

Patrones de susceptibilidad de gramnegativos en un hospital pediátrico de tercer nivel: 2013 vs. 2018

José de J. Coria-Lorenzo^{1*}, Víctor M. Pérez-Robles², Georgina Pérez-Avenidaño², Margarita Torres-García², Roselia Mora-Suárez², Aurelia Ojeda-Sánchez², Yadira Sánchez-Flores², Dulce Ma. Sánchez-Flores², Adalberto Vázquez-Flores² y Rosa L. Aguilar-Torres²

¹Departamento de Infectología; ²Departamento de Epidemiología. Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM-FG), Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los gramnegativos continúan siendo los causantes de infecciones asociadas a la atención a la salud (IAAS). **Material y métodos:** Analizamos la resistencia antimicrobiana de patógenos durante el 2013 vs. 2018 y lo comparamos con lo publicado en 2006 vs. 2012. **Resultados:** Identificamos nueve patógenos gramnegativos, de un total de 404 aislamientos, con una prevalencia en 2013 (N = 227 [0.22]) vs. 2018 (N = 177 [0.17]) y una incidencia por egresos (6,607 en el 2013 y 7,778 en el 2018) del 3.4 y 2.2% respectivamente. Destacaron tres patógenos: *Klebsiella pneumoniae* (129 [31.93%]), *Pseudomonas aeruginosa* (85 [21.03%]) y *Escherichia coli* (80 [19.80%]). Estos, llamados patógenos ESKAPE-E, prevalecieron como causantes de IAAS. Identificamos un aumento en los patrones de resistencia para muchos patógenos en 2018. **Conclusión:** La multiresistencia a patógenos ESKAPE-E es un serio problema de salud pública, por carecer de alternativas terapéuticas para enfrentar este reto. Los mapas de resistencia bacteriana ayudan en la prescripción antibiótica.

Palabras clave: Susceptibilidad antimicrobiana. Resistencia bacteriana. Gramnegativos. Mapa microbiológico.

Gram-negative susceptibility patterns in a tertiary pediatric hospital: 2013 vs. 2018

Abstract

Background: Gram-negatives continue to be the cause of infections associated with health care (HCAI). **Material and methods:** We analyzed the antimicrobial resistance of pathogens during 2013 vs. 2018 and we compare it with what was published in 2006 vs. 2012. **Results:** We identified 9 gram-negative pathogens, out of a total of 404 isolates, with a prevalence in 2013 (N = 227 [0.22]) vs. 2018 (N = 177 [0.17]) and an incidence due to discharges (6,607 in 2013 and 7,778 in 2018) of 3.4 and 2.2%, respectively. Three pathogens stood out: *Klebsiella pneumoniae* (129 [31.93%]), *Pseudomonas aeruginosa* (85 [21.03%]) and *Escherichia coli* (80 [19.80%]). These, called ESKAPE-E pathogens, prevailed as the cause of HCAI. We identified an increase in resistance patterns for many pathogens in 2018. **Conclusion:** Multi-resistance to ESKAPE-E pathogens is a serious public health problem, due to the lack of therapeutic alternatives to face this challenge. Bacterial resistance maps help in antibiotic prescription.

Keywords: Antimicrobial susceptibility. Bacterial resistance. Gram-negatives. Microbiological map.

Correspondencia:

*José de J. Coria-Lorenzo

E-mail: jjcoril@yahoo.com

0187-5337/© 2022. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 28-09-2021

