La variación en la flora causante de las infecciones en neutropenia febril ha venido acompañada de la emergencia de nuevos patrones de susceptibilidad a antimicrobianos: *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.* resistentes a vancomicina. *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S. grupo viridans*, con resistencia a betalactámicos y bacilos Gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (18).

Las infecciones fúngicas habitualmente se presentan como infecciones secundarias y solo el 5% lo hacen en el comienzo del episodio. La *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. tropicalis*) seguida de *Aspergillus spp.* (*A. niger*, *A. fumigatus*), son los hongos más comunes (18).

4.4 EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación clínica de ingreso es clave para tres aspectos: realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección, y orientar hacia la etiología del episodio ⁽²⁰⁾.

El interrogatorio inicial debe contemplar: tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos ⁽²⁰⁾.

El examen clínico implica medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y un examen físico segmentario detallado. Se sugiere medir la temperatura axilar y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en los pacientes con fisuras anales o mucositis rectal ⁽²⁰⁾.

El paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección. Aproximadamente la mitad de los pacientes con neutropenia febril presentará foco clínico de infección. El examen físico debe ser exhaustivo, repetido más de una vez y con especial énfasis en el aparato respiratorio, faringe, abdomen, zona de inserción de CVC, piel y tejidos blandos, periné y genitales externos, y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas ⁽²⁰⁾.

La boca deberá examinarse cuidadosamente en busca de mucositis, la que se clasificará en los siguientes grados:

Grado 1 o incipiente. La mucosa oral está enrojecida, brillante y con posibles áreas blanquecinas. Las encías se encuentran aumentadas de volumen. La lengua saburral, roja, seca y edematosa. Se describe ardor espontáneo y continuo. (Foto 1)

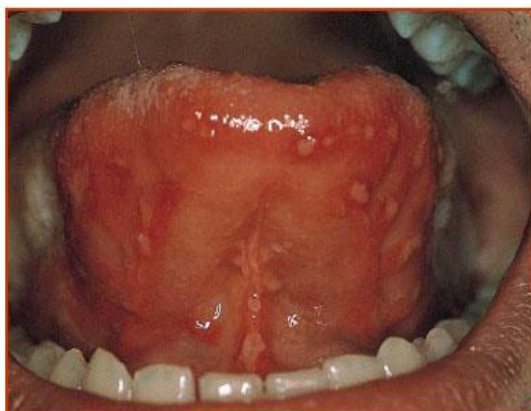
Foto 4: Mucositis grado 1



Fuente: Anales de Pediatría Vol. 71. Núm 6

Grado 2 o moderado. A lo anterior se agregan úlceras localizadas. El niño se resiste a comer por el dolor. (Foto 2)

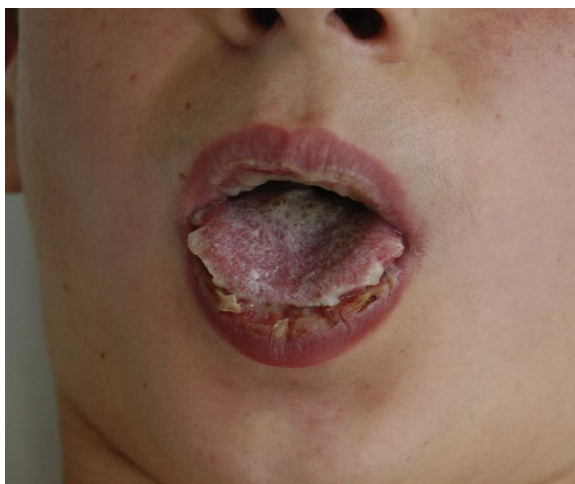
Foto 5: Mucositis grado 2



Fuente: Anales de Pediatría Vol. 71. Núm 6

Grado 3 o grave. Hay intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. El gran dolor impide al paciente comer y beber, e incluso deglutir saliva ⁽²⁰⁾. (Foto 3)

Foto 6: Mucositis grado 3



Fuente: Anales de Pediatría Vol. 71. Núm 6

Alrededor de 15% de los pacientes presentan infecciones secundarias o superinfecciones. Usualmente son diagnosticadas dentro de los primeros 10 días del episodio de NF y prevalecen las etiologías fúngicas ^(20,23).

4.5 EVALUACIÓN ANALÍTICA

Todos los niños con neutropenia febril deberán tener a su ingreso los siguientes exámenes complementarios:

4.5.1 Hemograma completo con fórmula leucocitaria

La detección de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³, recuento absoluto de monocitos (RAM) < 100 céls/mm³, al igual que un recuento de plaquetas < 50.000 céls/mm³ son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Se deben

controlar al inicio y luego cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente ⁽²⁰⁾.

4.5.2 Pruebas de función renal

Los pacientes con antecedente de falla renal o los que recibirán fármacos potencialmente nefrotóxicos deberán ser evaluados en su función renal con la solicitud de uremia, creatinina y electrolitos en sangre ⁽²¹⁾.

4.5.3 Pruebas de función hepática

Se solicitará en aquellos pacientes con compromiso sistémico o de alto riesgo.

4.5.4 Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica

Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora (IBI) ⁽²¹⁾.

4.5.5 Procalcitonina (PCT)

La procalcitonina (PCT), es un péptido sintetizado en condiciones normales por las células C de la glándula tiroides y transformado rápidamente en calcitonina, sus niveles en sangre son muy bajos. Las concentraciones de PCT circulante en individuos sanos permanece por debajo de 0.05 ng/ml. ^(20, 40)

La elevación en sangre de la PCT se inicia a partir de las 2 h del estímulo infeccioso y alcanza sus niveles máximos entre las 12 y las 24 h. Sin embargo, en un estudio

publicado por Sandri et al., en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril y con determinaciones de PCT seriadas, los autores obtienen una sensibilidad del 62,3% y una especificidad del 80,7% con un punto de corte de 0,5ng/ml. ⁽⁴⁰⁾

Otro estudio por Aznar y colaboradores, determinaron una especificidad (91%), que ante la presencia de valores iguales o superiores a 0,5ng/ml sea posible predecir con cierta seguridad la presencia de bacteriemia e iniciar tratamientos antimicrobianos a la espera de los resultados de los hemocultivos, además obtuvieron una sensibilidad (59,1%) que obligan a plantear estudios que contemplen la determinación seriada de PCT con la finalidad de conocer su verdadera capacidad diagnóstica y pronóstica, así como al diseño de sistemas que incluyan parámetros clínicos y analíticos. ⁽⁴⁰⁾

En conclusión, son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con neutropenia febril. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica ⁽²⁰⁾.

4.5.6 Hemocultivos

En todos los niños con neutropenia febril se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del catéter venoso central, en aquellos pacientes que lo tienen. El volumen extracción de sangre recomendado en niños es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos ⁽²⁰⁾.

En general, los métodos automatizados de hemocultivos permiten la detección rápida de los patógenos (1-1,5 días de media), minimizan las contaminaciones pues están

expuestos a una menor manipulación en el laboratorio y son considerados métodos ideales en pediatría ⁽²³⁾.

Los frascos de cultivo que se usan son BACTEC Plus Aerobic y BACTEC Plus Anaerobic, la muestra que se va a analizar se inocula en uno o más frascos que se introducen en el instrumento BACTEC 9050 de la serie fluorescente para su incubación y lectura periódica, cada frasco contiene un sensor químico que puede detectar incrementos de CO₂ producidos por el crecimiento de microorganismos. El instrumento controla el sensor cada 10 minutos para detectar un aumento de la fluorescencia que es proporcional a la cantidad de CO₂ presente. Una lectura positiva indica la presencia de presuntos microorganismos viables dentro del frasco. ⁽⁴¹⁾

La muestra debe recogerse empleando técnicas estériles con objeto de reducir la posibilidad de contaminación. El volumen de muestra recomendado es de 1 – 3 ml los frascos pediátricos, con medidas de asepsia y antisepsia previa toma de la muestra, y llevar al laboratorio tan pronto sea posible.

4.5.7 Cultivo de catéter venoso central

Si el catéter fue extraído del paciente, se recomienda extraer el dispositivo en forma séptica, se corta su punta y envía al laboratorio ⁽²⁰⁾.

4.5.8 Orina completa y urocultivo

Se recomienda tomar muestras para realizar un examen elemental de orina a todos los niño con NF. El urocultivo se realiza en los pacientes con alta sospecha de infección urinaria. No se recomienda la cateterización de la vía urinaria en los niños inmunocomprometidos por el riesgo de bacteriemia relacionada al procedimiento ⁽²⁰⁾.

La toma de la muestra se la realizará en un frasco estéril y por micción, tras una asepsia y antisepsia adecuada de los genitales externos, la orina se debe recoger a primera hora de la mañana y de la mitad de la micción, si son portadores de sonda la muestra se debe recoger de forma directa de la sonda, pero nunca de la bolsa, se siembra en agar CLED y se procesa en la máquina MICROSCAN WALK se espera la sensibilidad en 24 horas. ⁽²⁰⁾

4.5.9 Coprocultivo

Deberá tomarse una muestra en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis. Se recomienda buscar toxina A y B de *Clostridium difficile* en los niños con diarrea.

La toma de muestra de líquido cefalorraquídeo para citoquímico, citológico, Gram y cultivos solo se realiza en pacientes con compromiso de sistema nervioso central ⁽¹⁸⁾.

En caso de lesiones cutáneas (vesículas, úlceras, pústulas, nódulos) se recomienda la obtención de una biopsia y el estudio por anatomía patológica, microbiología y biología molecular ⁽²⁰⁾.

En todo paciente con síntomas respiratorios se realizará estudio por imágenes. Otras imágenes diagnósticas se realizarán de acuerdo a la evolución clínica del paciente ⁽²¹⁾.

4.6 CATEGORIZACIÓN DE RIESGO DEL PACIENTE

Los estudios en el área pediátrica han demostrado que desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios, existen factores que permiten predecir el riesgo

que puede tener un niño en caso de tener una evolución complicada. Los principales factores de riesgo que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican un mal pronóstico, son los siguientes ⁽¹⁹⁾.

