

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS

**“EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA
EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIATRÍCOS CON
INFECCIÓN DEL TORRENTE CIRCULATORIO”**

PRESENTA:

REBECA SARAHÍ PÉREZ GUTIÉRREZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

ASESOR:

**DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLÍN
DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA**

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES. MARZO 2025

APROBACIONES

Artículo para publicación en Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica Recibidos x



Rebeca Pérez <rebeca.perez.gtz@gmail.com>
para amipmix2, Victor, Coo:Rebeca

11:37 a.m. (hace 0 minutos) ☆ 😊 ↶ ⋮

COMITÉ EDITORIAL DE LA REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTE:

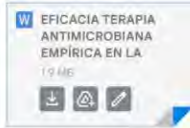
Por este medio les enviamos un cordial saludo y ponemos a su consideración, la revisión del presente artículo científico titulado "EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TORRENTE CIRCULATORIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN" para evaluar su posible publicación en la prestigiosa revista de la que ustedes son revisores.

Cabe señalar que la presente publicación no ha sido publicada en ninguna otra revista científica y se contó con los registros correspondientes por los comités de investigación y de ética en investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Aguascalientes, Aguascalientes)

Afectuosamente:

Pérez-Gutiérrez Rebeca Sarahí, Ramos-Medellín Carmen Lucrecia, Delgadillo-Castañeda Rodolfo, Monroy-Colín Victor Antonio (autor para correspondencia: Monroy-Colín Victor Antonio)

A EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DE TORRENTE CIRCULATORIO.docx





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 04/02/25

NOMBRE: PEREZ GUTIERREZ REBECA SARAHÍ ID 156452

ESPECIALIDAD: EN PEDIATRÍA MÉDICA LGAC (del posgrado): ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TORRENTE CIRCULATORIO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVIDENCIA LOCAL PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLOS MÁS EFECTIVOS EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE CIRCULATORIO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conahcyt actualizado
NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si X
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

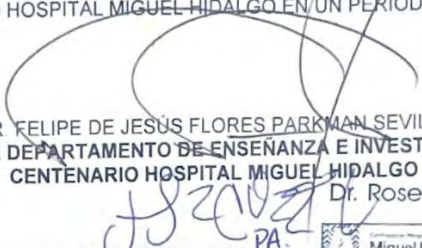


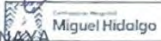
Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
CONSTITUCIÓN DEL ESTADO AGUASCALIENTES



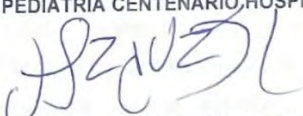
AUTORIZACIONES
"EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPIRICA EN LA MORTALIDAD DE
PACIENTES PEDIATRICOS CON INFECCION DEL TORRENTE CIRCULATORIO EN EL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN UN PERIODO DE 5 AÑOS"

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


Dr. Rosendo Sánchez Anaya
Ced. Prof. 1362575 UMANH
Ced. Esp. 4111098



JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


DRA ELVA JEANETT AGUADO BARRERA

PROFESORA TITULAR DE POSGRADO EN PEDIATRÍA MÉDICA CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

DR SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNANDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO


DR VICTOR ANTONIO MONROY COLÍN

PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA, ASESOR DE TESIS, CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av Manuel Gómez Marín S/N
Fracc Alameda, C.P. 20259



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
GOBIERNO DEL ESTADO 2012-2017



AUTORIZACIONES
"EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA EN LA MORTALIDAD DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DE TORRENTE CIRCULATORIO EN EL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN UN PERIODO DE 5 AÑOS"

~~1802 9 2 16~~

DR RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA
PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA, ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO





Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
ESTADO LIBRE Y SOBERANO AGS. 1924

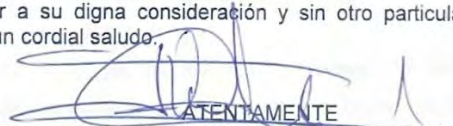


DR. SERGIO RAMÍREZ GÓNZALEZ
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio de la presente como TUTOR designado del estudiante **REBECA SARAHÍ PÉREZ GUTIERREZ** con ID: 156452 quien realizó la tesis titulada: **"EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIAANA EMPIRICA EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIATRICOS CON INFECCION DEL TORRENTE CIRCULATORIO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO DURANTE UN PERIODO DE 5 AÑOS"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.


DR. VICTOR ANTONIO MONROY GOLÍN
Tutor de tesis

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 20 día de Noviembre de 2024

c.c.p. **Interesado**
c.c.p- **Secretaria Técnica del Programa de Posgrado**



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av Manuel Gómez Morin S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/084/24

Aguascalientes, Ags., a 23 de septiembre de 2024

DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, han decidió **APROBAR** el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA INAPROPIADA EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TORRENTE CIRCULATORIO ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN UN PERIODO DE 5 AÑOS"

Autores: DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA
DRA. REBECA SARAHI PÉREZ GUTIÉRREZ

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: **2024-R-11**

Con tiempo de vigencia: **6 meses de septiembre de 2024 a marzo de 2025**

Sin otro particular, se solicita a los investigadores ajustarse a su periodo de vigencia del proyecto, reportar avance del proyecto de forma semestral en el mes de diciembre mediante el formato de "Avances de protocolos" y al concluirse, reportar estado del estudio, incidencias y eventos, además entregar resumen de resultados obtenidos y de los productos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ
ENCARGADO DE LA PRESIDENCIA DEL COMITÉ
DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

SIM /JALV /gchb*



449 9 94 67 20

www.issed.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán S/N
Frac. Alameda, C.P. 20259



AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien ha sido mi guía y fortaleza en cada momento de este camino académico. Gracias Señor, por darme la salud, la sabiduría y la perseverancia para enfrentar cada desafío.

A mi esposo Luis, mi compañero y amigo incondicional, gracias por tu amor, apoyo y paciencia en los momentos más difíciles. Has estado a mi lado en cada paso, alentándome cuando las fuerzas flaqueaban y recordándome que soy capaz de alcanzar mis metas. Tu presencia y comprensión han sido fundamentales para llegar hasta aquí. Este logro también es tuyo.

A mis padres Gregorio y Griselda, quienes desde siempre han sido mi inspiración y mi ejemplo. Gracias por darme las herramientas, los valores y la educación que me han permitido crecer y seguir mis sueños. Gracias por creer en mí, por sus sacrificios y por siempre estar presentes con sus palabras de aliento y su amor incondicional. Todo lo que soy y he logrado es en gran parte gracias a ustedes.

A mis hermanos Mariana y Fabián, gracias por compartir conmigo cada paso de esta aventura. Su compañía y comprensión han sido esenciales para llegar hasta aquí.