Fecha de aceptación: 06-03-2022

DOI: 10.24875/PER.21000006

Disponible en internet: 06-07-2022

Perinatol Reprod Hum. 2021;35(3):89-98

www.perinatologia.mx

Introducción

A la fecha, en distintos escenarios de diferentes hospitales, seguimos observado un aumento en cuanto a bacterias resistentes a diferentes grupos de antibióticos, incluidos aquellos que hace unos años eran sensibles. Prácticamente hablamos de los patógenos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae* (fermentadores de lactosa), así como gramnegativos no fermentadores de glucosa. El problema de la resistencia es que este tipo de bacterias producen betalactamasas de espectro extendido o ampliado y carbapenemasas, generando incluso patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. Ello no solo sucede con microorganismos gramnegativos, ya que la resistencia se ha observado por igual en cocos grampositivos, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina^{1,2}. La resistencia antibiótica es desde hace mucho un problema de salud pública al convertirse en una emergencia en cuanto a selección de un esquema antimicrobiano. Ello se ve más frecuente en pacientes con cáncer (neutropénicos febriles), trasplantados (órganos sólidos o médula ósea), nefrópatas, etc., ya que debido al riesgo implícito de infecciones invasivas tanto comunitarias o asociadas a la atención de la salud (IAAS), pueden ser potencialmente fatales en ellos, por lo que se hace necesario el inicio de un esquema de amplio espectro que podría no ser el correcto. Esto último ha demostrado que una cobertura antibiótica inadecuada favorece el aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones prolongadas. Por lo cual en el momento actual continúa siendo un gran desafío seleccionar razonable y exitosamente una terapia apropiada contra estos microorganismos resistentes, multirresistentes o pandrogresistentes. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que si bien los antibióticos utilizados deben seleccionarse acorde a reportes de la literatura internacional, es sumamente necesario hacerlo bajo una ruta epidemiología institucional con base en los microorganismos más frecuentes y su patrón de susceptibilidad/resistencia³⁻⁶. Como tal la resistencia antimicrobiana ha repuntado en nuestro país como lo muestra el estudio del Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA (Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana) en agosto de 2018, en el cual participaron 14 hospitales de segundo y tercer nivel de nuestro país. La red recibió en total información de 11,900 aislamientos clínicos, de los cuales, 3,182 (26.7%) provenían de hemocultivos, de estos 2,616 (82.2%) fueron bacilos gramnegativos (BGN) (*Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) y 566 (21.6%) aislamientos de *S. aureus*. Como ejemplo, los porcentajes de resistencia más elevados se encontraron en los aislamientos de *A. baumannii*, con porcentajes de resistencia entre el 56 y 92% para los antimicrobianos evaluados, así como para *P. aeruginosa*, cuya resistencia más elevada fue a meropenem (33%), seguida de alrededor del 20% para cefepima, ceftazidima, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacino⁷.

Por ello los autores de este reporte insistimos en utilizar alguna herramienta de vigilancia de resistencia antimicrobiana como la construcción de un mapa microbiológico en cuanto a seguimiento de los patrones de actividad antimicrobiana vs. resistencia⁶. Como tal, el objetivo de este artículo es continuar el seguimiento de la actividad antibiótica en nuestro hospital en otros dos periodos distintos.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo por el Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (tercer nivel de atención), de los formatos de reporte de infecciones nosocomiales donde se identifican los casos relacionados en cada evento considerado como IAAS, así como el tipo de patógeno identificado. Capturando por igual la susceptibilidad y resistencia antibiótica de los diferentes antibióticos utilizados en su momento. Se analizaron todos los resultados de patógenos identificados en hemocultivo, urocultivo, cultivo punta de catéter, cultivo líquido cefalorraquídeo, etc., registrados en dos periodos (enero a diciembre del 2013 y enero a diciembre del 2018). Todos los patógenos identificados como causantes de IAAS se correlacionaron con la libreta de reportes microbiológicos del departamento de bacteriología. Este departamento continúa utilizando el sistema Vitek[®]2 (Bio-Mérieux), acorde a los Lineamientos del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI)^{8,9}.

Aspectos éticos

El estudio se considera libre de riesgos para pacientes, dado que no requirió de una intervención directa sobre estos.

Objetivos

Además de continuar con la vigilancia de susceptibilidades antibióticas de patógenos nosocomiales,

describiendo su frecuencia y prevalencia, de los principales microorganismos gramnegativos identificados en el periodo del 2013 vs. 2018, y compararlos con lo encontrado en el 2006 vs. 2012.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de dos periodos con un rango de diferencia de seis años entre uno y otro (2013 vs. 2018) para determinar y comparar la frecuencia y prevalencia de los principales patógenos identificados durante dicho lapso, empleando medidas de tendencia central y dispersión. En la comparación entre ambos periodos analizados, se calcularon frecuencias simples y acumuladas, al igual que porcentajes. Con base en los porcentajes de concordancia para detectar las concentraciones mínimas inhibitorias de susceptibilidad vs. resistencia microbiológica, se construyó un mapa microbiológico (expresado en tablas) en cuanto a los patrones de actividad (sensible, resistente e intermedio) de los diferentes antibióticos analizados, considerando un porcentaje de susceptibilidad entre 66-80%, > 80% y < 66%, teniendo en cuenta los lineamientos de que antibióticos con $\geq 20\%$ de resistencia deben ser vigilados más estrechamente^{10,11}.