Los factores de riesgo al ingreso hospitalario son: Presentación aguda de neutropenia, duración de la neutropenia, bacteremia, mal estado general, paciente menor de un año, diagnóstico de leucemia o linfoma, presencia de celulitis en cara, alrededor del catéter o perianal, presencia de gingivitis, mucositis grave, enteritis, dificultad respiratoria grave, enfermedad de base no controlada, compromiso de la médula ósea por enfermedad de base, expectativa de tener neutropenia mayor a 7 días, presencia de signos de enfermedad concomitante, proteína C Reactiva (PCR) mayor 90 mg/dl, plaquetas menor 50000/mm³, neutrófilos o monocitos menores de 100/mm³, quimioterapia reciente (últimos 7 días)

Los factores de riesgo a las 48 horas son: Hemocultivo positivo, estado febril, foco clínico sin control, signos de enfermedad asociada.

En estudios multicéntricos efectuados en Argentina se ha validado un puntaje de riesgo de mortalidad con gran sensibilidad y especificidad, con los siguientes aspectos: Estado de la enfermedad de base, 3 puntos; enfermedad asociada, 2 puntos y bacteremia, 1 punto.

Los niños que presentan un puntaje mayor a 4 deben considerarse como alto riesgo, Esta escala mostró alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (20).

Santaloya y colaboradores elaboraron una escala de riesgo que permite clasificar un paciente como de bajo o alto riesgo, su grupo halló 5 parámetros: PCR mayor a 90 mg/dl, presencia de hipotensión, conteo de plaquetas menor a 50000/mm³, intervalo

menor 7 días después del último ciclo de quimioterapia y tener leucemia como tipo de cáncer ⁽²⁴⁾.

Se considera de alto riesgo para infección bacteriana invasiva si tenía dos o más factores de riesgo o si presentaba una PCR mayor a 90 mg/dl, hipotensión o recaída de leucemia como único factor ⁽²⁰⁾.

Se considera de bajo riesgo si no posee factores de riesgo o si tiene como únicos factor, un conteo de plaquetas menor o igual a 50000/mm³ o haber recibido quimioterapia en los últimos 7 días ⁽²⁰⁾.

La mortalidad asociada a neutropenia febril es del orden de 2 a 3% en niños, siendo mayor en los pacientes con episodios de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de 12.446 fichas clínicas de pacientes bajo 21 años de edad que evaluó datos de egreso de hospitales de Estados Unidos con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril, se reportó una mortalidad de 3% y los factores de riesgo asociados a esta fueron: edad < de un año o > 12 años, tipo de cáncer (leucemia mieloide y segundo cáncer), presencia de bacteriemia o sepsis, presencia de hipotensión arterial y neumonía. En el año 2007 se publicaron dos estudios prospectivos provenientes de América Latina, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con cáncer; ambos reportaron una mortalidad por NF de 2,5%. Uno de estos estudios, realizado en Argentina, identificó en una población de 714 episodios, tres factores: enfermedad de base avanzada, co-morbilidad y presencia de bacteriemia. El otro estudio, realizado en Chile, identificó al momento del ingreso ocho variables relacionadas con riesgo de morir durante el episodio de neutropenia febril en 561 episodios analizados: recaída de leucemia, hipotensión arterial, diagnóstico de sepsis, recuento absoluto de neutrófilos < 100 céls/mrtf, recuento absoluto de monocitos <

100 céls/mrrf, nitrógeno ureico > 18 mg/dL, PCR sérica > 90 mg/L y positividad de cultivos obtenidos de un sitio estéril ⁽²⁰⁾.

4.7 TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

4.7.1 Paciente con episodio de alto riesgo

Los pacientes con episodios de alto riesgo deben hospitalizarse y recibir antimicrobianos por vía intravenosa. Varios estudios comparativos han ensayado diferentes estrategias de tratamiento con eficacia semejante: monoterapia, terapia combinada con aminoglucósidos, y cualquiera de las anteriores con o sin terapia anti cocáceas Gram positivas (betalactámicos o glucopéptidos) ⁽²⁵⁾.

4.7.1.1 Monoterapia

Las cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción anti-pseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos (imipenem o meropenem) y las penicilinas anti-pseudomónicas (piperacilina/ tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico) han sido igualmente efectivas para el tratamiento de los episodios de NF que los tratamientos combinados con aminoglicósidos ⁽²⁰⁾.

Se recomienda escoger los agentes antimicrobianos en base a los datos epidemiológicos locales de susceptibilidad bacteriana. En los lugares donde exista alta prevalencia de infecciones por bacilos Gram negativos productores de

betalactamasas de espectro extendido se recomienda el uso empírico de piperacilina/tazobactam y como segunda alternativa carbapenémicos ^(19,20).

En una meta-análisis reciente que incluyó tres ensayos, con asignación aleatoria en 263 niños con neutropenia febril, pudo demostrarse que la mortalidad a los 30 días de los pacientes tratados con cefepime era mayor que la ocurrida en niños tratados con ceftazidima. Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica; sepsis de origen abdominal; infección por *Bacillus cereus*; y administración parenteral de alguna cefalosporina de tercera generación los siete días previos. Los aminoglucósidos no se recomiendan para ser utilizados como monoterapia ⁽²⁶⁾.

4.7.1.2 Tratamiento combinado

En todo paciente con un episodio de alto riesgo se recomienda considerar en el tratamiento antimicrobiano empírico cobertura frente a *P. aeruginosa*. La combinación de un betalactámico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) han sido los regímenes recomendados. Con la ventaja de ampliar el espectro antibacteriano, tener un rápido efecto bactericida y disminuir la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos durante el tratamiento ⁽²⁰⁾.

En la actualidad existen condiciones donde la terapia combinada con un aminoglucósido es recomendada: sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa* ^(19,20).

4.7.1.3 Tratamiento combinado con terapia contra cocos gram positivos

La administración de betalactámicos con acción anti estafilocócica (oxacilina/cloxacilina/cefazolina) en la terapia empírica inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local. El uso de glucopeptidos (vancomicina) en niños con NF debe estar limitado a indicaciones específicas, debido a la posibilidad de emergencia de microorganismos resistentes a vancomicina (p. ej.: *Enterococcus* spp). Un meta-análisis reciente demostró que el uso de glucopeptidos puede ser diferido hasta contar con la documentación microbiológica de la infección ^(20,21).

4.7.1.4 Tratamiento con vancomicina

Se recomienda el uso de vancomicina en evidencia clínica de sepsis o de compromiso hemodinámico, infección asociada a catéteres centrales, infección de piel y tejidos blandos (en nuestro medio *S. aureus* oxilinoresistente de la comunidad mayor del 15%), infecciones osteoarticulares, sospecha de meningitis o infección asociada a derivaciones del sistema nervioso central ^(20,27).

4.7.2 Pacientes con episodio de bajo riesgo

En los pacientes calificados de bajo riesgo, es decir, que no cumplen ninguno de los puntos para ser considerados de alto riesgo y según sean las características clínicas, se han propuesto terapias de hospitalización cortas con antibióticos parenterales (por ejemplo, ceftriaxona o la combinación ceftriaxona más amikacina) seguidas por

terapia oral con una cefalosporina oral de tercera generación (cefixime), o una quinolona (ciprofloxacina) con éxito terapéutico mayor al 98% ⁽²⁶⁾.

Los pacientes de bajo riesgo deben revalorarse a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral. De persistir con criterios de bajo riesgo podrá rotarse el tratamiento a la vía oral (cefixima, cefuroxima o ciprofloxacina) y completar el tratamiento en esta modalidad, o podrán mantener terapia ambulatoria con antimicrobianos intravenosos de utilización cada 24 horas (ceftriaxona) ⁽²⁰⁾.

4.8 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Todos los niños que cursan con neutropenia febril deben ser evaluados en forma diaria hasta que el recuento de neutrófilos sea mayor de 500 céls/mm³ y se encuentren sin fiebre. La eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico deberá ser evaluada luego de 72 horas en los pacientes de alto riesgo y a las 24-48 horas en los niños con episodios de bajo riesgo ^(20,21).

La evolución se catalogará en base a evaluación clínica, con el control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y hallazgos al examen físico. Evaluación de laboratorio con la medición de PCR sérica es recomendable en los primeros tres días en forma diaria, solicitud de hemograma cada 48 – 72 horas hasta valores aceptables de recuentos de neutrófilos, plaquetas y monocitos. La evaluación microbiológica considerar los resultados microbiológicos para los ajustes de la terapia antimicrobiana. Se recomienda además, siempre que sea posible, repetir la toma de muestra de los exámenes microbiológicos que hayan resultado positivos hasta lograr su negativización ^(19,20).

Habitualmente la media de duración de la fiebre en episodios de alto riesgo es entre 5 y 7 días y en episodios de bajo riesgo de 2 a 3 días.

CAPÍTULO 5: METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio es exploratorio transversal.

5.2 OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito de enero del 2012 a diciembre 2013 y su relación con factores clínicos y demográficos.

5.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y clasificar según el método de Gram a las principales bacterias aisladas en los cultivos de los pacientes pediátricos
- Determinar prevalencias específicas de resistencia bacteriana según tipo de bacterias.
- Establecer la frecuencia de tratamiento antibiótico previa la toma de cultivo
- Identificar la resistencia por variables clínicas y demográficas como edad, sexo, servicio de hospitalización, tipo de cáncer, lugar de toma de muestra.
- Describir los patrones de sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados
- Determinar la relación entre factores clínicos y demográficos con la resistencia bacteriana.