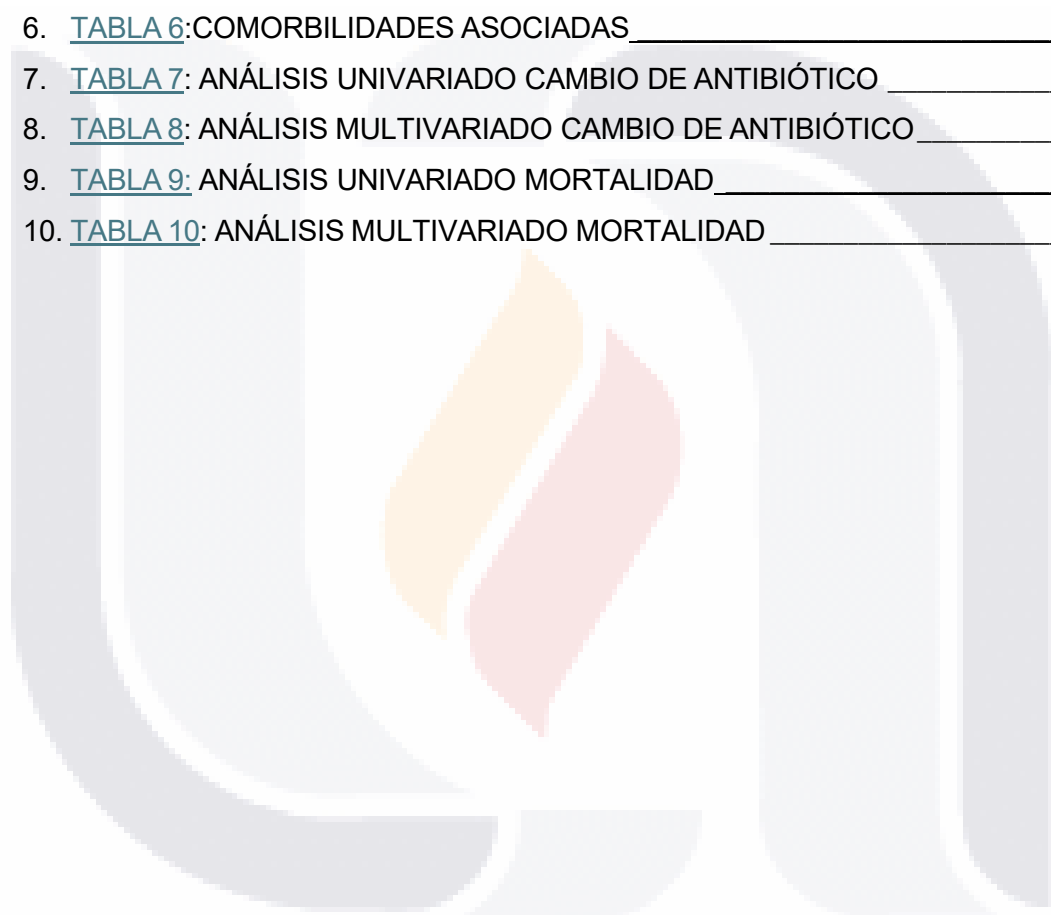
A todos mis maestros y compañeros pediatras, gracias por ser mi red de apoyo y por compartir este logro conmigo. Sin su enseñanza y respaldo, este sueño no habría sido posible, siempre los llevaré en mi corazón.

ÍNDICE GENERAL

1.	<u>ÍNDICE DE TABLAS</u>	2
2.	<u>ÍNDICE DE GRÁFICOS O FIGURAS</u>	3
3.	<u>RESUMEN EN ESPAÑOL</u>	4
4.	<u>RESUMEN EN INGLÉS O ABSTRACT</u>	5
5.	<u>INTRODUCCIÓN</u>	6
6.	<u>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO</u>	7-17
	a. EPIDEMIOLOGÍA	7-9
	b. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO	9-10
	c. PATOGENIA Y ETIOLOGÍA	11-13
	d. TRATAMIENTO	13-17
7.	<u>CAPÍTULO II: METODOLOGÍA</u>	18-25
	a. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
	b. JUSTIFICACIÓN	18
	c. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
	d. HIPÓTESIS	19
	e. OBJETIVOS	19
	f. METODOLOGÍA	19-20
	g. VARIABLES	20-23
	h. PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS	24
	i. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS	24
	j. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	24
	k. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
8.	<u>CAPÍTULO III: RESULTADOS</u>	26-39
9.	<u>CAPÍTULO IV: DISCUSIONES</u>	40-42
10.	<u>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES</u>	43
11.	<u>GLOSARIO</u>	44
12.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	45-49
13.	<u>ANEXOS</u>	50

ÍNDICE DE TABLAS

1.	TABLA 1: CODIFICACIÓN DE VARIABLES _____	21
2.	TABLA 2: CODIFICACIÓN DE VARIABLES _____	22
3.	TABLA 3: CODIFICACIÓN DE VARIABLES _____	23
4.	TABLA 4: AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS DE HEMOCULTIVOS _____	27-28
5.	TABLA 5: ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS _____	29-30
6.	TABLA 6: COMORBILIDADES ASOCIADAS _____	33
7.	TABLA 7: ANÁLISIS UNIVARIADO CAMBIO DE ANTIBIÓTICO _____	34
8.	TABLA 8: ANÁLISIS MULTIVARIADO CAMBIO DE ANTIBIÓTICO _____	35
9.	TABLA 9: ANÁLISIS UNIVARIADO MORTALIDAD _____	37
10.	TABLA 10: ANÁLISIS MULTIVARIADO MORTALIDAD _____	38



ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

1. [FIGURA 1](#): DIAGRAMA DE FLUJO OBTENCIÓN DE PACIENTES _____ 26
2. [FIGURA 2](#): MICROORGANISMOS AISLADOS EN HEMOCULTIVOS _____ 27
3. [FIGURA 3](#): ORIGEN DE INFECCIONES DE TORRENTE CIRCULATORIO ____ 29
4. [FIGURA 4](#): PREESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS _____ 31
5. [FIGURA 5](#): PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS _ 31
6. [FIGURA 6](#): PATRONES DE RESISTENCIA MICROORGANISMOS _____ 32



RESUMEN:

Bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. El estándar de oro diagnóstico es el hemocultivo. La terapia antimicrobiana empírica se basa en recomendaciones de la literatura según el foco infeccioso sospechado. Han aumentado las resistencias a los antimicrobianos, lo que reduce la probabilidad de administrar un antibiótico inicial adecuado. El tratamiento antibiótico empírico inadecuado es un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Objetivo principal: Determinar la eficacia de la terapia antimicrobiana empírica utilizada sobre la mortalidad de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección de torrente sanguíneo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante un periodo de cinco años

Materiales y métodos: Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo en pacientes pediátricos con infección de torrente sanguíneo documentados en el periodo de enero 2019 a enero de 2023. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas, se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada para las variables categóricas y T de student para variables numéricas, el análisis de sobrevida se realizó con tablas de Kaplan Mayer. Criterios de inclusión: pacientes menores de 18 años, infección de torrente sanguíneo documentada según los criterios del Manual de Procedimientos Estandarizados para Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud. Criterios de exclusión: hemocultivo polimicrobiano o contaminado.

Resultados: Se documentaron 307 eventos de bacteriemia, de los cuales se excluyeron 36 eventos por hemocultivo polimicrobiano y 65 eventos por contaminación, 206 eventos que se sometieron a análisis. Se aislaron con más frecuencia los Gram negativos (46.6%), de los cuales una tercera parte tuvieron betalactamasas de espectro extendido. El 36.4% de los gérmenes fueron multidrogoresistentes y 12.6% de resistencia extendida. El tratamiento empírico fue sensible en el 67.4% de los casos. Se encontró una asociación entre la sensibilidad de la terapia antimicrobiana empírica con la mortalidad, demostrando un riesgo 5.6 veces mayor de mortalidad (OR = 0.179) en aquellos pacientes con terapia empírica inadecuada.

Conclusión: una terapia antimicrobiana empírica inadecuada incrementa significativamente el riesgo de mortalidad. *Palabras clave:* bacteriemia, antimicrobiano, empírico, mortalidad.

ABSTRACT:

Introduction: Bacteremia is defined as the presence of bacteria in the bloodstream. The diagnostic gold standard is blood culture. Empirical antimicrobial therapy is based on recommendations from the literature according to the suspected infectious focus. Antimicrobial resistance has increased, reducing the likelihood of administering an appropriate initial antibiotic. Inadequate empiric antibiotic treatment is an independent risk factor for mortality.