Resultados

Los patógenos se dividieron por igual que en el reporte previo (*Perinatal Reprod Hum.* 2016;30(4):172-9), con base en sus características de fermentar o no hidratos de carbono independientemente de ser o no BGN y/o si eran de la familia *Enterobacteriaceae*. En el global, tanto BGN-FL (BGN fermentadores de lactosa) como BGN-NFG (BGN no fermentadores de glucosa), identificamos 404 patógenos asociados con infecciones relacionadas con la atención de la salud. En este periodo del 2013 vs. 2018 prevalecieron las enterobacterias fermentadoras de lactosa (EFL), correspondiendo a 264 (65.3% de N = 404) BGN-EFL; 150 (56.8%) en el 2013 y 114 (43.1%) en el 2018. En el 2013, el primer lugar lo ocupó *K. pneumoniae* con 129 aislamientos (48.86% de N = 264), correspondiendo 62 (48% de N = 129) en el 2013 y 67 (51.9% de N = 129) en el 2018. Seguida de *E. coli* con un total de 80 (30.3% de N = 264) aislamientos en ambos periodos, correspondiendo a 44 (55% de N = 80) en el 2013 y 36 (45% de N = 80) en el 2018. Y en tercer lugar a *E. cloacae* con 39 (14.7% de N = 264) aislamientos en ambos periodos, siendo su mayor número en el 2013 con 37 (94.8% de N = 39) casos identificados y solo 2

aislamientos (5.1% de N = 39). Con muchos menos aislamientos identificados de *Serratia marcescens* (12 en total 4.5% de N = 264] siendo 8 en el 2018 y 4 en el 2013 [66.6 y 33.3% de N = 12 respectivamente); así como de *Klebsiella oxytoca* (4 en ambos periodos 1.5% de N = 264]: 3 en el 2013 y solo 1 en el 2018 [75 vs. 25% de N = 4 respectivamente) (Tabla 1).

Para este periodo, los cinco BGN-NFG identificados correspondieron a 140 (34.6% de N = 404). De estas, 77 se identificaron en el 2013 (55% de N = 140) y 63 en el 2018 (45% de N = 140). El primer lugar fue *P. aeruginosa* con 85 casos (60.7% de N = 140), siendo 46 aislamientos en el 2013 (54.1% N = 85) y 39 en el 2018 (45.8% de N = 85). En segundo lugar *Stenotrophomonas maltophilia* con 40 aislamientos (28.5% de N = 140), siendo 21 (52.5% de N = 40) y 19 (47.5% de N = 40) para el 2013 y 2018 respectivamente. Patógenos como *Acinetobacter baumannii* y *Burkholderia cepacia* se encontraron en menor proporción: 9 y 6 eventos en el total de ambos periodos, correspondiendo a 6.4% (N = 140) y 4.2% (N = 140) respectivamente. *Acinetobacter iwoffii* no se identificó en ninguno de los periodos analizados, prácticamente estuvo ausente (Tabla 2).

Como se puede ver en las tablas 1 y 2, en cuanto a las susceptibilidades antimicrobianas de los principales patógenos asociados con IAAS, los patrones de resistencia se consideraron con base en la utilidad de empleo: susceptibilidad entre el 66-80% (puede emplearse con reserva), susceptibilidad > del 80% (amplio uso) y susceptibilidad < 66% (debe considerarse no usar más).