- Establecer progresión de aislamientos de cepas bacterianas resistentes en el servicio pediátrico durante los años 2012 a 2013.
- Identificar las cepas bacterianas multirresistentes y determinar su relación con variables clínicas y demográficas

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Reportes de cultivos realizados a pacientes entre 0 y 18 años de edad del servicio de pediatría del Hospital Oncológico de SOLCA, con diagnóstico de cualquier variedad de cáncer.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Reportes de cultivos de otros servicios del hospital, edad de pacientes mayores a 18 años

5.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES E INDICADORES

Variables	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha actual	Media	Edad en años cumplidos
Sexo	Clasificación genética sexual masculino y femenino	Proporción	Femenino Masculino
Sitio de procedencia de la muestra	Lugar de procedencia de la muestra del cultivo	Proporción	Sangre venosa periférica (SVP) Catéter venoso Central (CVC) Orina Secreción purulenta Secreción faríngea Secreción endotraqueal Secreción ocular Punta de catéter Secreción vaginal Secreción perianal Médula ósea Heces Líquido ascítico Líquido céfalo raquídeo Líquido pleural
Tipo de tratamiento antibiótico recibido	Tratamiento antibiótico	Proporción	Betalactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, Monobactámicos) Macrólidos Aminoglucósidos Glicopeptidos Lincosamidas Quinolonas Sulfonamidas
Servicio hospitalario de procedencia del paciente	Lugar de procedencia del paciente en el hospital	Proporción	Hospitalización (piso) Cuidados intensivos (UCI) Consulta externa Emergencias
Tipo de cáncer	Diagnostico principal del cáncer con alcance de 3 dígitos del CIE 10	Proporción	Leucemia linfoide aguda Leucemia aguda no linfocítica Leucemia mielode crónica Otras leucemias Linfoma Hodgkin Linfoma no Hodgkin Linfoma de Burkitt Linfomas inespesíficos Ependimoma Astrocitoma Tumor neuroectodérmico primario Otros gliomas Neuroblastomas Retinoblastomas Nefroblastoma Carcinoma renal Hepatoblastoma Carcinoma hepático

			Osteosarcoma Condrosarcoma Sarcoma de Ewing Rabdomiosarcoma Fibrosarcomas Tumores de células germinales Carcinoma gonadal Carcinoma adrenocortical Carcinoma tiroideo Carcinoma nasofaríngeo Melanoma maligno
Bacteria multirresistente	Resistencia bacteriana a dos o más antibióticos	Proporción	SI NO
Sensibilidad del antibiótico	Sensibilidad del antibiótico reportado en el laboratorio	Proporción	SI NO
Resistencia bacteriana	Resistencia bacteriana reportada en laboratorio	Proporción	SI NO
Bacteria identificada	Tipo de bacteria identificada	Proporción	<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Burkholderia (P.) cepacia</i> <i>Enterobacter agglomerans grupo</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Gemella especies</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Pseudomonas fluorescens/putida</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Salmonella species</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus hominis subesp. Hominis</i> <i>Staphylococcus schleiferi subespecie schleiferi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Clasificación bacteriana	Técnica de tinción de membrana de bacteria de Gram	Proporción	Gram positivo Gram negativo
Producción de betalactamasa	Enzima producida por bacterias responsable de resistencia antibiótica	Proporción	Betalactamasa positiva Betalactamasa negativa
Producción de betalactamasa de amplio espectro	Enzima producida por bacterias responsable de resistencia antibiótica	Proporción	BLEE positiva BLEE negativa

5.7 POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio se lleva a cabo con los resultados de cultivos de sangre, orina, heces, secreciones de diferentes sitios; de infecciones bacterianas de pacientes pediátricos de 0 a 18 años del Hospital de SOLCA núcleo Quito, desde enero del 2012 hasta diciembre del 2013. Los cultivos son identificados con el equipo automatizado MicrScan WalkAway 40 del laboratorio del hospital, tomando en cuenta las guías anuales de la “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI), para realizar el punto de corte de resistencia bacteriana.

Se calcula una muestra con un 30% de prevalencia, basados en un estudio de la región¹, con un 30% de prevalencia de resistencia. Dicho tamaño muestral mínimo se establece en 165 cultivos con un nivel de confianza de 95% y una precisión de 0,07. Se utiliza la siguiente formula: $n = z^2 \cdot \{ [p(1-p)] / e^2 \}$.

5.8 PROCEDIMIENTO

La investigación utilizará un instrumento de recolección tipo lista de chequeo, Para reconocer los cultivos positivos y antibiogramas, se analizarán los registros físicos del laboratorio del hospital, archivados anualmente. Los datos clínicos de cada caso serán obtenidos de las bases de datos informática del hospital.

¹Cortez, Daniela, Rodríguez, Natalie, Benadof, Dona, Zamorano, Agustín, & Tordecilla, Juan. (2012). Bacteriemia en pacientes oncológicos: Experiencia en un hospital pediátrico. *Revista chilena de infectología*, 29(2), 164-168. Recuperado en 30 de junio de 2014, de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200007&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0716-10182012000200007.

5.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Inicialmente se realizará una descripción de las variables, para las cualitativas se recurrirán a tablas estadísticas para determinar las frecuencias y posteriormente se realizará un análisis con cruces de variables, en tablas de contingencia 2x2 y 2xn y OR con su intervalo de confianza y como medida del efecto la prueba estadística Chi cuadrado que se utilizará en las variables cualitativas y la prueba T de student para los cuantitativas. En caso de varianzas diferentes reunimos a la prueba de Mann Whitney significancia estadística equivaldrá p menor 0.05

CAPITULO 6: ASPECTO ÉTICO.

Se realizó el proceso de aprobación del estudio en la institución participante, se informó acerca de los objetivos del estudio y el uso que se le diera a la información recopilada. Debido a que se usaron cepas aisladas de los pacientes oncológicos del servicio de Pediatría de la institución, a quienes se les realizaron los cultivos como parte de los procedimientos clínicos habituales en el servicio, no se realizó solicitud de autorización de los pacientes. Durante todo el estudio la información se manejó de forma confidencial. Los investigadores se declaran responsables de toda la información clínica y personal en su posesión y la conservará de manera segura.

Como autores declaramos no tener conflictos de interés ni presiones académicas o laborales con la institución participante.

CAPÍTULO 7: RESULTADOS

En el área de Pediatría del Hospital de SOLCA, durante los años 2012 y 2013 se obtuvieron un total de n =178 (100%) cultivos con crecimiento bacteriano de pacientes entre 0 y 18 años. Del total de las muestras recogidas, el 39.9 % (n= 71) correspondieron al año 2012 y el 60.1 % (n= 107) al año 2013.

7.1 CARACTERÍSTICAS DEMORGRÁFICAS

7.1.1 SEXO

El 58,4 % de los datos analizados provinieron de mujeres, mostrando una ligera tendencia de distribución a favor de la mujeres, con una razón de feminidad de 1.4:1 (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución según sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	104	58.4
Masculino	74	41.6
Total	178	100.0

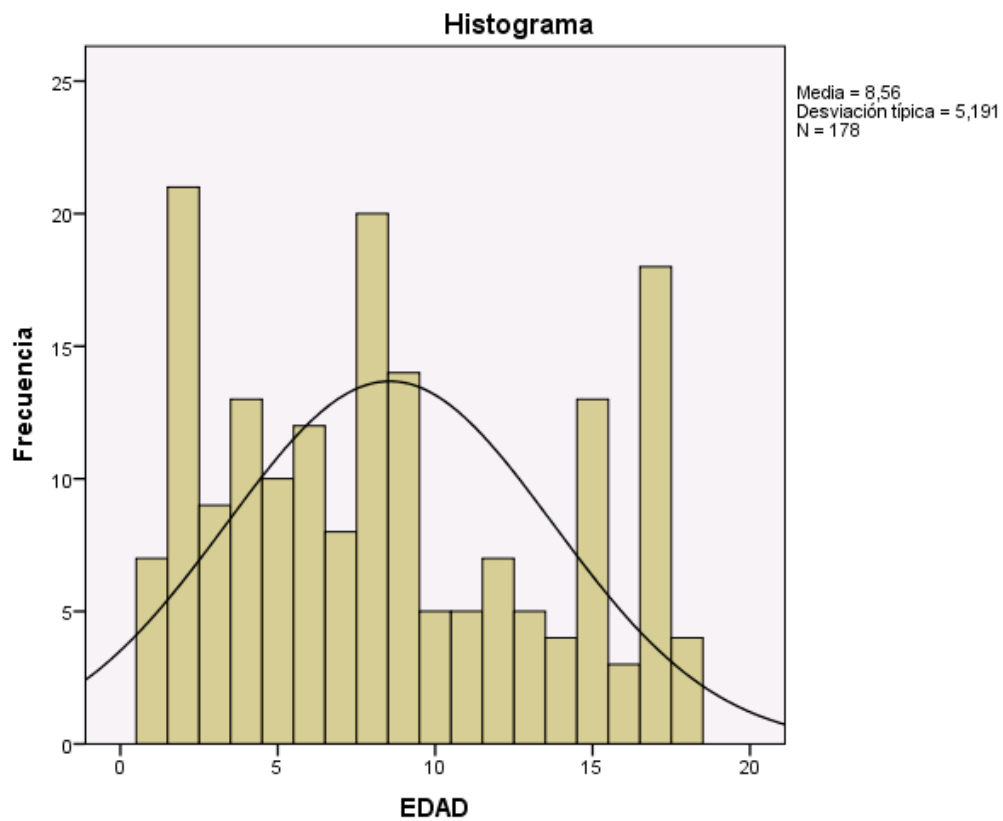
Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.1.2 EDAD

El promedio de edad fue 8.56 ± 5.191 años (rango: 0 – 18 años), encontrándose a la mayoría de pacientes en el rango escolares (6 – 12 años) (Gráfico 4).