Main objective: Determine the effectiveness of empirical antimicrobial therapy used on the mortality of pediatric patients diagnosed with bloodstream infection at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo during a period of five years

Materials and methods: A longitudinal, retrospective and descriptive study was carried out in pediatric patients with bloodstream infection documented in the period from January 2019 to January 2023. A descriptive statistical analysis of the quantitative variables was carried out, Chi tests were used. squared for categorical variables and Student's T for numerical variables, the survival analysis was performed with Kaplan Mayer tables. Inclusion criteria: patients under 18 years of age, documented bloodstream infection according to the criteria of the Manual of Standardized Procedures for Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health. Exclusion criteria: polymicrobial or contaminated blood culture.

Results: 307 events of bloodstream infection were documented, of which 36 events were excluded due to polymicrobial blood culture and 65 events due to contamination, 206 events that were subjected to analysis. Gram negatives were isolated more frequently (46.6%), of which a third had extended spectrum beta-lactamases. 36.4% of the germs were multidrug-resistant and 12.6% had widespread resistance. The association between the sensitivity of empirical antimicrobial therapy and mortality was demonstrated, finding a 5.6 times higher risk of mortality (OR = 0.179) in those patients with inadequate empirical therapy.

Conclusion: Inappropriate empiric antimicrobial therapy significantly increases the risk of mortality. *Keywords:* bacteremia, antimicrobial, empirical, mortality.

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones del torrente circulatorio (ITC) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos hospitalizados, especialmente en aquellos con comorbilidades o en entornos de cuidados intensivos. Estas infecciones, caracterizadas por la presencia de microorganismos patógenos en la sangre, demandan una intervención rápida y efectiva para evitar complicaciones graves, como el choque séptico.

El tratamiento antimicrobiano empírico, administrado antes de disponer de los resultados microbiológicos definitivos, es una estrategia clave en el manejo de estas infecciones. Sin embargo, su eficacia depende de varios factores, como la selección adecuada del antimicrobiano, la sensibilidad del patógeno y el momento de inicio del tratamiento. Una terapia inicial inapropiada puede estar asociada con un aumento en la mortalidad.

Este estudio busca analizar la eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico empleado y la mortalidad en pacientes pediátricos diagnosticados con ITC, evaluando el desenlace clínico de estos pacientes. La comprensión de esta relación permitirá validar la efectividad de los tratamientos empíricos utilizados en nuestra unidad, así como proponer estrategias para optimizar el manejo local de estas infecciones con el objetivo de mejorar las pautas de tratamiento en esta población vulnerable en particular.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Epidemiología.

Bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. La bacteriemia puede ocurrir en 1 de cada 250 niños menores de 5 años que se presentan con un cuadro febril agudo, por lo que puede ser difícil de sospechar. Es una condición que se asocia con una morbilidad y mortalidad alta en los pacientes pediátricos. De acuerdo con la gravedad y si no se indica tratamiento, puede evolucionar a sepsis y choque séptico, siendo esta causa de más de 3 millones de muertes en pacientes pediátricos (1, 2, 3)

Se clasifican de acuerdo con el tiempo de identificación de la infección. Se define como bacteriemia “adquirida en comunidad” cuando se identifica el microorganismo en un hemocultivo en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y en ausencia de admisión hospitalaria en el último mes. La bacteriemia “nosocomial” se define cuando se identifica un microorganismo en un hemocultivo dentro de las 48 horas de ingreso hospitalario en aquellos pacientes con: dispositivos permanentes (catéteres, material prostético), inmunodeficiencia documentada, aquellos que requieran intervenciones hospitalarias regulares (hemodiálisis, terapias intravenosas) (3)

Varios factores de riesgo aumentan la probabilidad de bacteriemia en niños, incluyendo menor edad, inmunodeficiencia, hospitalizaciones previas, enfermedades concomitantes y la falta de vacunación. La historia clínica detallada y el examen físico son cruciales para identificar a estos pacientes con factores de riesgo. Mojtahedi y colaboradores demostraron que el 63.6% de los pacientes con bacteriemia documentada en su centro tenían una patología subyacente, además de que el 12% tenía antecedente de haber recibido terapia inmunosupresora (4)

Así como el antecedente de algunas enfermedades puede significar un factor de riesgo de bacteriemia, el diagnóstico de bacteriemia también puede alertar al médico de una probable condición subyacente. Como plantean Butters y colaboradores en una revisión sistemática que incluyó 6022 pacientes mayores de 2 años que presentaron enfermedad neumocócica invasiva, en donde el 26% de estos resultaron con una inmunodeficiencia primaria (5). Estos hallazgos demuestran que aquellos pacientes que se conozcan como sanos y debuten con alguna

infección grave como una bacteriemia, se deben abordar para un probable error en la inmunidad

Las tasas reportadas de bacteriemia son más altas en niños pequeños, lo cual puede reflejar la inmadurez relativa de su sistema inmune, contacto con personas de diferentes grupos de edad y con esto, contacto con nuevos y diversos microorganismos, entre otros factores. (1) En diferentes estudios se ha demostrado que la bacteriemia y la sepsis son más frecuentes en pacientes menores de 3 años (4, 6), lo que confirma la asociación entre menor edad y mayor incidencia de bacteriemia.

La incidencia de bacteriemia por bacterias prevenibles por vacunación como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B ha disminuido desde la implementación de la vacunación por estos microorganismos. (7) Ferreira y colaboradores relacionan en pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. pneumoniae*, el 40% no había recibido ninguna dosis de la vacuna antineumocócica conjugada. (6). Sin embargo, ha habido un aumento en las infecciones nosocomiales debido a otros organismos, posiblemente como resultado del uso incrementado de procedimientos invasivos en hospitales y unidades de cuidados intensivos. (1)

Otro factor de riesgo reconocido para el desarrollo de bacteriemia es el uso de dispositivos invasivos. Un estudio en un centro hospitalario de Irán demostró que una gran proporción de los pacientes con bacteriemia eran portadores de un dispositivo invasivo. Los más frecuentemente utilizados fueron catéteres venosos periféricos (52.4%), tubo endotraqueal (14.7%), sonda nasogástrica (7.7%) y catéter urinario (4.9%) (4)

Los accesos venosos centrales permiten un acceso intravascular seguro. Están indicados para la administración de fármacos necesarios para el manejo de pacientes críticamente enfermos, tales como vasoactivos. Estos pueden insertarse directamente a través de una de las venas centrales, llamados catéteres venosos centrales (CVC), o colocarse en una vena periférica y su extremo distal llegar cerca de las cavidades cardíacas derechas o en la entrada de la vena cava superior o inferior, llamados catéteres venosos centrales de inserción periférica (CVCIP) (8, 9).

La bacteriemia relacionada a catéter (BRC) es la infección intrahospitalaria más frecuente en

las unidades de cuidados intensivos y es la principal causa de bacteriemia. Para definir una BRC el paciente portador de catéter debe tener al menos un hemocultivo positivo de un microorganismo, obtenido por de una muestra sanguínea obtenida de ese mismo catéter, con clínica de infección sistémica sin otra fuente de infección aparente un hemocultivo de sangre periférica positivos para el mismo microorganismo (8, 9)

La Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) es la responsable de la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud en México. Este organismo define la infección de torrente sanguíneo documentada según los criterios del Manual de Procedimientos Estandarizados para Vigilancia Epidemiológica bajo los siguientes criterios (10):

- Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio de infección. Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:
 - Fiebre, distermia o hipotermia
 - Calosfríos
 - Hipotensión
 - Taquicardia
 - Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
 - PCO₂ <32 mmHg
 - Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
 - Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
 - Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Se considerará colonización de catéter cuando exista crecimiento de microorganismos en el cultivo obtenido desde el catéter, sin que existan signos clínicos de infección local ni sistémica, o cuando exista un hemocultivo extraído del catéter positivo con un hemocultivo obtenido de sangre periférica negativo, sin que existan signos clínicos de infección local ni sistémica (4)

Cuadro clínico y diagnóstico:

El diagnóstico clínico de bacteriemia en niños puede ser desafiante debido a la variabilidad en

la presentación clínica según la edad, el sitio de la infección y el organismo causante (1). La presentación clínica y pronóstico de las bacteriemias varían en función del origen de esta. El desarrollo de bacteriemia que conduce a sepsis y choque séptico generalmente causará hipotensión, alteración del estado mental y oligoanuria secundario a la hipovolemia por fuga de capilar al tercer espacio. A medida que la infección se disemina, otros órganos pueden verse afectados, causando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y lesión renal aguda (LRA). (2)

Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales de sepsis. En 2016 el Tercer Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3), definió la sepsis como una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, pero excluyó a los pacientes pediátricos de esta definición. Es hasta 2024 que se crean los criterios para sepsis y choque séptico en pediatría. Se define sepsis como un paciente pediátrico con sospecha de infección y con al menos 2 puntos de la escala Phoenix, que incluye disfunción respiratoria, cardiovascular, neurológica y/o coagulopatía. Choque séptico se define como un paciente con sepsis, con al menos un punto de disfunción cardiovascular en la escala de Phoenix. (11)

Pese a la importancia de la sospecha clínica, los cultivos de sangre se consideran el estándar de oro para la detección de bacteriemia, aunque se ha demostrado que no son el método más sensible para el diagnóstico, ya que influyen factores como la naturaleza transitoria o intermitente de la bacteriemia, el volumen sanguíneo utilizado, el uso de antibióticos al momento de la toma del cultivo y la naturaleza de la bacteriemia. La efectividad del cultivo de sangre depende del volumen de sangre recolectada, siendo este el mayor determinante de la positividad del cultivo, recomendándose entre 1 y 5 ml en pacientes pediátricos. (8, 9, 12) Whelan y colaboradores demostraron que un cultivo sanguíneo adecuadamente llenado de acuerdo con la edad del paciente tiene un rango de detección de patógenos tres veces mayor que aquellos cultivos inadecuadamente llenados (12). Se debe tener adecuado juicio clínico a la hora de interpretar los resultados de los estudios microbiológicos, ya que en la literatura se ha reportado que únicamente el 15 al 39% de los pacientes con manifestaciones clínicas tienen estudios microbiológicos que confirman la infección (13)

Patogenia y etiología.

Tras una infección, las bacterias colonizan en su ubicación primaria. Estas pueden permanecer de forma transitoria y ser clínicamente insignificantes o pueden escapar a la respuesta inmunitaria del huésped, aumentar en número y convertirse en una infección local que eventualmente puede migrar a otras partes del cuerpo. Si las bacterias entran en el torrente sanguíneo, la infección puede progresar a bacteriemia. La primera barrera frente a la invasión bacteriana es la piel y las mucosas, en conjunto con las células del sistema inmunitario que residen en estas superficies. Las condiciones que interfieren con estas barreras de defensa naturales incluyen comúnmente procedimientos médicos que pasan a través de la piel y la luz anatómica (2).

El principal mecanismo patogénico en la BRC es la entrada de microorganismos desde la superficie externa del catéter (desde la piel) (3, 4). En dispositivos intravasculares de corta duración la mayoría de los eventos de bacteriemia son secundarios a la colonización de la superficie externa del catéter, mientras que en los de larga duración la infección se produce principalmente por la contaminación de la superficie interna del mismo. Existen diferentes factores a los que se les ha asociado con un mayor riesgo de infección de catéter venoso central: la edad del paciente (<10 años), la inserción del catéter sin barreras estériles, las dificultades durante la colocación, la colonización bacteriana del sitio de inserción, la localización de la vía en la vena femoral, la nutrición parenteral total, las transfusiones y la permanencia del catéter por más de 7 días (13), que se deben considerar a la hora de sospechar el diagnóstico.

Posterior a la contaminación del catéter, los microorganismos se pueden adherir a la superficie interna del catéter, formando una película protectora llamada biofilm, la cual forma parte de sus mecanismos de supervivencia (13). Esta biopelícula está formada por grupos de bacterias unidas entre sí por una matriz que estas mismas producen. Esta matriz está formada de sustancias como proteínas, polisacáridos y material genético. A través de esta biopelícula, las bacterias pueden mantenerse “ocultas” al sistema inmunológico del huésped, permaneciendo latentes y siendo capaces de causar una infección posteriormente. Dentro de la biopelícula, las bacterias se adaptan a la poca disponibilidad de oxígeno y la limitación de nutrientes, estas adaptaciones hacen que las bacterias sean más resistentes a la terapia antimicrobiana al

inactivar los objetivos antimicrobianos o reducir los requisitos para la función celular con la que interfieren los antimicrobianos (14)

La región geográfica, las características de la población de pacientes, la resistencia a los antimicrobianos y las prácticas preventivas de infecciones en cada institución determinan los organismos causantes de las infecciones del torrente sanguíneo. Generalmente, los microorganismos que más frecuentemente se aislaban eran los gram negativos, sin embargo, con la creciente necesidad de procedimientos invasivos en pacientes críticamente enfermos, se han reportado cada vez más frecuentemente los gram positivos. (2)

Tal como Stover y colaboradores describen la epidemiología de bacteriemia en población pediátrica en un hospital de Estados Unidos de América, donde incluyeron pacientes menores de 18 años con bacteriemia documentada por hemocultivo positivo entre 2013 y 2015. El microorganismo más frecuentemente aislado en este estudio fue *S. epidermidis* (26.1%), seguido de *S. aureus* (14.9%). La resistencia a metilicina se reportó en el 60.3% de los casos de *S. aureus*. Es relevante mencionar los factores de riesgo que encontraron asociados al desarrollo de bacteriemia para estos agentes: la prematuridad, uso previo de antibiótico y ventilación mecánica se asociaron con *S. epidermidis*, mientras que el antecedente de hospitalización previa/reciente y diagnóstico de dermatitis atópica/eccema tuvieron relación con *S. aureus* (15). Dichos datos concuerdan con lo más recientemente referido en la literatura, donde los gram positivos se posicionan como los primeros agentes causales de bacteriemia en población pediátrica y en población general.

En nuestra población no existen datos recientes sobre la etiología de las bacteriemias en pediátricos, Pérez-González y colaboradores describieron la etiología de la bacteriemia en pacientes menores de 15 años de un Hospital General en San Luis Potosí durante un periodo de 15 años, entre 1991 y 2005. Las tasas más altas de infección se documentaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales, guardando relación con el uso de dispositivos y necesidad de procedimientos invasivos. Los microorganismos más frecuentemente identificados fueron *K. pneumoniae*, *Candida spp.* y *S. epidermidis*. La mortalidad fue mayor en las infecciones por gram negativos (16).

En relación con las bacteriemias relacionadas a catéter en población pediátrica en nuestro país,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Lona-Reyes y colaboradores describieron la epidemiología en un centro hospitalario del centro occidente de México, reportando con mayor frecuencia a los cocos gram positivos (55%) especialmente *S. epidermidis*, *S. aureus* o *E. faecalis*. Después los bacilos gramnegativos (45%), especialmente las enterobacterias (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Serratia spp.*). Finalmente, los hongos levaduriformes (5%) (*Candida spp.*) (13)

Tratamiento:

La elección de la terapia antimicrobiana está basada en las guías que ofrece la literatura según el foco infeccioso sospechado o identificado. El curso clínico y desenlace de los pacientes con bacteriemia puede verse modificada por el inicio temprano y la selección adecuada de la terapia antimicrobiana. Sin embargo, aunque esta terapia se inicie en el margen de tiempo recomendado, existen otros factores que influyen en su efectividad. En los últimos años han aumentado las resistencias a los antimicrobianos, lo que reduce la probabilidad de administrar un antibiótico inicial adecuado. La resistencia antimicrobiana es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una prioridad en salud, existen proyecciones recientes que indican que para 2050 se producirán más muertes por esta causa que las ocasionadas actualmente por el cáncer. Actualmente hay evidencia de que cada cuatro horas los laboratorios del CDC en Estados Unidos de América detectan un germen resistente y cada día mueren 2,000 personas a consecuencia de estas bacterias (17)