Con base en esto, podemos observar en la tabla 1 que patógenos como *E. coli* y *K. pneumoniae* mantuvieron una sensibilidad apropiada solo a uno de los 31 antibióticos testados tanto en el 2013 como el 2018; este fue el ertapenem, con sensibilidades en ambos periodos por arriba del 80%, incluso ambos patógenos para el 2018 mostraron ser susceptibles *in vitro* a la actividad de tetraciclina (83 y 85% respectivamente). Para otros antimicrobianos las susceptibilidades variaron en cuanto a que no todos se testaron en ambos periodos, ejemplo para *E. coli*: tres antibióticos mostraron excelente actividad en ambos periodos, ertapenem (84% [2013] vs. 92% [2018]), imipenem (96% [2013] vs. 88% [2018]) y nitrofurantoína (96% [2013] vs. 78% [2018]); otros como la amikacina con excelente actividad en el 2013 (93%), pero no testada en el 2018; el meropenem no fue testado en el 2013 pero para el 2018 se observó una susceptibilidad del 95%, y la tetraciclina, solo se testó en el 2018 (83% susceptible).

Tabla 1. Bacilos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae (fermentadores de lactosa)

Antibiótico	Escherichia coli Total: 80						Klebsiella pneumoniae Total: 129						Klebsiella oxytoca Total: 4						Enterobacter cloacae Total: 39						Serratia marcescens Total: 12							
	2013 (n = 44)			2018 (n = 36)			2013 (n = 62)			2018 (n = 67)			2013 (n = 3)			2018 (n = 1)			2013 (n = 37)			2018 (n = 2)			2013 (n = 4)			2018 (n = 8)				
	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R
Amikacina	41	93	NR	NA	NA	38	61	15	24	NA	NA	3	100	0	0	NA	NA	35	94	2	5.4	NA	NA	1	25	NR	NR	NR	1	25	NR	
Amoxicilina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Ampicilina	4	9	38	86	2	5.5	31	86	1	1.5	52	84	0	0	67	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ampicilina-sulbactam	9	20	31	70	4	11	21	58	22	35	28	45	5	7.4	62	92.5	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Aztreonam	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Cefalotina	2	4	5	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Cefazolina	9	20	28	64	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Cefepima	19	43	19	43	13	36	17	47	30	48	19	30	32	48	29	43	3	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefotaxima	5	12	3	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Cefoxitina	27	61	4	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	33	2	66	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR			
Ceftazidima	9	20	29	66	10	28	22	61	20	32	33	53	8	12	51	76	3	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ceftizoxima	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Ceftriaxona	10	23	27	61	10	28	22	61	10	16	36	58	8	12	49	73	2	66	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Cefuroxima	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Ciprofloxacino	11	25	31	71	13	36	19	53	40	64.5	3	5	21	31	17	25	2	66	2	66	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Cloranfenicol	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Ertapenem	37	84	NR	NR	33	92	NR	NR	52	84	NR	NR	57	85	1	1.5	3	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR				
Gentamicina	18	41	24	55	21	58	13	36	29	47	25	40	31	46	33	49	2	66	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Imipenem	42	96	2	4	32	88	52	84	2	3	62	93	1	1.5	3	100	2	66	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Linezolid	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Levofloxacino	11	25	31	71	NR	NR	NR	NR	54	87	NR	NR	2	66	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR					
Meropenem	NR	NR	2	4	34	95	NR	NR	NR	NR	NR	NR	60	90	2	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR					

(continúa)

Tabla 1. Bacilos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae (fermentadores de lactosa) (continuación)

Antibiótico	Escherichia coli Total: 80						Klebsiella pneumoniae Total: 129						Klebsiella oxytoca Total: 4						Enterobacter cloacae Total: 39						Serratia marcescens Total: 12					
	2013 (n = 44)			2018 (n = 36)			2013 (n = 62)			2018 (n = 67)			2013 (n = 3)			2018 (n = 1)			2013 (n = 37)			2018 (n = 2)			2013 (n = 4)			2018 (n = 8)		
	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%
Nitrofurantoina	42	96	NR	28	78	3	8	54	87	18	27	15	22	1	33	16	43	2	5.4	1	50	3	75	NR	3	75	NR	6	75	
Piperacilina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	4.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Piperacilina-tazobactam	2	4	NR	25	70	5	14	24	38	4	6.4	63	12	18	3	100	30	81	2	5.4	1	50	3	75	8	100	0	0		
Tobramicina	8	18	31	14	39	16	44	16	26	32	52	40	60	2	66	1	33	33	89	2	5.4	1	50	3	75	6	75	NR	NR	
TMP-SMX	9	20	33	12	33	12	33	30	48	22	35	51	76	2	66	1	33	31	84	6	16	1	50	3	75	8	100	0	0	
Ticarcilina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Colistina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Tetraciclina	30	83	1	3	57	85	1	1.5	1	50	1	50	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Moxifloxacin	13	36	19	53	4	64	16	24	4	64	16	24	1	50	1	50	1	50	1	50	1	50	1	50	8	100	0	0	0	