Grafico 4: Frecuencia de Edad (Histograma)



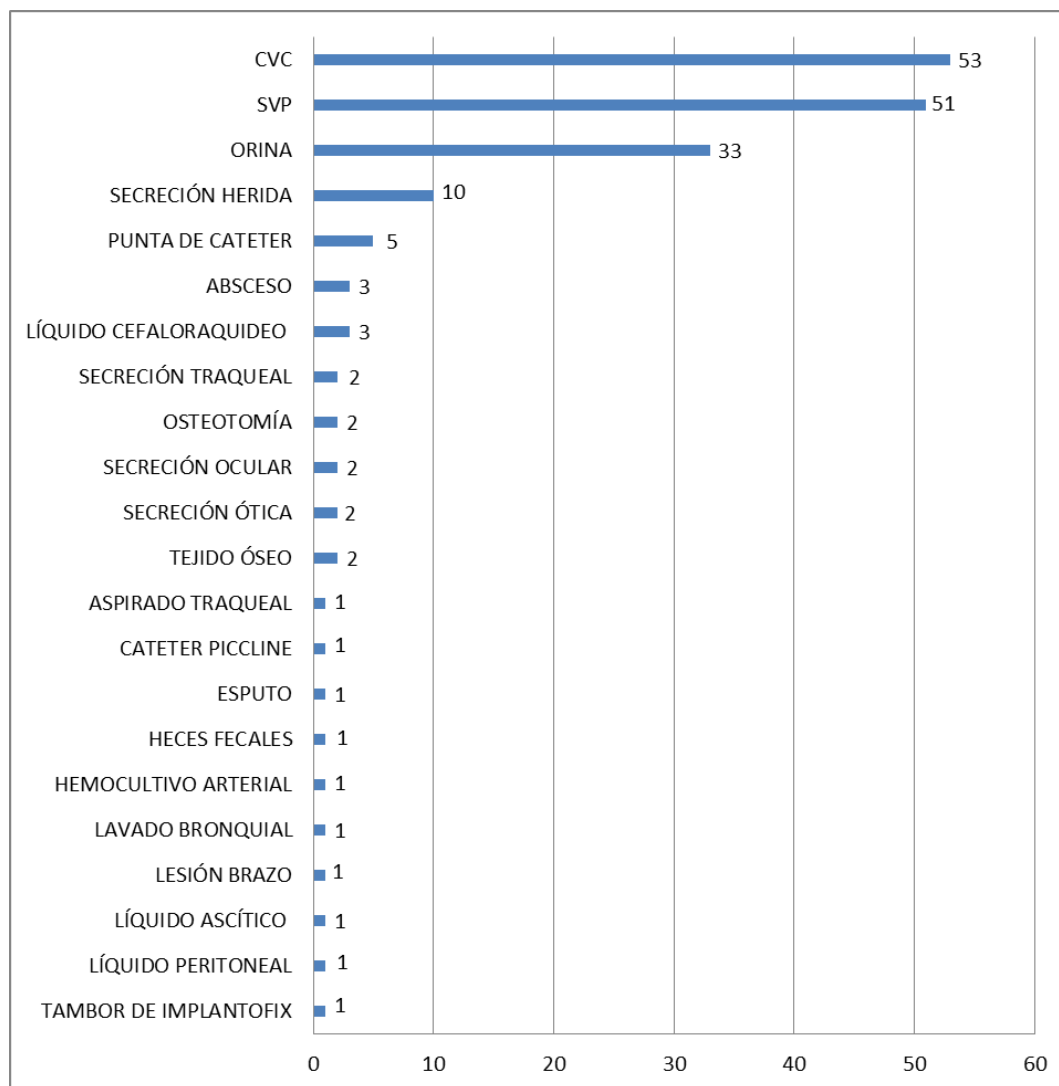
Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.2 ORIGEN DE LA MUESTRA

La mayoría de cultivos provinieron de muestras de sangre, correspondiendo al 57.8 % (n = 107), de estas el 29.8 % (n = 53) fueron muestras de catéteres venosos centrales y 28.7 % (n = 51) muestras de sangre venosa periférica. Les siguen las muestras provenientes de urocultivos 18,5 % (n = 33) y las muestras de otros sitios 23 % (n = 41) (Gráfico 2).

Gráfico 5: Origen de la muestra analizada



Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

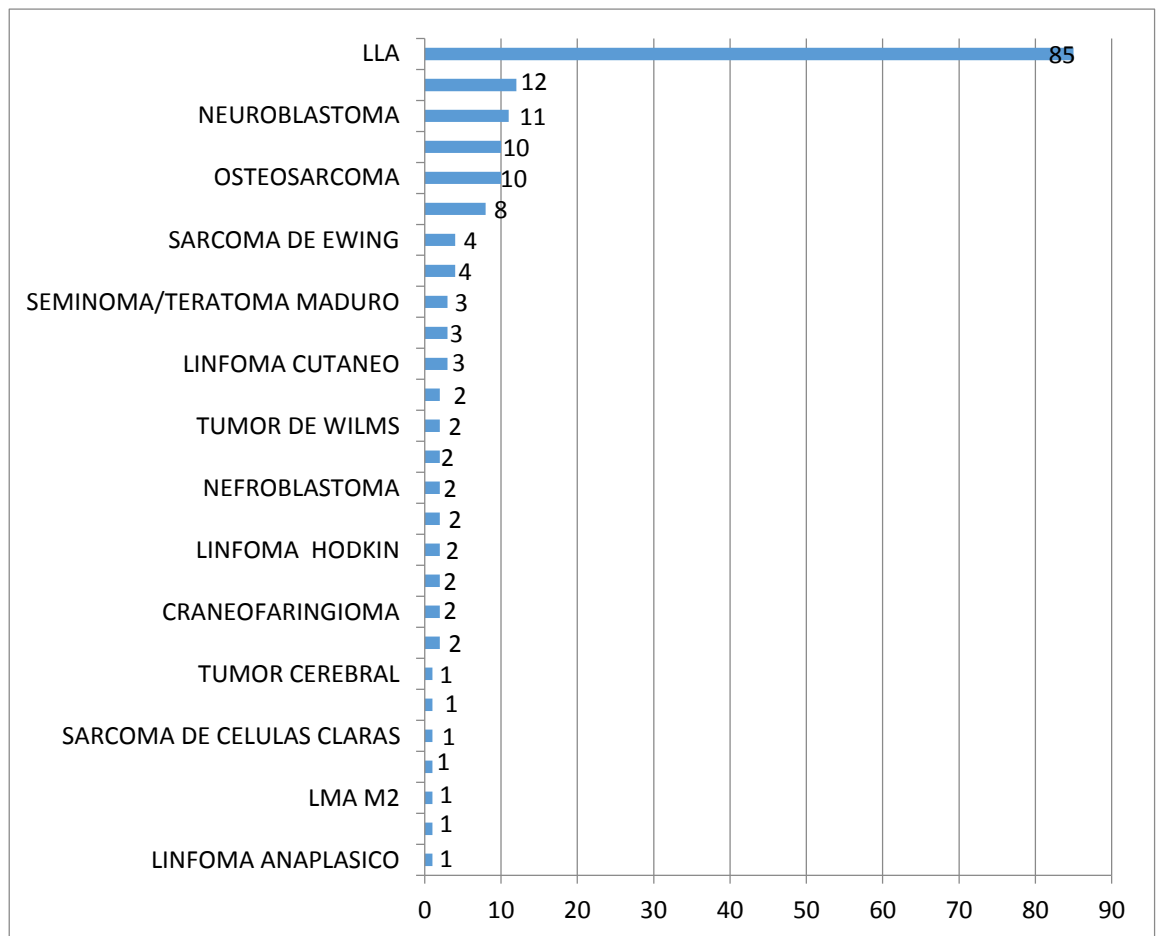
Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.3 TIPO DE DIAGNÓSTICO

Respecto al diagnóstico, la mayoría de muestras se obtuvieron de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con 44,3 %, seguido de los

tumores del sistema nervioso central 12,9 %, osteosarcomas y rabdomiosarcomas 11,2 % (Gráfico 3).

Gráfico 6: Diagnóstico de pacientes por frecuencia



Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

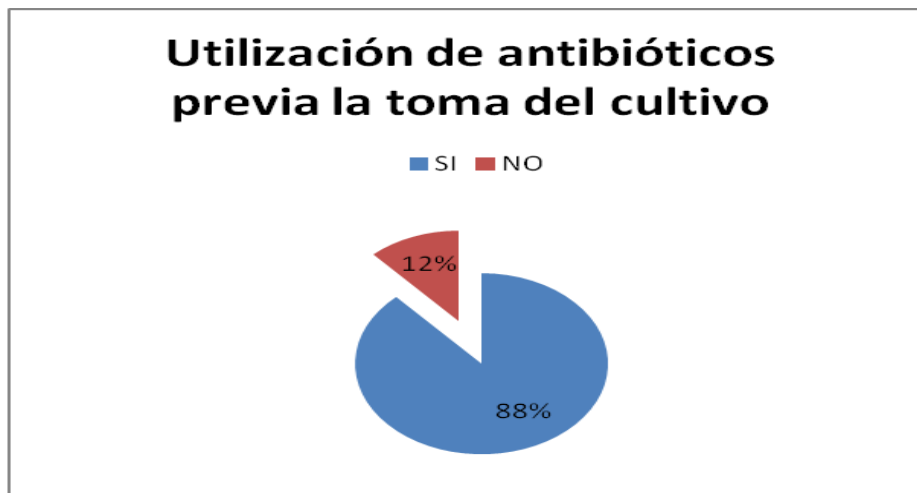
Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.4 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DEL PACIENTE

La frecuencia del tratamiento antibiótico previo a la toma del cultivo fue de 88%. La variabilidad en el tipo de antibiótico fue amplia, con monoterapia o combinación de dos y tres antibióticos. Los antibióticos utilizados fueron betalactámicos antiestafilococos, betalactámicos de amplio espectro con o sin inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, aminoglucósidos, glucopéptidos, carbapenems, lincosamidas, nitroimidazoles. Los antibióticos más prescritos fueron del grupo de las cefalosporinas 64,6%, entre ellos cefepime 38,2%, ceftazidima 17,9% y ceftriaxona 8,4%; seguidos de amikacina 23%, vancomicina 17,9%, clindamicina 11,2% y meropenem 4,4%. La terapia empírica utilizada con mayor frecuencia fue la monoterapia con cefepime 26% (n=47) un betalactámico antipseudomónico perteneciente al grupo de las cefalosporinas de cuarta generación, seguido de la terapia combinada de ceftazidima más amikacina 14% (n=29), cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido. Después de amikacina, el antibiótico que más se asoció en la terapia empírica combinada fue vancomicina. (Gráfico 8)

Existe un mayor porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos (88%) previo a la toma del cultivo *vs* los que no recibió (12%). (Gráfico 7)

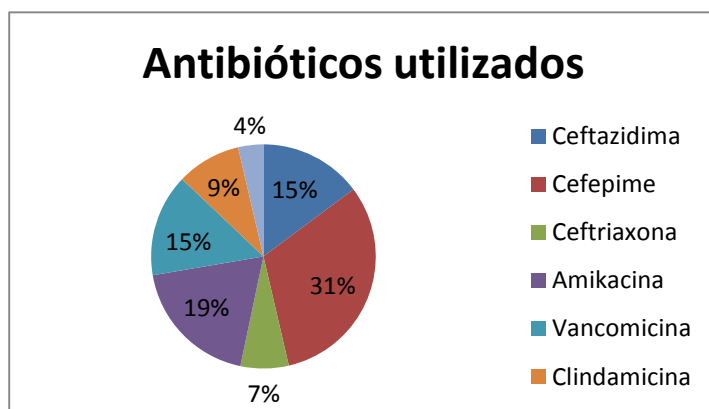
Gráfico 7: Porcentaje de uso de antibióticos previo al cultivo



Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

Gráfico 8: Porcentaje de antibióticos utilizados previo al cultivo



Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.5 CARACTERÍSTICAS DEL SERVICIO DE DONDE PROVIENEN LAS MUESTRAS

El mayor número de cultivos positivos procedieron de pacientes de hospitalización con 77,5%, y de la unidad de cuidados intensivos con el 15.7%, seguidos de las muestras de los pacientes del servicio de emergencias 6,1%. En el año 2012 se obtuvieron 1.6% de muestras de la unidad de cuidados intensivos, mientras en el 2013 aumentaron al 13.9% de muestras (Tabla 2).