Poco después del descubrimiento de los antibióticos, se identificó que los microorganismos eran capaces de desarrollar resistencia a cualquiera de estos agentes. La resistencia bacteriana se define como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas utilizadas de un medicamento. Esta puede ser natural (intrínseca) y adquirida (extrínseca). La resistencia intrínseca es una propiedad innata de la bacteria y se caracteriza por ser propio de una especie en particular. La resistencia extrínseca implica un cambio en la composición genética bacteriana, los principales mecanismos por los cuales se desarrolla son: limitación del uso del fármaco, modificación del blanco farmacológico, inactivación o neutralización del fármaco (por ejemplo, las betalactamasas, enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico impidiendo su actividad antibacteriana) y eliminación activa de la droga. Estos mecanismos se desarrollan en su gran mayoría a través de sistemas enzimáticos de degradación o por modificaciones estructurales de la pared celular o de los sitios blanco en el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

citoplasma o DNA. La resistencia en bacilos Gram negativos es predominantemente enzimática y en cocos Gram positivos, predominantemente de tipo estructural (17, 18, 19, 20).

Se ha creado una terminología internacional normalizada para referirse a las bacterias multirresistentes:

- Multirresistencia (MDR): ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento
- Resistencia extendida (XDR): ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias utilizadas, exceptuando una o dos.
- Panresistencia (PDR): ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento de la bacteria (17)

Existe un grupo particular dentro de las resistencias bacterianas que llama la atención de las autoridades sanitarias a nivel internacional, como lo son las enterobacterias resistentes a carbapenémicos o productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y los no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) resistentes a carbapenémicos. Desde 2017 la OMS publica una lista de microorganismos que se consideran una prioridad crítica para el desarrollo de nuevos antimicrobianos, esta lista fue actualizada este año donde se incluyen 24 patógenos que abarcan 15 familias resistentes a antibióticos, destaca el grupo denominado ESKAPE, acrónimo para las siguientes bacterias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*; siendo clasificadas como críticamente prioritarias (*A. baumannii* resistente a carbapenémicos, Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación, Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, *M. tuberculosis* resistente a rifampicina), altamente prioritarias (*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, *E. faecium* resistente a vancomicina, *S. aureus* resistente a metilicina, por mencionar algunas) y de prioridad media (*S. pneumoniae*, resistente a macrólidos, *H. influenzae* resistente a ampicilina, Estreptococos del grupo A y B resistentes a macrólidos) por las implicaciones en la salud que pueden provocar las infecciones ocasionadas por estas bacterias (20, 21).

Las infecciones de torrente circulatorio por Gram negativos en pacientes pediátricos han cobrado importancia en los últimos años por el impacto en la mortalidad de niños hospitalizados. En un estudio realizado por Gumus y colaboradores, encontraron una alta tasa de resistencia

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en los microorganismos aislados, siendo 41.2% multirresistentes, 13.5% con resistencia extendida y 0.4% panresistentes al tratamiento. La resistencia a carbapenémicos se identificó en el 27.6% de los aislamientos (22).

La crisis actual de resistencia antimicrobiana es atribuida al abuso y mal uso de estos medicamentos y la falta de desarrollo de nuevos fármacos. En muchos países no existe regulación para la venta de antibióticos, volviéndolos de libre venta sin necesidad de prescripción médica, lo que promueve su sobreuso. La prescripción inadecuada es otra problemática que ha contribuido a las resistencias bacterianas. Existe evidencia de que la indicación y/o duración de las terapias antimicrobianas es incorrecta en el 30 al 50% de los casos. Adicionalmente, se ha encontrado que hasta el 60% de los esquemas antibióticos que se indican en las unidades de cuidados intensivos son innecesarios, inapropiados o subóptimos. Con respecto al nulo desarrollo de nuevos antibióticos, parecen influir factores económicos, ya que no son considerados como inversión para la industria farmacéutica al ser fármacos que se usan por periodos cortos y suelen ser curativos, a diferencia de muchas otras drogas utilizadas para tratar enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica o la diabetes mellitus, que requieren tratamientos prolongados o de por vida (23).

Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento antibiótico empírico inadecuado es un factor de riesgo independiente de mortalidad, sin importar que microorganismo esté implicado. Una terapia antimicrobiana adecuada se puede definir como aquella con efectos clínicos documentados o actividad in vitro (24, 25) Retamar y colaboradores señalan que en su centro se documentó una terapia antimicrobiana empírica inadecuada en el 24.8% de los casos de pacientes adultos con infección de torrente circulatorio, incrementando la mortalidad a 14 y 30 días en 18.55% y 22.6% respectivamente (25)

Dos factores importantes con respecto a la terapia antimicrobiana es el uso de terapia antimicrobiana empírica inadecuada y el tiempo de retraso que tome el inicio de una terapia antimicrobiana adecuada (26). A pesar de que se utilicen guías establecidas por organismos internacionales para el inicio empírico del tratamiento en infecciones de torrente circulatorio, muchas veces esta no es apropiada dependiendo del centro hospitalario y del propio paciente. Como lo describen Martínez-Nadal y colaboradores en un estudio multicéntrico de once años, un porcentaje importante de pacientes con neutropenia febril y bacteriemia (24% de los casos)

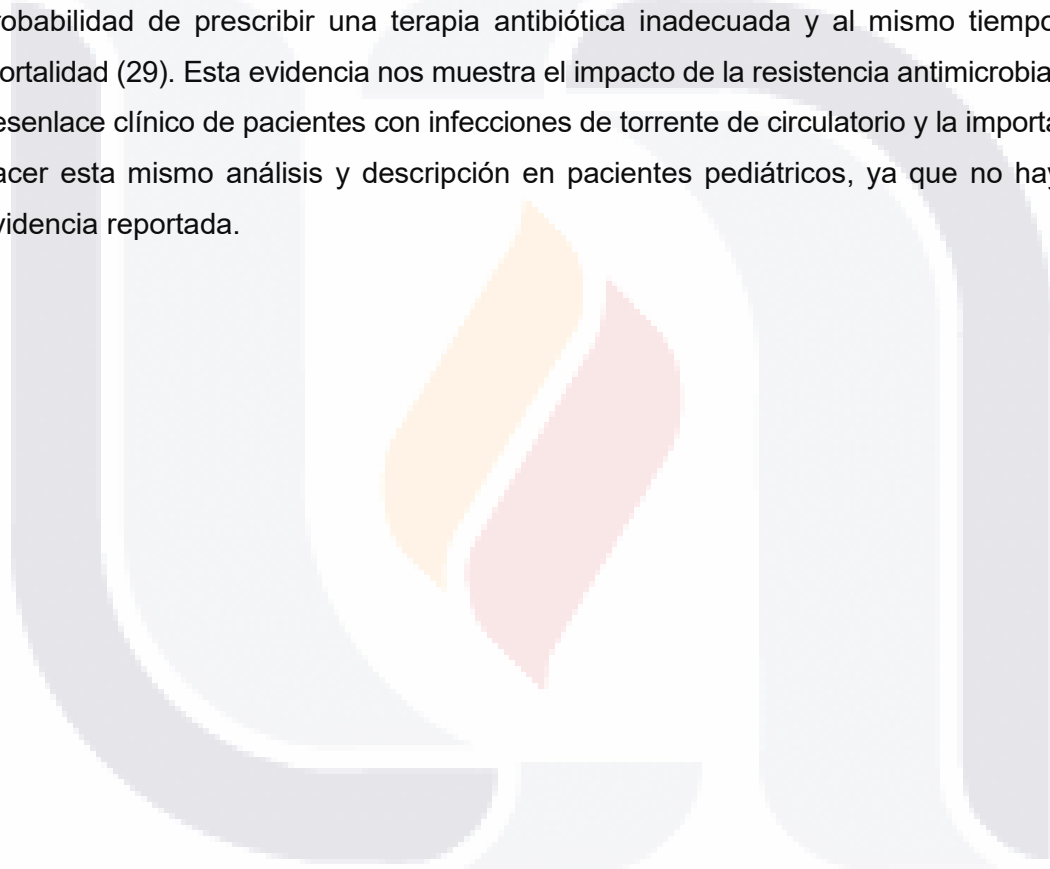
recibieron un tratamiento antimicrobiano inapropiado pese a que estos estuvieron basados en las recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) para esta condición. Encontraron además que, aquellos pacientes con aislamiento de bacterias Gram negativas multirresistentes (14%) eran los más propensos a recibir una terapia antimicrobiana empírica inadecuada (27)