NA: no analizado; NR: no reportado; TMP/SMX: trimetoprima/sulfametoxazol. No usar (< 66% susceptible) Puede emplearse (66-80% susceptible) Amplio uso (> 80% susceptible)

Tabla 2. Bacilos gramnegativos (no fermentadores de glucosa)

Antibiótico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Total: 85						<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Total: 40						<i>Acinetobacter baumannii</i> Total: 9						<i>Acinetobacter ivooffii</i> Total: 0						<i>Burkholderia cepacia</i> Total: 6														
	2013 (n = 46)			2018 (n = 39)			2013 (n = 21)			2018 (n = 19)			2013 (n = 4)			2018 (n = 5)			2013 (n = 0)			2018 (n = 0)			2013 (n = 6)			2018 (n = 0)											
	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R	S	%	R									
Amikacina	27	58.6	10	22	NA	2	5	5	NA	NA	NA	0	0	4	100	NA	NA	0	0	4	100	0	0	4	100	0	0	4	100	2	33	2	33	-	-	-	-		
Amoxicilina		NA		NA		2	5	5				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Ampicilina	2	4.3	36	78	NR	28	72	72	NR	2	10	NR	4	100	0	0	2	40	3	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ampicilina-sulbactam	NR	NR	37	80	2	5	24	61.5	NR	2	10	NR	NR	NR	NR	NR	2	40	3	60	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Aztreonam		NA		NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cefalotina		NR		NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefazolina	NR	NR	35	76																																			
Cefepima	30	65	8	17	29	74	10	26	2	9.5	NR	2	10	NR	0	0	4	100	0	0	5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cefotaxima	2	4.3	4	8.6		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Cefoxitina	2	4.3	33	72		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Ceftazidima	27	58.6	7	15	29	74	10	26	2	10	NR	2	10	NR	4	100	0	0	0	0	5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftizoxima		NA		NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ceftriaxona	2	4.3	35	76	2	5	26	67	2	9.5	NR	2	10	NR	0	0	4	100	0	0	5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefuroxima		NA		NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ciprofloxacino	30	65	5	11	29	74	10	26	2	9.5	NR	2	10	NR	4	100	0	0	2	40	3	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cloranfenicol		NA		NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ertapenem		NR		NR	2	5	2	5																															
Gentamicina	29	63	7	15	29	74	10	26	2	9.5	NR	2	10	NR	4	100	0	0	5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Imipenem	26	56	9	19	26	67	13	33	2	9.5	NR	2	10	NR	4	100	0	0	3	60	2	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Linezolid		NA		NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Levofloxacino	31	67	5	11					12	57	1																												
Meropenem	NR	NR	NR	NR	34	87	12	31			NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Nitrofurantoina	2	4.3	37	80	2	5	34	87	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Piperacilina		NR		NR		NA	NA	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Piperacilina-tazobactam		NR		NR	26	67	9	23																															
Tobramicina	28	60.8	9	19	23	59	9	23	2	10	NR	2	10	NR	4	100	0	0	4	80	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

(continúa)

Tabla 2. Bacilos gramnegativos (no fermentadores de glucosa) (continuación)

Antibiótico	Pseudomonas aeruginosa Total: 85						Stenotrophomonas maltophilia Total: 40						Acinetobacter baumannii Total: 9						Acinetobacter iwoffii Total: 0						Burkholderia cepacia Total: 6					
	2013 (n = 46)			2018 (n = 39)			2013 (n = 21)			2018 (n = 19)			2013 (n = 4)			2018 (n = 5)			2013 (n = 0)			2018 (n = 0)			2013 (n = 6)			2018 (n = 0)		
	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%	S	R	%			
TMP-SMX	NR	38	82	2	5	27	69	6	28	6	28	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	100	0	0			
Ticarcilina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Colistina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Tetraciclina	NA	NA	NA	5	13	29	74	2	10	NR	4	80	2	40	NR	2	40	NR	2	10	NR	2	10	NR	NR	NR	NR	NR		
Moxifloxacino	NA	NA	NA	20	51	9	23	2	10	NR	3	60	3	60	1	20	3	60	1	20	3	60	1	20	3	60	1	20		

NA: no analizado; NR: no reportado; TMP/SMX: trimetoprima/sulfametoxazol. No usar (< 86% susceptible) Puede emplearse (86-80% susceptible) Amplio uso (> 80% susceptible).