Tabla 2: Servicio del Hospital de donde provienen las muestras

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
CONSULTA EXTERNA	1	.6
EMERGENCIA	11	6.1
HOSPITALIZACION	138	77.5
UCI	28	15.7
Total	178	100.0

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.6 PREVALENCIA DE BACTERIAS AISLADAS EN EL ESTUDIO

De los 178 reportes analizados se aislaron 25 especies bacterianas distintas, de las cuales 9 especies correspondieron a Gram positivos con el 40% del total de las muestras (tabla 3), y 16 especies fueron de Gram negativos representando el 59% del total de las muestras (tabla 4). De los microorganismos Gram negativos, las tres especies más frecuentemente aisladas fueron *E. coli* (n=62), *P. aeruginosa* (n=8), *K. pneumoniae* (n=7), que representaron el 34.8, 4.4, 3.9 % del total de los aislamientos

respectivamente. De los microorganismos Gram positivos, las tres especies aisladas con mayor frecuencia fueron *S. epidermidis* (n=40), *S. aureus* (n=18), *E. faecium* (n=4), las cuales representaron 22.4, 10.1, 2.2 % del total de las bacterias aisladas, respectivamente. Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia en UCI fueron *E. coli* (n=8) y *Stenotrophomonas maltophilia* (n=5) mientras que en hospitalización fueron *E. coli* (n=46) y *Staphylococcus epidermidis* (n=37).

Del total de microorganismos Gram positivos, el 86.1 % (n=62) poseen betalactamasas (gráfico 6). Del total de microorganismos Gram negativos, el 23.5 % (n=25) poseen betalactamasas de amplio espectro (gráfico 7). En el año 2012 se aislaron 12 bacterias poseedoras de betalactamasas de amplio espectro y 34 bacterias con betalactamasas. En el año 2013 se aislaron 13 bacterias con betalactamasas de amplio espectro y 30 bacterias con betalactamasas.

La bacteria más frecuentemente aislada en el total de los cultivos fue *E. coli* con 34.8 % (n=62) del total de cepas aisladas en el estudio, seguido de *S. epidermidis* (n=40) con 22.4 % y *S. aureus* (n = 18) con el 10 % del total de cepas aisladas. (Tabla 3 – 4)

Tabla 3: Aislamiento de bacterias Gram positivas

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.56
<i>Enterococcus faecium</i>	4	2.2
<i>Gemella especie</i>	1	0.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40	22.4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	1.6
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	1.6
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0.56
Total	72	40

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

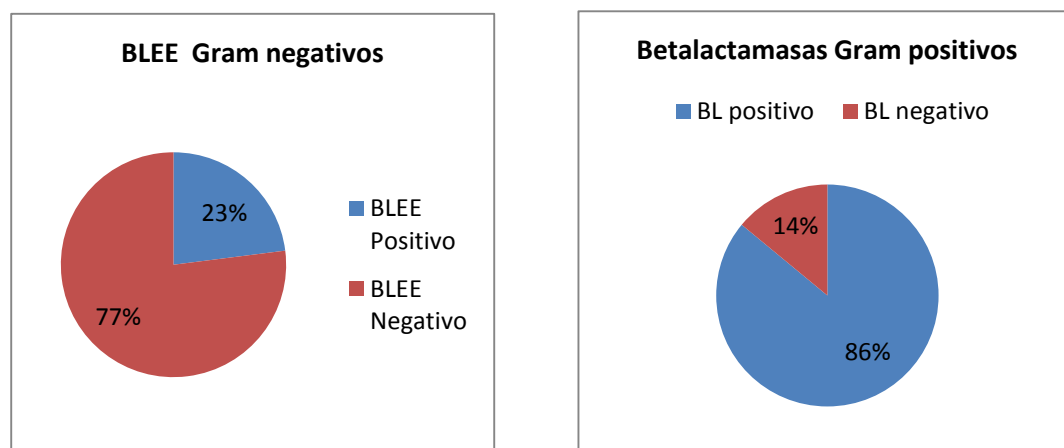
Tabla 4: Aislamiento de bacterias Gram negativas

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.56
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i>	2	1.1
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	4	2.2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0.56
<i>Enterobacter agglomerans</i>	3	1.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2.2
<i>Escherichia coli</i>	62	34.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	3.9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1.1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0.56
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	4.4
<i>Pseudomona especie</i>	1	0.56
<i>Pseudomona fluorescens/putida</i>	1	0.56
<i>Salmonela especies</i>	1	0.56
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.1
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	6	3.3
Total	106	59

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

Gráfico 9 y 10: Prevalencia de BLEE en bacterias Gram negativas y betalactamasas en bacterias Gram positivas



Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.7 SENSIBILIDAD BACTERIANA POR BACTERIA IDENTIFICADA

7.7.1 GRAM NEGATIVOS

El rango de sensibilidad para *E. coli* varió entre el 6% para piperacilina, ampicilina y ampicilina más sulbactam, al 97% para amikacina. El aminoglucósido menos sensible fue gentamicina (69%). La sensibilidad para las quinolonas fue del 60% para ciprofloxacino y levofloxacina y del 26% para moxifloxacina. Entre las cefalosporinas, el grupo que tuvo menor sensibilidad fueron las de segunda generación cuyo rango vario entre el 10% para cefotetan y el 58% para cefuroxima. Ceftazidima tuvo una sensibilidad del 63 %, mientras para cefepima fue del 66%. Imipenem y meropenem tuvieron una sensibilidad del 94 % y ertapenem del 82%.

El 37.5 % de aislamientos de *P. aeruginosa* se dieron en el 2012 y el 62.5 % en el 2013. Los rangos de sensibilidad variaron del 11 % para moxifloxacina, cefoxitina y ampicilina/ sulbactam, al 100 % para cefepima.

Todas las cepas de *K. pneumoniae* se aislaron de muestras provenientes de hospitalización, el 71.4% del 2012 y el 28 % del 2013. Su rango de sensibilidad vario del 0% para ampicilina y nitrofurantoina al 100 % para amikacina, imipenem y meropenem.

Se aislaron seis cepas de *Stenotrophomona maltophilia* (3.3%), una cepa de *Burkholderia cepacea* (0.56%), tres cepas de *Acinetobacter baumannii* (1.6%) las cuales no fueron multirresistentes y tuvieron sensibilidad frente a aminoglucósidos, cefalosporinas antipseudomónicas, quinolonas y carbapenémicos. (Tabla 5)

Tabla 5: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias Gram negativas más comúnmente aisladas

Antimicrobiano	<i>E. coli</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)
Ciprofloxacino	60	57	67
Moxifloxacina	26	29	11
Levofloxacina	60	57	78
Amikacina	97	100	78
Gentamicina	69	86	86
Meropenem	94	100	44
Imipenem	94	100	44
Ertapenem	82	100	67
Ampicilina	6	0	22
Ampicilina/sulbactam	6	29	11
Amoxicilina/clavulánico	50	29	22
Cefazolina	63	29	33
Cefotetan	10	14	22
Cefoxitina	42	57	11
Cefuroxima	58	14	22
Ceftriaxona	60	29	33
Ceftazidima	63	43	89
Cefotaxima	66	29	33
Cefepime	66	57	100
Aztreonam	87	43	33
Piperacilina	6	29	11
Piperacilina/tazobactam	94	86	100
Nitrofurantoina	55	0	33

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.7.2 GRAM POSITIVOS

El 62% de cepas de *S. epidermidis* se aislaron en el 2012, sin aislamientos en UCI, y el 37.5% en el 2013 con dos aislamientos en UCI. Tetraciclina y vancomicina fueron los antibióticos con mayor sensibilidad con 90 y 93 % de sensibilidad respectivamente, mientras que los antibióticos menos sensibles fueron oxacilina y penicilina con el 2% y 5% de sensibilidad respectiva.

Se aislaron 33.3 % de las cepas de *S. aureus* en el 2012 y el 66.6 % en el 2013, únicamente dos cepas en UCI. Los antibióticos con mayor sensibilidad para *S. aureus* fueron rifampicina, tetraciclina y vancomicina con el 94 % de sensibilidad, el antibiótico que menor sensibilidad tuvo fue penicilina con el 11 % de sensibilidad (Tabla 6).