Adicionalmente, aunque la literatura recomienda que la primera dosis de antibiótico en un paciente con sepsis se administre durante la primera hora de su llegada al centro hospitalario, esta primera dosis no siempre es la del antimicrobiano idóneo. Lueangarun revela el impacto de la terapia antimicrobiana empírica en la mortalidad de pacientes adultos diagnosticados con bacteriemia. Con 229 casos identificados con bacteriemia, se aislaron bacterias Gram negativas en su mayoría (72.5%), incluyendo *Escherichia coli* (28.2%), *Klebsiella pneumoniae* (12.7%) y *Acinetobacter spp.* (12.2%). En el 27.5% de los casos restantes se identificaron bacterias Gram positivas. Se encontraron resistencias bacterianas en una gran proporción de los casos, en el 7.4% fueron Gram positivas, 32.3% fueron Gram negativas, productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 15.7% y bacterias el grupo ESKAPE en el 73.8%. Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados fueron cefalosporinas (57.6%), carbapenémicos (23.1%), betalactámicos con inhibidores de beta lactamasas (12.2%), glucopéptidos (11.4%), fluoroquinolonas (8.3%), aminoglucósidos (7.4%) y colistina (4.8%). La primera dosis empírica de antimicrobiano fue inapropiada en 68 casos (29.7%) de los cuales 49 casos continuaron siendo inapropiados a las 24 horas mientras que 19 de ellos se adaptaron. Finalmente, de los 19 casos que adaptaron esquema antimicrobiano a las 24 horas, 9 de ellos continuaron siendo inapropiados, con lo que se documentaron al final 58 casos (25.3%) de terapia antimicrobiana empírica inadecuada. La mortalidad global de los pacientes con terapia antimicrobiana empírica fue mayor en comparación con aquellos que recibieron un esquema apropiado (61.6% vs. 41.9% respectivamente) (26)

Otro factor de riesgo que se ha descrito para un mal desenlace e incremento de la mortalidad de los pacientes con infección del torrente circulatorio es el tiempo que se demore para el inicio de una terapia antimicrobiana apropiada. Cheng y colaboradores documentaron que el tiempo ideal para el inicio del antimicrobiano adecuado es durante las primeras 10.7 horas desde que inicia el cuadro de bacteriemia, ya que pasado este tiempo se incrementó el riesgo de choque séptico y mortalidad en general en pacientes pediátricos con infección de torrente circulatorio

por *K. pneumoniae* (28).

En un metaanálisis realizado por Carrara y colaboradores donde incluyeron 191 estudios observacionales prospectivos y retrospectivos en donde se reportaba la asociación entre una terapia antimicrobiana empírica inapropiada y la mortalidad de pacientes adultos con infecciones documentadas (en su mayoría bacteriemias). Se demostró que el 32% de los esquemas fueron inapropiados y demostraron que la prevalencia de microorganismos multirresistentes (principalmente Gram negativos) tenían una asociación significativa con la probabilidad de prescribir una terapia antibiótica inadecuada y al mismo tiempo con la mortalidad (29). Esta evidencia nos muestra el impacto de la resistencia antimicrobiana en el desenlace clínico de pacientes con infecciones de torrente de circulatorio y la importancia de hacer esta mismo análisis y descripción en pacientes pediátricos, ya que no hay nueva evidencia reportada.



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se busca evaluar si la elección del tratamiento antimicrobiano empírico tiene un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección del torrente circulatorio, comparado con tratamientos empíricos inadecuados. A pesar de los reportes que hay sobre la influencia del tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado sobre la mortalidad en pacientes con infección del torrente circulatorio, no existe evidencia de esta asociación en pacientes menores de 18 años

JUSTIFICACIÓN:

En la práctica clínica, la selección de un antimicrobiano empírico depende de factores como la prevalencia local de patógenos, los patrones de resistencia y las características del paciente. No obstante, existen limitaciones relacionadas con el uso inicial de terapias de amplio espectro, como el desarrollo de resistencia antimicrobiana, que cada vez es más frecuente en cualquier medio hospitalario.

Este trabajo es relevante porque permite evaluar si el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pacientes pediátricos con ITC cumple con los estándares de eficacia necesarios para reducir la mortalidad. Además, los resultados pueden guiar la implementación de protocolos más precisos y específicos, optimizando la atención médica y minimizando las consecuencias negativas asociadas a la resistencia antimicrobiana y los fallos terapéuticos. Al generar evidencia científica sobre este tema, el estudio contribuirá a mejorar la calidad del manejo clínico local y podría tener un impacto positivo en las políticas de uso racional de antimicrobianos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿El tratamiento antimicrobiano empírico adecuado reduce la mortalidad en pacientes pediátricos con infección del torrente circulatorio en comparación con un tratamiento empírico inadecuado?

HIPÓTESIS:

El tratamiento antimicrobiano empírico adecuado y temprano disminuye la mortalidad en pacientes pediátricos con infección del torrente circulatorio en comparación con aquellos que reciben un tratamiento empírico inadecuado.

OBJETIVOS

Principal: Determinar la eficacia de la terapia antimicrobiana empírica utilizada sobre la mortalidad de los pacientes pediátricos diagnosticados con infección de torrente sanguíneo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante un periodo de cinco años

Secundarios:

- Describir los microorganismos aislados con mayor frecuencia en hemocultivos de nuestro hospital
- Describir la resistencia de los microorganismos aislados en hemocultivos de nuestro hospital
- Describir la gravedad del cuadro clínico y el desenlace de infecciones de torrente sanguíneo documentadas en pacientes pediátricos en nuestro hospital
- Describir el tratamiento antibiótico inicial y final en las infecciones de torrente sanguíneo documentadas en pacientes pediátrica en nuestro hospital

METODOLOGÍA:

- Tipo de estudio: observacional, descriptivo
- Diseño metodológico: no experimental, longitudinal, retrospectivo
- Muestreo: no probabilístico, por criterio
- Universo de estudio: pacientes menores de 18 años con diagnóstico de infección del torrente circulatorio hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de enero 2019 a enero 2023

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier sexo, menores de 18 años, infección de torrente sanguíneo documentada según los criterios del Manual de Procedimientos Estandarizados para Vigilancia Epidemiológica:

Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio de infección. Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- Fiebre, distermia o hipotermia
- Calosfríos
- Hipotensión
- Taquicardia
- Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- PCO₂ <32 mmHg
- Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterios de eliminación: pacientes cuyos expedientes presenten datos insuficientes para realizar el análisis estadístico

Criterios de exclusión: hemocultivo polimicrobiano, hemocultivo en el que se haya documentado contaminación

Selección y cálculo de muestra: se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años con infección del torrente circulatorio documentada en el periodo comprendido entre enero 2019 y enero 2023 que hayan cumplido con los criterios de inclusión antes descritos, no fue necesario realizar cálculo de muestra.