E. coli mostró resistencia a la mayoría de los antibióticos analizados.

En relación con *K. pneumoniae*, solo el ertapenem mostró excelente actividad tanto en el 2013 como en el 2018: 84 vs. 85% respectivamente. Mientras que la cefoxitina fue adecuada en el 2013 (77% de actividad contra este patógeno) y meropenem con un 90% de efectividad en el 2018. El resto de antibióticos con resistencia para este microorganismo. *K. oxytoca* no se retó con ningún antibiótico en el 2018 y solo hubo un aislamiento pero en el 2013 este patógeno, a diferencia de *K. pneumoniae*, fue sensible a 11 de los 31 antimicrobianos analizados, que fueron amikacina, ceftazidima, cefepima y piperacilina-tazobactam con un 100% de actividad; mientras que ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, tobramicina y trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMX) en rangos de casi estar fuera de poder emplearse, ya que mostraron un 66% de susceptibilidad contra *K oxytoca*. Para *E. cloacae* en el 2018 no se reportó su resistencia, sin embargo las sensibilidades analizadas a los diversos antibióticos fueron del 50% (o sea dentro del rango de no ser útiles), a pesar de que en el 2013, 11 de ellos con adecuada y excelente actividad (con rangos del 81 a 94%). Respecto a *S. marcescens* hubo un aumento en la susceptibilidad antibiótica a 11 antibióticos (cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacino, piperacilina-tazobactam, tobramicina y TMP-SMX [que del 75% en el 2013, se elevó al 100% en enero de 2018]), así como igual el 100% para moxifloxacino en el 2018 (Tabla 1).

En cuanto a los patógenos BGN-NFG señalados en la tabla 2, observamos que si bien no hubo aislamientos en ningún periodo analizado en cuanto a *iwoffii*, tampoco los hubo en el 2018 para *B. cepacia*. No obstante, este patógeno en el 2013 mostró una importante resistencia y solo tres antibióticos (ceftazidima, levofloxacino y piperacilina-tazobactam) con un 75% de actividad. *A. baumannii* por igual para el 2018, incrementó su resistencia a la mayoría de antibióticos estudiados a diferencia de que en el 2013 era excelente para ampicilina, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, piperacilina-tazobactam, tobramicina y TMP-SMX, con un 100% de susceptibilidad de este patógeno. De igual manera podemos ver que *P. aeruginosa* fue resistente a casi todos los antibióticos en el 2013 y solo sensible a levofloxacino, pero con rangos de casi no usar (67%). No obstante mostró una relativa mejora de su actividad para el 2018, aunque solo para seis antimicrobianos (cefepima, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y

Tabla 3. Frecuencia global de patógenos identificados en infecciones asociadas a la atención a la salud en dos periodos. Como se puede observar, los patógenos ESKAPE-E gramnegativos continúan siendo un problema latente en nuestro medio

Germen identificado	Periodo 2006-2012	Porcentaje (%)	Germen identificado	Periodo 2013-2018	Porcentaje (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	113	29.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	129	31.9
<i>Escherichia coli</i>	88	22.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85	21.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	65	16.7	<i>Escherichia coli</i>	80	19.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63	16.2	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	40	9.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17	4.3	<i>Enterobacter cloacae</i>	39	9.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12	3.1	<i>Serratia marcescens</i>	12	2.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	2.3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	2.2
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	8	2	<i>Burkholderia cepacia</i>	6	1.4
<i>Serratia marcescens</i>	8	2	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	0.9
<i>Burkholderia cepacia</i>	4	1	<i>Acinetobacter iwoffii</i>	0	0
Total	387	100	Total	404	100

piperacilina-tazobactam) con un 74% en los cuatro primeros y un 67% en los dos últimos (Tabla 2).