Tabla 6: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias Gram positivas más comúnmente aisladas

Antimicrobiano	<i>S. epidermidis</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)
Ampicilina	13	0
Ampicilina/sulbactam	20	67
Amoxicilina/clavulánico	15	67
Cefazolina	15	22
Ciprofloxacino	30	78
Cloranfenicol	60	-
Eritromicina	3	44
Gentamicina	35	56
Imipenem	23	78
Levofloxacina	40	78
Oxacilina	5	56
Penicilina	3	11
Rifampicina	55	94
Synercid	80	94
Tetraciclina	90	50
Vancomicina	93	94
Clindamicina	-	67

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.8 RESISTENCIA BACTERIANA POR BACTERIA IDENTIFICADA

7.8.1 GRAM NEGATIVOS

El porcentaje de aislamientos de *E. coli* para el año 2012 fue del 29% (n = 18) y para el 2013 fue del 70.9% (n = 44). Del total de cepas aisladas, el 32% presentaron

BLEE. El 91% de cepas fueron multirresistentes, y de estas el 33.3% presentaron BLEE. Del total de las cepas de la unidad de terapia intensiva, el 12,5% presentan BLEE. El mayor grado de resistencia de *E. coli* fue para ampicilina con 90 % de cepas resistentes, seguido de trimetoprim sulfametoxazol con el 80 % de cepas resistentes, y ampicilina más sulbactam con 40 % de cepas resistentes, la resistencia a ciprofloxacino fue del 35%, para ceftriaxona del 34 % y para ceftazidima del 32%. El 44.4 % de cepas de *P. aeruginosa* fueron multiresistentes, de las cuales el 50 % presentaron betalactamasas de amplio espectro. El mayor grado de resistencia de *P. aeruginosa* fue para ampicilina con 78%, seguido de cefazolina con 67%, cefuroxima y ceftriaxona con 56% de cepas resistentes.

El 100% de cepas de *K. pneumoniae* fueron multirresistentes y el 71% presentaron betalactamasas de amplio espectro. El mayor grado de resistencia fue para ampicilina con el 86%, seguido de cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefotaxima con el 57 % de resistencia para cada antibiótico (Tabla 7).

Tabla 7: Porcentaje de resistencia antimicrobiana de las bacterias Gram negativas más comúnmente aisladas

Antimicrobiano	<i>E. coli</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)
Ciprofloxacino	35	43	22
Moxifloxacina	21	14	-
Levofloxacina	32	43	22
Amikacina	0	0	-
Gentamicina	26	14	11
Meropenem	0	0	33
Imipenem	3	0	33
Ertapenem	0	0	-
Ampicilina	90	86	78
Ampicilina/sulbactam	40	29	22
Amoxicilina/clavulánico	8	0	44
Cefazolina	32	71	67
Cefotetan	0	0	-
Cefoxitina	3	0	44
Cefuroxima	29	57	56
Ceftriaxona	34	57	56

Ceftazidima	32	57	11
Cefotaxima	29	57	33
Cefepime	19	43	0
Aztreonam	18	14	33
Piperacilina	32	57	33
Piperacilina/tazobactam	2	14	-
Nitrofurantoina	-	14	-

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.8.2 GRAM POSITIVOS

El 90 % de cepas aisladas de *S. epidermidis* fueron multiresistentes, y de estas el 100 % posee betalactamasas. Los antibióticos con mayor resistencia a *S. epidermidis* fueron ampicilina con el 88%, y cefazolina con 85%, seguido de amoxicilina/clavulánico, eritromicina y penicilina con 78% de resistencia.

El 88.8% de cepas de *S. aureus* presentaron betalactamasas, 33.3 % de cepas fueron meticilino resistentes (2 cepas aisladas en el 2012 y 4 en el 2013), 66 % de cepas fueron multiresistentes, y de estas el 100 % presentó betalactamasas. El mayor grado de resistencia fue para ampicilina 100 % y penicilina 72%.

Se aislaron 5 cepas pertenecientes al género *Enterococcus* (2.8 % del total de microorganismos aislados), cuatro cepas de *E. faecium* y una de *E. faecalis*. Todas las cepas fueron multiresistentes y ninguna expresó betalactamasa. Tres cepas fueron resistentes a tetraciclina y rifampicina, una de estas fue resistente a vancomicina. Todas las cepas fueron sensibles a linezolid (Tabla 8).

Tabla 8: Porcentaje de resistencia antimicrobiana de las bacterias Gram positivas más comúnmente aisladas

Antimicrobiano	<i>S. epidermidis</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)
Ampicilina	88	100
Ampicilina/sulbactam	63	33
Amoxicilina/clavulánico	78	33
Cefazolina	85	11
Ciprofloxacino	60	22
Cloranfenicol	23	-
Eritromicina	78	33
Gentamicina	58	33
Imipenem	38	22
Levofloxacina	40	11
Oxacilina	75	33
Penicilina	78	72
Rifampicina	23	0
Synercid	3	0
Tetraciclina	5	39
Vancomicina	0	0
Clindamicina	-	22

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Santiago Veloz, Verónica Puebla

7.9 CRUCE DE VARIABLES

7.9.1 RELACIÓN DE SEXO CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO

No se encontró ninguna relación significativa entre sexo y las bacterias que presentaron betalactamasa de amplio espectro, sin embargo, se observan valores absolutos positivos más altos en mujeres (tabla 9).

Tabla 9. Relación sexo con BLEE

SEXO		BLEE		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
FEMENINO	Recuento	17	27	44
	% dentro de BLEE	65,4%	71,1%	68,8%
MASCULINO	Recuento	9	11	20
	% dentro de BLEE	34,6%	28,9%	31,2%
TOTAL	Recuento	26	38	64
	% dentro de BLEE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 0,231; p= 0,631 OR BLEE POSITIVO: p= 0,859; IC: 95% (0.466-1.582)

OR BLEE NEGATIVO: p= 1,116; IC: 95% (0.704-1.768)

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.2 RELACIÓN DE EDAD CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO

No se encontró ninguna relación significativa entre edad y las bacterias productoras de betalactamasa de amplio espectro, sin embargo, se observan valores absolutos positivos más altos en el grupo de escolares (tabla 10).

Tabla 10. Relación de edad con BLEE

			BLEE		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
EDAD	LACTANTES	Recuento	0	3	3
		% dentro de BLEE	0,0%	7,9%	4,7%
	PREESCOLARES	Recuento	9	5	14
		% dentro de BLEE	34,6%	13,2%	21,9%
	ESCOLARES	Recuento	10	9	19
		% dentro de BLEE	38,5%	23,7%	29,7%
	ADOLESCENTES	Recuento	7	21	28
		% dentro de BLEE	26,9%	55,3%	43,8%
	TOTAL	Recuento	26	38	64
		% dentro de BLEE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 9,271; p= 0,26

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.3 RELACIÓN ENTRE PROCEDENCIA DE LA MUESTRA CON BETALACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO

No se encontró ningún tipo de relación significativa entre servicio hospitalario y las bacterias productoras de betalactamasa de amplio espectro, sin embargo, se observan valores absolutos positivos más altos en pacientes provenientes de hospitalización, además que son los principales proveedores de muestras para análisis (tabla 11).

Tabla 11. Relación de procedencia muestra con BLEE

			BLEE		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
AREA	HOSPITALIZACION	Recuento	23	25	48
		% dentro de BLEE	92,0%	80,6%	85,7%
	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	Recuento	2	6	8
		% dentro de BLEE	8,0%	19,4%	14,3%
	TOTAL	Recuento	25	31	56
		% dentro de BLEE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 1,457; p= 0,227

OR BLEE POSITIVO: p= 1,917; IC: 95% (0.505 -15.071)

OR BLEE NEGATIVO: p= 0,694; IC: 95% (0.428 - 1.126)

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.4 RELACIÓN DEL SITIO DE LA MUESTRA DEL CULTIVO CON BETALACTAMASA DE AMPLIO ESPECTRO

No se encontró ninguna relación significativa entre el origen biológico del cultivo y las bacterias productoras de betalactamasa de amplio espectro, sin embargo, se observan valores absolutos positivos más altos en muestras de orina y sangre, además que son los principales lugares de orígenes de las muestras enviadas para el análisis (tabla 12).

Tabla 12. Relación de sitio de muestra del cultivo con BLEE

		BLEE		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
CVC	Recuento	4	10	14
	% dentro de BLEE	16,7%	28,6%	23,7%
ORIGEN ORINA	Recuento	10	14	24
	% dentro de BLEE	41,7%	40,0%	40,7%
SVP	Recuento	10	11	21
	% dentro de BLEE	41,7%	31,4%	35,6%
TOTAL	Recuento	24	35	59
	% dentro de BLEE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 1,279; p= 0,527

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.5 RELACIÓN ENTRE SEXO Y BETALACTAMASA

No se encontró ningún tipo de relación significativa entre sexo y las bacterias productoras de betalactamasa (tabla 13)

Tabla 13. Relación entre betalactamasa y sexo

		BETALACTAMASAS		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
SEXO FEMENINO	Recuento	25	1	26
	% dentro de BETA	39,1%	50,0%	39,4%
MASCULINO	Recuento	39	1	40
	% dentro de BETA	60,9%	50,0%	60,6%
TOTAL	Recuento	64	2	66
	% dentro de BETA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 0,097; p= 0,755

OR BETALACTAMASA POSITIVO: p= 0,986; IC: 95% (0.900 -1.081)

OR BETALACTAMASA NEGATIVO: p= 1,538; IC: 95% (0.101 – 23.530)

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.6 RELACIÓN ENTRE EDAD Y BETALACTAMASA

No se encontró ningún tipo de relación significativa entre los distintos rangos de edad y las bacterias productoras de betalactamasa (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre betalactamasa y edad

			BETALACTAMASA		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
CODF. EDAD	LACTANTES	Recuento	10	0	10
		% dentro de BETA	15,6%	0,0%	15,2%
	PREESCOLARES	Recuento	17	0	17
		% dentro de BETA	26,6%	0,0%	25,8%
	ESCOLARES	Recuento	20	2	22
		% dentro de BETA	31,2%	100,0%	33,3%
	ADOLESCENTES	Recuento	17	0	17
		% dentro de BETA	26,6%	0,0%	25,8%
	TOTAL	Recuento	64	2	66
		% dentro de BETA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 4,125; p= 0,248

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.7 RELACIÓN DE BETALACTAMASAS CON PROCEDENCIA DE LA MUESTRA

No se encontró ninguna relación significativa entre las bacterias productoras de betalactamasa con la procedencia de las muestras, la mayoría de los casos provinieron de hospitalización (tabla 15).