VARIABLES:

- Dependientes: mortalidad
- Independientes: edad, sexo, días de estancia hospitalaria, terapia antimicrobiana empírica, leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, fiebre, tratamiento antimicrobiano previo, origen de la infección, cambio de antibiótico, hemocultivo tomado, hemocultivo positivo, microorganismo aislado, sensibilidad a tratamiento empírico, resistencia, comorbilidades, estancia en unidad de cuidados intensivos

Tabla 1. Codificación de variables

Código	Definición	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles
Variable dependiente					
MORT	Mortalidad	Muerte de los pacientes durante el periodo de estudio	Dicotómica	NA	Vivo – 0 Muerto – 1
Variables independientes					
Edad	Edad	Años que ha vivido el paciente	Continua	Años	0.1-17.11
Sexo	Sexo	Condición biológica característica del nacimiento	Dicotómica	NA	Mujer – 0 Hombre – 1
ESTAN	Días de estancia hospitalaria	Número de días que duró la hospitalización de cada paciente	Continua	Días	1-1000
EMPI	Terapia antimicrobiana empírica	Terapia antimicrobiana empírica que se utilizó	Politómica	NA	NA
LEU	Leucocitos	Conteo leucocitario reportado en laboratorio al momento del diagnóstico	Continua	cel/microlitro	0-100,000
PCR	Proteína C reactiva	Valores de proteína C reactiva reportado en laboratorio al momento del diagnóstico	Continua	mg/L	0.0-200
PCT	Procalcitonina	Valores de procalcitonina reportado en laboratorio al momento del diagnóstico	Continua	ng/ml	0.0-200

Tabla 2. Codificación de variables (continuación)

Código	Definición	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles
Fiebre	Fiebre	Antecedente de fiebre al momento del diagnóstico	Dicotómica	NA	Si – 0 No – 1
TRATPREV	Tratamiento antimicrobiano previo	Antecedente de terapia antimicrobiana previa al diagnóstico	Dicotómica	NA	Si – 0 No – 1
ORIGEN	Origen de la bacteriemia	Origen de la infección según donde fue adquirida	Dicotómica	NA	Comunidad – 0 Hospital – 1
CAMBIOAB	Cambio de antibiótico	Reporte de cambio de antibiótico diferente al empírico	Dicotómica	NA	Si – 0 No – 1
HEMOTOMA	Hemocultivo tomado	Hace referencia al tipo de hemocultivo que fue solicitado	Dicotómica	NA	Periférico – 0 Central y periférico – 1
HEMOPOS	Hemocultivo positivo	Hace referencia al hemocultivo que resultó positivo dentro del/los solicitado/s	Dicotómica	NA	Periférico – 0 Central y periférico – 1
SENSIB	Sensibilidad al tratamiento empírico	Sensibilidad o resistencia del microorganismo aislado al antimicrobiano empírico utilizado	Dicotómica	NA	Sensible – 0 Resistente – 1

Tabla 3. Codificación de variables (continuación)

Código	Definición	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles
RESIST	Resistencia	Clasificación de los microorganismos que documentaron resistencia	Politómica	NA	MDR – 0 XDR – 1 PDR – 2
TRATPREV	Tratamiento antimicrobiano previo	Antecedente de terapia antimicrobiana previa al diagnóstico	Dicotómica	NA	Si – 0 No – 1
TERAPIA	Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos/Neonatales	Dicotómica	NA	Si – 0 No – 1

Estas variables permiten evaluar de manera exhaustiva el impacto del tratamiento antimicrobiano empírico en la mortalidad y otros desenlaces clínicos importantes en pacientes pediátricos con infección del torrente circulatorio.

PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS:

Se recopilaron los reportes de hemocultivos solicitados en el lapso de enero 2019 a enero 2023 de todos los pacientes menores de 18 años hospitalizados en el Centenario Hospital Hidalgo. Esta información se obtuvo del archivo del Área de Microbiología del Laboratorio Clínico de dicho hospital. Se seleccionaron aquellos que resultaron positivos y que cumplieron el resto de los criterios de inclusión para conformar la base de datos. Esta base de datos se complementó con el resto de las variables a estudiar del paciente en cuestión que se obtuvieron del expediente electrónico para la conformación de la base de datos la cual se realizó con el software Microsoft Excel 365.

Posteriormente se realizó el análisis estadístico. Se hizo uso de estadística descriptiva para las variables cuantitativas y análisis de medidas de tendencia central para las variables nominales. Adicionalmente se llevó a cabo análisis de correlación y análisis multivariado con regresión logística. Para todo esto se utilizó el software IBM SPSS Statistics 25.

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:

- Recursos humanos: Rebeca Sarahí Pérez Gutiérrez, Víctor Antonio Monroy Colín, Rodolfo Delgadillo Castañeda
- Recursos materiales: Equipos de cómputo propios del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, archivo de hemocultivos pediátricos del área de Microbiología del Laboratorio clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, software de oficina. No fueron necesarios insumos extras, no fue necesario el financiamiento del proyecto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES:

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación de México, por tratarse de un estudio basado en información obtenida de manera retrospectiva (expediente clínico), se consideró un estudio con riesgo menor al mínimo, por lo que no se requirió consentimiento bajo información verbal o escrito. Se mantuvo la confidencialidad de los individuos incluidos en el estudio con apego a la declaración de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones en asamblea de Tokio, Japón en 1975.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y frecuencias. Las variables dicotómicas se reportaron como porcentajes, las variables de distribución normal se presentaron como media y desviación estándar. En cuanto a las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Las variables numéricas se analizaron con la prueba T de student. Finalmente, para el análisis de sobrevida se utilizaron las curvas de Kaplan Meier, se utilizaron riesgos proporcionales de Cox, el riesgo mediante el Hazard ratio con intervalos de confianza de 95%.

El valor de p menor de 0.05 fue considerado significativo. Se utilizaron los softwares Microsoft Excel 365 y IBM SPSS Statistics 25.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se documentaron 307 eventos de infección del torrente circulatorio, de los cuales se excluyeron 36 eventos por hemocultivo polimicrobiano y 65 eventos por contaminación, resultando en 206 eventos que se sometieron a análisis. (Figura 1)

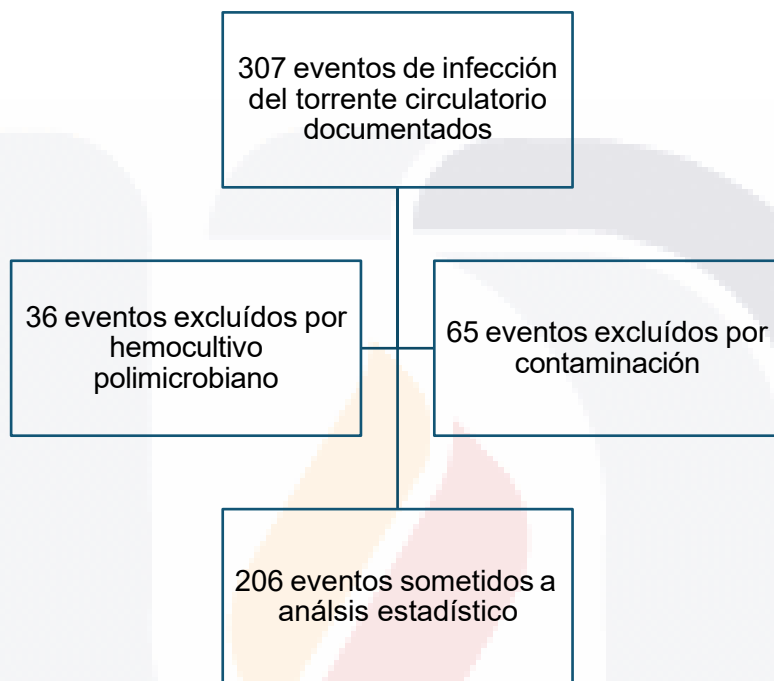


Figura 1. Diagrama de flujo obtención de pacientes.