En la tabla 3 se describen en orden de frecuencia a los principales microorganismos identificados en el periodo 2006 vs. 2012 en comparación con 2013 vs. 2018, en donde podemos darnos cuenta de que *K. pneumoniae* independientemente de haber aumentado un 2.8% su prevalencia en el segundo periodo analizado, es el patógeno principal dentro de los ESKAPE-E en nuestro hospital en los 12 años de vigilancia de IAAS. Y comparando los otros patógenos de este grupo, tanto *P. aeruginosa*, como *E. coli*, *E. cloacae* y *A. baumannii* continúan dentro de los primeros siete lugares de patógenos nosocomiales más frecuentes en nuestro entorno hospitalario, amén de que el último se mantuvo con porcentajes muy bajos en los 12 años reportados, lo cual considerando que a nivel mundial se coloca dentro de los patógenos ESKAPE-E como un germen multirresistente, su prevalencia es muy baja (0.02) en los cuatro periodos analizados (2006-2012 vs. 2013-2018).

Análisis

Al término del estudio observamos que la incidencia total de patógenos gramnegativos identificados en ambos periodos fue de 404, con una mayor prevalencia de

BGN-EFL sobre los BGN-NFG, sobre todo en el 2013, ya que hubo 150 aislamientos con una prevalencia de 0.37 que correspondió a 37 aislamientos por cada 100 cultivos tomados, y para el 2018 fueron 114 aislamientos con una prevalencia de 0.28, que correspondió a 28 aislamientos por cada 100 cultivos tomados. En cuanto a patógenos identificados por egreso hospitalario tenemos que su prevalencia igual fue mayor en el 2013 (N = 227 [0.22]) vs. 2018 (N = 177 [0.17]) y una incidencia en cuanto a egresos (6,607 en el 2013 y 7,778 en el 2018) del 3.4 y 2.2% respectivamente.

Al comparar resistencias vs. susceptibilidades encontramos que para el periodo analizado de 2013 vs. 2018, la resistencia antimicrobiana fue mayor para los BGN-EFL que para los BGN-NFG, y al hacer una comparación con el periodo previo del 2006 vs. 2012 es notorio el incremento en cuanto a mayor resistencia antibiótica de este grupo de patógenos (EFL)⁶. En cuanto al comparar a los BGN-NFG, si bien es cierto que en el 2006 no hubo tanta resistencia como en el 2013, esta se vio incrementada en el 2018 comparada con el 2012, manteniendo porcentajes de susceptibilidad no mayores al 74%, sobre todo para *P. aeruginosa*. Solo *A. baumannii* mostró un aumento de susceptibilidad antibiótica en el 2013 comparado con el periodo 2006 vs. 2012.

Al considerar el impacto en cuanto a las susceptibilidades antimicrobianas de los principales BGN-EFL,

disminuyó en este segundo análisis (2013-2018) para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*; para *E. cloacae* se mantuvo aceptable (con susceptibilidad en el 2006-2012 del 73 al 100% vs. 81 a 94% en el 2013), pero con importante resistencia, ya que las susceptibilidades reportadas a la mayoría de los antimicrobianos fueron solo del 50%, prácticamente en rango de retiro del stock antimicrobiano. En cuanto a *S. marcescens*, mejoró su susceptibilidad en el 2013 (75%) comparada con el 2006 (66.6%) para antibióticos tales como cefotaxima y ceftriaxona; manteniéndose igual en el 2018, semejante a las del 2012 (100% a los antibióticos testados) (Tabla 1 y reporte anterior)¹⁰.

En cuanto a los BGN-NFG, dado que no se tuvo identificación alguna de *A. iwoffii* en este análisis, no podemos compararlo con el periodo del 2006-2012. *A. baumannii* mejoró sus patrones de susceptibilidad para el 2013 en cuanto a lo reportado en el 2006-2012, pero con una alta resistencia para el 2018. *B. cepacia* por igual mostró disminución de susceptibilidad antibiótica en el 2013 en razón de lo observado en el 2006-2012, pero afortunadamente no hubo aislamientos para el 2018. *S. maltophilia* aumentó el número de aislamientos para este nuevo periodo analizado (40 en total), vs. 17 en 2006-2012, aumentando también su resistencia antibiótica. Y finalmente, *P. aeruginosa* solo mostró ser susceptible a levofloxacino (67% de efectividad) en el 2013, comparado con una susceptibilidad (72.9 a 91.8%) a 10 antibióticos en el 2006; pero mantuvo similitudes de moderada susceptibilidad antimicrobiana en el 2018 comparada con el 2012 (Tabla 2 y reporte anterior)¹⁰.