Tabla 15. Relación entre betalactamasas con procedencia muestra

			BETALACTAMASAS		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
AREA	HOSPITALIZACIÓN	Recuento	56	2	58
		% dentro de BETA	90,3%	100,0%	90,6%
	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	Recuento	6	0	6
		% dentro de BETA	9,7%	0,0%	9,4%
	TOTAL	Recuento	62	2	64
		% dentro de BETA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson: 0,214; p= 0,644

OR BETALACTAMASA POSITIVO: p= 0,966; IC: 95% (0.920 -1.014)

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

7.9.8 RELACIÓN ENTRE BETALACTAMASA Y SITIO DE LA MUESTRA

No se encontró relación significativa entre origen de la muestra y las bacterias productoras de betalactamasa, la mayoría de las muestras provienen de catéteres venosos centrales (tabla 16).

Tabla 16. Relación entre betalactamasa con sitio de muestra del cultivo

			BETALACTAMASAS		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
ORIGEN	CVC	Recuento	26	1	27
		% dentro de BETA	61,9%	50,0%	61,4%
	ORINA	Recuento	1	0	1
		% dentro de BETA	2,4%	0,0%	2,3%
	SVP	Recuento	15	1	16
		% dentro de BETA	35,7%	50,0%	36,4%
TOTAL	Recuento	42	2	44	
	% dentro de BETA	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-cuadrado de Pearson: 0,199; p= 0,905

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana se ha convertido en las últimas décadas en un problema de salud pública debido a los altos costos que esto genera y la falla del tratamiento de infecciones. (3) Organismos internacionales realizan distintas medidas con el objetivo de contener y controlar este problema. Una de las medidas más importantes es conocer la situación que cada región atraviesa con respecto a la resistencia bacteriana, por lo que la vigilancia epidemiológica se ha convertido en uno de los pilares de estas estrategias. Uno de los grupos de mayor riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana son los pacientes oncológicos pediátricos, hospitalizados, debido a varios factores entre los cuales se puede mencionar: utilización repetida de esquemas antibióticos empíricos de amplio espectro, a la exposición repetida de diferentes bacterianos y a su estado de inmunosupresión ⁽³⁻²⁹⁻³⁰⁾.

El tratamiento con quimioterapia convierte a estos pacientes especialmente sensibles a contraer infecciones y que éstas evolucionen desfavorablemente ⁽²⁸⁾. Por este motivo los cultivos son una herramienta de importante valor diagnóstico pues permite al médico establecer la presencia de infección, reafirmar el uso de tratamiento empírico o modificar el antibiótico utilizado según el resultado del antibiograma respectivo. El tratamiento antibiótico empírico se ha convertido en un pilar del manejo del paciente oncológico inmunodeprimido con sospecha de infección debido a la alta morbimortalidad que estas generan y la dificultad para detectarlas ⁽⁶⁻⁸⁻²⁸⁾. Actualmente se recomienda decidir el tratamiento antibiótico basándose en guías de manejo clínico y patrones locales de colonización y resistencia bacteriana de cada institución o región ⁽⁶⁻⁸⁾.

En el área de pediatría del Hospital Oncológico de SOLCA se analizaron los reportes de antibiogramas correspondientes a cultivos realizados a los pacientes del servicio durante los años 2012 y 2013 para obtener los perfiles de sensibilidad y resistencia de las bacterias halladas con mayor frecuencia y relacionarlos con factores demográficos y clínicos de los pacientes de donde provinieron los cultivos.

El análisis de las variables clínicas y demográficas indica que la mayoría de cultivos provienen de muestras de sangre, especialmente catéteres venosos centrales de pacientes de ambos sexos con un promedio de edad de 8 años, la mayoría de pacientes tuvieron el diagnóstico de leucemia como enfermedad de base, y se encontraron hospitalizados en el piso de pediatría recibiendo terapia antibiótica empírica. Los datos coinciden con estadísticas nacionales e internacionales que sitúan a la leucemia como el cáncer más frecuente en la población pediátrica. También reflejan el manejo que reciben los pacientes en el servicio de pediatría, basados en las guías de Infectious Diseases Society of America, donde se recomienda realizar cultivos de catéter venoso central y sangre venosa periférica, la recolección de muestras de cualquier origen a todo paciente en quien se sospeche una infección; el manejo antibiótico empírico que deben recibir los paciente luego de su estratificación en bajo o alto riesgo.

Los datos analizados en el presente estudio indican una alta incidencia hospitalaria de bacterias multirresistentes, sobre todo en los servicios de hospitalización y unidad de cuidados intensivos. El hallazgo de bacterias multirresistentes a los antibióticos utilizados frecuentemente en terapias empíricas constituye un problema relevante con repercusión clínica, ya que puede aumentar la morbimortalidad y limitar el uso de ciertos antibióticos

Las cinco bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae.*, coincidiendo con otros trabajos de investigación como Jones R. et.al., Salles et.al., donde indican que la mayor prevalencia de cepas aisladas en infecciones hospitalarias corresponden a Gram negativos entre ellos *E. coli* y seguidos de aislamiento de Gram positivos siendo los más importante *S. aureus* y *S. epidermidis* ^(31- 33- 34).

Existió una alta expresión de betalactamasas en bacterias Gram positivas (86.1%), sin una variación evolutiva significativa de aislamientos entre los años 2012 y 2013. El 90% de cepas de *S. epidermidis* fueron multirresistentes, así como el 88.8 % de cepas de *S. aureus*. Se hallaron 33% de cepas meticilino resistentes de *S. aureus*. Tanto las cepas de *S. aureus* como de *S. epidermidis*, reportaron una alta incidencia de resistencia para ampicilina y penicilina, mientras que *S. epidermidis* presentó niveles de resistencia elevados para ampicilina más sulbactam, cefazolina, eritromicina, y oxacilina, y resistencia intermedia para gentamicina y ciprofloxacina. *S. aureus* es una causa importante de infecciones nosocomiales, y *S. epidermidis* se relaciona con infecciones asociadas a catéter venosos y arteriales, por lo que tienen un alto impacto en los pacientes del estudio. En el año 2002 se identificó por primera vez un aislamiento de *S. aureus* resistente a vancomicina, desde entonces se ha extendido globalmente, sin embargo estas cepas aun presentan alta sensibilidad por antibióticos como linezolid, minociclina y synercid ⁽³⁵⁾. En el presente estudio no se encontraron cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a vancomicina ni linezolid, se encontró una cepa resistente a synercid. Los datos encontrados en este estudio indican que se puede usar con seguridad vancomicina en el tratamiento

empírico de los pacientes de riesgo. Uno de los aislamientos de *E. faecium* presentó resistencia a vancomicina.

El porcentaje de betalactamasas de amplio espectro de las bacterias Gram negativas fue del 23.5%. La bacteria que se aisló con mayor frecuencia en el estudio fue *E. coli* con 34.8%, del total de cepas aisladas, el 91% fueron multirresistentes y el 33% presentaron BLEE. El 44.4% de cepas de *P. aeruginosa* fueron multirresistentes, y el 50% presentaron BLEE. Mientras que para *K. pneumoniae* todas las cepas fueron multirresistentes y el 71% presentaron BLEE. Las betalactamasas de amplio espectro median la resistencia a muchas penicilinas, cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación y aztreonam. *K. pneumoniae* presentó los índices más altos de resistencia global. El mayor grado de resistencia de las tres bacterias Gram negativas fue para los antibióticos del grupo de penicilinas con una resistencia de *E. coli*, *K. Pneumoniae* y *P. Aeruginosa* para ampicilina de 90%, 86% y 78% respectivamente. Las cepas de *K. Pneumoniae* y *P. Aeruginosa* presentaron resistencia intermedia a cefalosporinas de segunda y tercera generación y *K. Pneumoniae* presentó resistencia intermedia para cefepima, cefalosporina de cuarta generación y quinolonas. Llamó la atención la resistencia de 33.3% de *P. aeruginosa* para los carbapenémicos imipenem y meropenem, lo que sugiere la circulación de cepas de *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas o sobre productoras de AmpC. Los carbapenems son considerados el último escalón de tratamiento frente a bacilos Gram negativos multirresistentes por lo que la circulación de cepas resistentes a carbapenems debe generar un estado de alerta por sus graves repercusiones en la limitación de las opciones terapéuticas. La resistencia intermedia de *K. Pneumonia* y *P. aeruginosa* a cefalosporinas de tercera y cuarta generación es otro hallazgo preocupante debido al

empleo de estos medicamentos en la terapia antimicrobiana empírica del servicio donde se realizó el estudio ^(32- 34-37).

Tabla 17 Comparación de los resultados de resistencia bacteriana entre el informe anual de la red de monitoreo y vigilancia de resistencia a los antibióticos 2010 y Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

PAÍS	E. coli	K. Pneumoniae	S. Aureus	P.aeruginosa
Venezuela	AMP 70 % CAZ 14 %	AMP 96 % CAZ 19 %	PEN 90 % OXA 29 %	CFP 34 % CIP 33 %
Colombia	AMP 65.4 %	AMP 93.5 % CAZ 30	PEN 93 % OXA 38 %	
Perú	AMP 82 % CAZ 32 %	AMP 100 %	PEN 95 % OXA 72%	GEN 55 % CAZ 54 %
Bolivia	AMP 87 %	CFX 55 %	OXA 61 %	CIP 46 % GEN 43 %
Ecuador	AMP 78 % CAZ 12 %	AMP 89 % CAZ 39 %	PEN 96 % OXA 36 %	CIP 39 % GEN 14 %
Estudio SOLCA 2012- 2013	AMP 90 % CAZ 32 %	AMP 86 % CAZ 57 %	PEN 72 % OXA 33 %	CIP 22% GEN 11% CAZ11 %

AMP: ampicilina ; CTX: cefotaxima; PEN: penicilina; OXA: oxacilina; CFP: cefoperazona; CIP ciprofloxacina; GEN gentamicina; CAZ: ceftazidima

Fuente: Perfil de resistencia bacteriana en pacientes pediátricos del Hospital de SOLCA Quito en el año 2012 a 2013

Elaboración: Puebla Verónica, Veloz Santiago

Al comparar los resultados de nuestro estudio con los resultados de resistencia bacteriana de los países andinos publicados en el último informe anual de la red de monitoreo y vigilancia latinoamericana de resistencia a los antibióticos del año 2010, observamos un aumento de la resistencia de *E. coli* para antibióticos betalactámicos de amplio espectro y cefalosporinas de tercera generación. *K. pneumoniae* presenta un incremento de resistencia para cefalosporina de tercera generación. *S. aureus* tiene

una resistencia disminuida para penicilina y oxacilina y se mantiene bajos en comparación con países de la región. Del mismo modo se mantiene una resistencia más baja de *P. aeruginosa* en comparación a países de la región del año 2010.