Conclusiones

Tal como ha señalado la Organización Mundial de la Salud, la resistencia antimicrobiana se ha convertido en un grave problema de salud pública¹² y en nuestro caso no es la excepción. En este análisis de resistencias bacterianas observamos que esta, en nuestro hospital, ha incrementado. Continúan siendo de importancia las bacterias incluidas dentro de acrónimo de ESKAPE-E vs. ESCAPE, ello lo podemos observar al comparar el periodo nuevo analizado (2013-2018) en relación con el primero reportado (2006-2012). Lamentablemente no existen muchas opciones terapéuticas para hacer frente a este reto. Aun así, lo rescatable de este reporte es que a pesar de haber un número mayor de patógenos identificados en este periodo (como se señala en la tabla 3), algunas bacterias como *A. iwoffii* (que no se identificó en ninguna IAAS

ni en 2013 ni en 2018), así como *B. cepacia* que no se encontró en el 2018, o como *E. cloacae*, que se identificó menos que en el reporte previo, esto seguramente porque se ha trabajado favorablemente en llevar a cabo un adecuado control de las infecciones intrahospitalarias en nuestro hospital.

Es posible que en un futuro análisis, en virtud de las bajas hospitalizaciones en unidades de tercer nivel pediátricas como la nuestra, y debido a la pandemia de COVID-19, veamos menor incidencia de patógenos ESKAPE-E o que se modifiquen a favor las susceptibilidades antibióticas a estos patógenos. Es importante la creación de estos mapas de resistencia bacteriana para apoyar en la toma de decisiones al prescribir un antimicrobiano en los casos que sean requeridos. Por ello, consideramos que es importante hacer este tipo de estudios, dado que lo que no se mide no se puede retar y por consiguiente no se puede mejorar. Y en el control de las IAAS esto es imperativo.

Agradecimientos

Al equipo de epidemiología, que trabajó y aportó datos para la preparación de este trabajo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009. Arch Argent Pediatr. 2010;108(2):47-70.
2. Averbuch D, Orash C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013;98(12):1826-35.
3. Fisher B, Sung L. Chapter 68: The febrile neutropenic patient. En: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, editores. Feigin and Cher-ry's Textbook of pediatric infectious diseases. Houston, Texas, EE.UU.: Elsevier; 2018. pp. 657-664.
4. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(2):e52-e106.
5. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 2017;35:2082-94.
6. González Mendoza J, Magaña Vargas C, González Ponce FM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. Acta Med Peru. 2019;36(2):145-51.
7. Programa Universitario de Investigación en Salud. Estado actual de la resistencia antimicrobiana en México. Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos [Internet]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; Agosto 2018. Disponible en: http://www.puis.unam.mx/slider_docs/reporte-ucradigital.pdf
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Standards Development Policies and Process [Internet]. Clinical and Laboratory Standards Institute; 1 octubre 2013. Disponible en: <https://clsi.org/media/1711/clsi-standards-development-policies-and-process-final.pdf>
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI AST News Update [Internet]. CLSI AST News Update. 2016;1(2). Disponible en: <https://clsi.org/media/1700/clsi-news-winter-2016.pdf>
10. Coria JLL, Pérez VMR, Pérez GA, Torres MG, Mora RS, Ojeda AS, et al. Patrones de susceptibilidad de gramnegativos en aislamientos nosocomiales en un hospital de tercer nivel de atención pediátrica: análisis de su frecuencia y prevalencia en 2 periodos de tiempo (2006 vs. 2012). Perinatol Reprod Hum. 2016;30(4):172-9.
11. Álvarez EV, Contreras RA, Álvarez ABP. Resistencia microbiana en la red Nacional Cubana de Laboratorios con equipos Diramic durante los años 2002-2004. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2005;36(n.º especial).
12. Resistencia antimicrobiana [Internet]. Gobiernos de México, Instituto Nacional de Salud Pública [consultado: 17 de septiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/investigacion/resistencia-antimicrobiana.html>