La relación entre característica demográficas: edad y sexo, características clínicas: diagnóstico de base del paciente, procedencia hospitalaria del paciente, origen de toma de muestra; con las variables de resistencia bacteriana: presencia o no de betalactamasas en aislamientos de bacterias Gram positivos; y presencia o no de betalactamasas de amplio espectro en aislamientos de bacterias Gram negativos, no fue significativa, por lo que se concluye que la resistencia bacteriana se da de manera independiente en los distintos niveles hospitalarios, los diferentes sitios de toma de muestra y sin importar los factores propios del paciente.

CAPÍTULO 9: LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados de nuestro estudio no son aplicables en otros hospitales pediátricos dadas las características del Hospital de SOLCA y los pacientes, como el diagnóstico oncológico de base, su estado de inmunosupresión, y el uso de antibióticos de amplio espectro, por lo que es válido únicamente en hospitales oncológicos pediátricos.

Algunos datos del servicio de laboratorio de microbiología de SOLCA no concordaban con los datos que se disponía en el servicio de Infectología Pediátrica, por lo que algunos no fueron incluidos en el estudio.

CAPÍTULO 10: CONCLUSIONES

1. No existió una diferencia importante entre la frecuencia de aislamientos multiresistentes entre el años 2012 y 2013.
2. Los cuatro microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes hospitalizados concuerdan con resultados epidemiológicos de otros trabajos de investigación relacionados.
3. La bacteria aislada con mayor frecuencia tanto en hospitalización como en UCI fue *E. coli* por lo que se deben dirigir medidas para disminuir la progresión de la misma, al mismo tiempo dirigir el tratamiento empírico en base al perfil de resistencia encontrado.
4. Es preocupante el perfil de resistencia de *K. Pneumoniae* y *P. aeruginosa* debida a su alta resistencia por antibióticos utilizados en el tratamiento empírico, ante la sospecha o confirmación de infección debida a este microorganismo, se debe modificar y dirigir el tratamiento antibiótico.
5. No se encontraron porcentajes importantes de resistencia a vancomicina en las bacterias Gram positivas, lo que permite mantener el uso empírico de este antibiótico en los pacientes de riesgo o sospecha de infección por bacterias Gram positivas resistentes.
6. La resistencia bacteriana, dada principalmente por bacterias productoras de enzimas betalactamasas y betalactamasas de amplio espectro, no guarda relación con las características clínicas y demográficas analizadas en el presente estudio.

CAPÍTULO 11: RECOMENDACIONES

1. El perfil de resistencia debe ser analizado institucionalmente con el fin de desarrollar estrategias que eviten la expansión de cepas resistentes.
2. Es necesario mantener las medidas de control de infecciones para evitar la transmisión de bacterias resistentes a nivel hospitalario, como el lavado de manos, precauciones de contacto o aislamiento en habitación individual.
3. Los datos del presente estudio pueden ser utilizados para comparar con perfiles de resistencia elaborados en el futuro y para analizar el impacto de las estrategias de prevención generadas en el servicio.
4. Al utilizar antibióticos empíricos valorar la rotación del antibiótico según los grados de resistencia expuestos de las bacterias aisladas.
5. Se debe incentivar la participación de otros servicios hospitalarios para generar intercambio de experiencia e información, promover la participación y capacitación del personal involucrado.
6. Es de gran importancia que la institución continúe recopilando y analizando periódicamente datos para vigilar la situación epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos.
7. Recomendamos conformar un comité de vigilancia de infecciones tanto del personal médico que comprenda de infectólogo pediatra, pediatras oncólogos, microbiólogo, personal de enfermería y de laboratorio para mantener un control de infecciones y estadísticas periódicas para el conocimiento de todo el personal que trabaja en la institución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tibayrenc M, Editor. *Encyclopedia of infectious disease*. 1a ed. New Jersey: Wiley; 2007. p. 509-14.
2. Kasper D.,Fauci A. Harrison's *Infectious Diseases*. 17th ed. New York: McGrawHill Medical; 2010. p. 354-73
3. ReAct Latinoamérica, Quizhpe A. Et Al. *Acción frente a la resistencia bacteriana latinoamericana. Recuperar la salud integral y la armonía de los ecosistemas, para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos*. Ecuador. 2011. p. 2 - 8
4. Nabile A., Flyn P. *Fever in children with Chemoterapy induced neutropenia*. UpToDate Waltham, MA, 2013. p. 330 - 335
5. Schaechter. M, Editor. *The Desk Encyclopedia of Microbiology*. 2a ed. California, San Diego: Elsevier; 2009 p. 133-39
6. Mainous A., Editor. *Manegement of Antimicrobials in Infectious Diseases, Impact of Antibiotic Resistance*. 2a ed. New York: Springer Science 2010.
7. Zurita J. *Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana. Reporte de resistencia bacteriana para el año 2008*. Ecuador, 2008. Disponible en: www.rednarbec.org

8. Freifeld A. et al. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer, Diseases Society of America*. Clínical infectious Diseases 2011.
9. Calvo J, Martínez L. *Mecanismo de acción de los antimicrobianos*. Enferm Infecc Micro biol Clin. 2009 Jan;27(1):44-52.
10. Francisco Soriano, *Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. Enfermedades Infecciosas y Microbiologica Clínica*. Madrid. España. 2002; 20(8):407-12.
11. Cantón R. *Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, España. Volumen 28, 2010. p. 375 – 385.
12. Poupard JA, Rittenhouse SF, Walsh L.R. *The evolution of antimicrobial susceptibility testing methods*. En: Poupard J.A., Walsj L.R., Kleger B., editors. Antimicrobial susceptibility testing. New York, NY: Plenum Press; 1994. p. 3-14.
13. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Recomendations 2009*. Disponible en: <http://www.sfm.asso.fr>

14. Cantón R. *Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica?*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20:176-85.
15. Cercenado E, Lozano J. *El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales I*. *Anales de Pediatría Continuada*. Vol 7. Núm 4. 01 Julio 2009
16. Saavedra J. Infecciones en pediatría. *Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico: bases para la elección racional de un tratamiento antimicrobiano*. Madrid, 2009. Disponible en: http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/.
17. Ruiz-Garbajosa P, Del Campo R, Coque TM, Asensio A, Bonten M, Willems R, et-al. *Longer intestinal persistence of Enterococcus faecalis compared to Enterococcus faecium clones in intensive-care-unit patients*. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:345-51.
18. Pérez J. *Neutropenia febril en Pediatría*. Sociedad Colombiana de Pediatría. Colombia. 2012. Volumen 12 Número 3.p. 33-45.
19. López, P. López, E. *Neutropenia Febril en Pediatría*. Asociación Colombiana de Infectología. Colombia. 2008. Vol. 12 - 1, p. 290-296.
20. Paganini H, Santolaya M E, et al. *Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer*. Consenso de la Sociedad

Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect. Chile. 2011; 28: 10-38

21. Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A M, Morales R, et al. *Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre*. Rev Chil Infect Chile. 2005; 22: 79-111.
22. Ramphal R. *Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens*. Clin Infect Dis 2004; 39: 25-31.
23. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. *Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial*. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 538-43
24. Santaloya ME, et al. *Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection*. J Clin Oncol.2004; 22: 3784
25. Silveti E. et al. *Consenso argentino sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril*. 2009. Arch Arg Pediatr 2010; 108 (2): 47-70.

26. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C. *Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial.* *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
27. Srinivasan A, et al. *Panton-Valentine leukocidin positive methicillin resistant S. aureus infections in children with cancer.* *Blood* 2008; p. 112-115.
28. Cortez, Daniela, Rodríguez, Natalie, Benadof, Dona, Zamorano, Agustín, & Tordecilla, Juan. (2012). *Bacteriemia en pacientes oncológicos: Experiencia en un hospital pediátrico.* *Revista chilena de infectología*, 29(2), 164-168.
29. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO. 2001.
30. Organización Panamericana de la Salud. *Informe Anual de la Red de Monitoreo/ Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos.* OPS. Peru. 2009
31. Jones RN, et al. *Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program* (2011). *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(6):672-81
32. Boucher Helen W., et al. *Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.* *Clinical Infectious Diseases*, 2009, vol 48, no 1, p. 1-12.

33. Panesso D, et al. *Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcus faecium; a prospective, multicenter study in South American hospitals*. J. Clin. Microbiol. 2010.
34. Salles, MJC, et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiology and infection* 141.12(2013):2459-2472.
35. Rodriguez-Noriega Eduardo, et al. Evolution of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *International Journal of Infectious Disease*, 2010, vol. 14, no 7, p 560-66.
36. Iñiguez, D., et al. *Klebsiella pneumonia* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, Ecuador. 2012, vol. 37, p. 39
37. Zurita J, et al. Carbapenem-hydrolysing b-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. *J Global Antimicrob Resist.* 2013, 2013.06.001
38. Cabrera E., et al. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med.* 2007, Vol 38, número 2, 38: 149-158

39. Cortez Daniela, Rodríguez Natalie, Benadof Dona, Zamorano Agustín, Tordecilla Juan. Bacteremia en pacientes oncológicos: Experiencia en un hospital pediátrico, Revista Chilena de Infectología, 29(2), 164-168
40. Oroval. Eduardo, Yépez Marina. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. España. 2010. Vol. 28. Núm. 05
41. Flayhart, D. et al. Comparison of BACTEC Plus blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics. 2007. J. Clin. Microbiology. 45: 816 – 821.

ANEXOS

Formulario de recolección de datos

Fecha

Número de encuesta

Edad		
Sexo	Femenino	
	Masculino	
Procedencia del paciente	Hospitalización	
	UCI	
	Consulta externa	
	Emergencias	
Antibiótico previo al cultivo		
Procedencia de la muestra		
Tipo de cáncer		
Bacteria identificada		
Bacteria multirresistente	Si	
	No	
Coloración Gram	Gram positiva	
	Gram negativa	
Producción de betalactamasa	Si	
	No	
Producción de Betalactamasa de amplio espectro	Si	
	No	