Análisis descriptivo:

De esta totalidad de eventos, el 51.5% fueron reportados en pacientes del sexo femenino, la edad media fue de 2.7 años. La media de días de estancia hospitalaria fue de 50.2 días. Un antecedente importante de destacar es el antecedente de uso previo de antibiótico al diagnóstico de bacteriemia, que se documentó en el 70.3% de los casos.

En cuanto a los microorganismos aislados, en su mayoría fueron Gram negativos (96 eventos, correspondiente al 46.6% de los casos), seguidos por los Gram positivos (92 eventos, 44.6% de los casos) y finalmente por hongos (18 eventos, 8.7% de los casos) (Figura 2, Tabla 4). Dentro de las bacterias Gram negativas, el 16.9% de estas se identificaron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Figura 2. Microorganismos aislados en hemocultivos

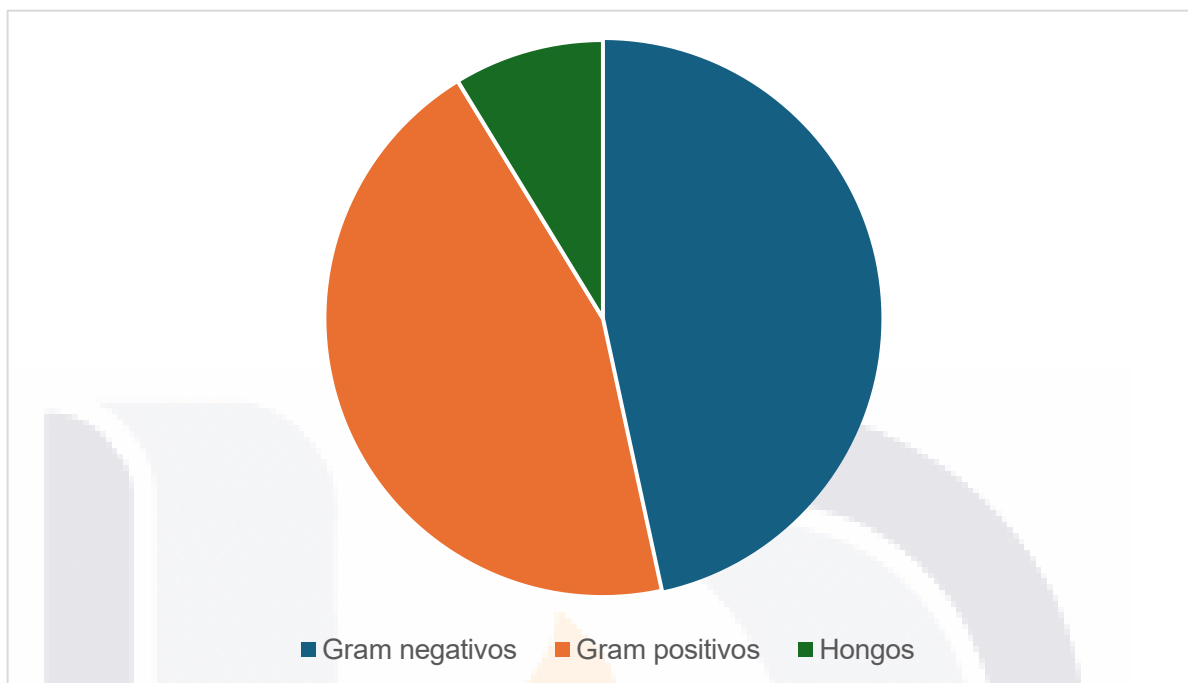


Tabla 4. Aislamientos microbiológicos de hemocultivos.

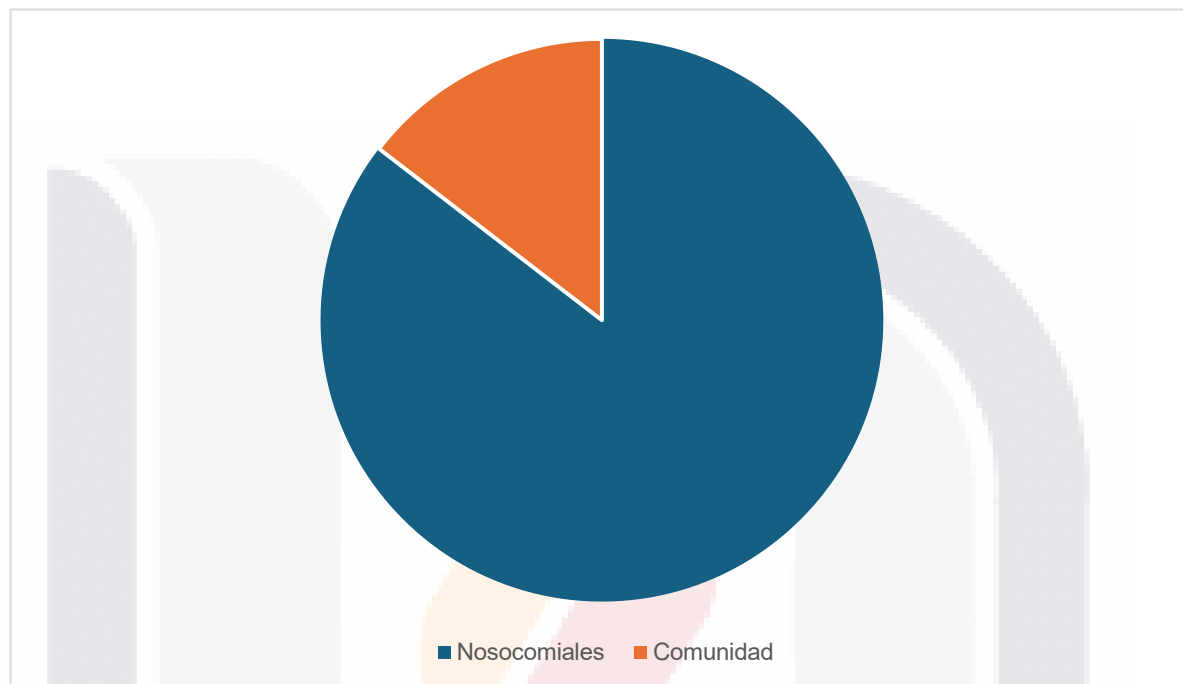
Microorganismo	Número de aislamientos en hemocultivo
<i>Achromobacter denitificans</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	2
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Bacillus species</i>	1
<i>Bacteroides uniformis</i>	1
<i>Brucella melitensis</i>	1
<i>Burkholdelia cepacia</i>	2
<i>Burkholdelia gladioli</i>	1
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Candida glabrata</i>	2
<i>Candida guilliermondii</i>	1
<i>Candida lusitaniae</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida tropicalis</i>	8

<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter asburiae</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	6
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Escherichia coli BLEE</i>	11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	24
<i>Kokuria kristinae</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1
<i>Serratia fonticola</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Staphylococcus capitis</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	51
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	13
<i>Staphylococcus simulans</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1

En cuanto a la clasificación de las ITC, el 85.4% fueron clasificadas como nosocomiales tras documentarse 72 horas posteriores al ingreso hospitalario, mientras que el 14.5% se clasificaron como adquiridos en la comunidad, documentadas en las primeras 72 horas del

ingreso al hospital (Figura 3). Dentro de las bacteriemias nosocomiales, el 25.2% (52 eventos) fueron asociados a catéter venoso central, demostrado con el crecimiento microbiológico tanto en el hemocultivo central y como en el periférico.

Figura 3. Origen de infecciones de torrente circulatorio



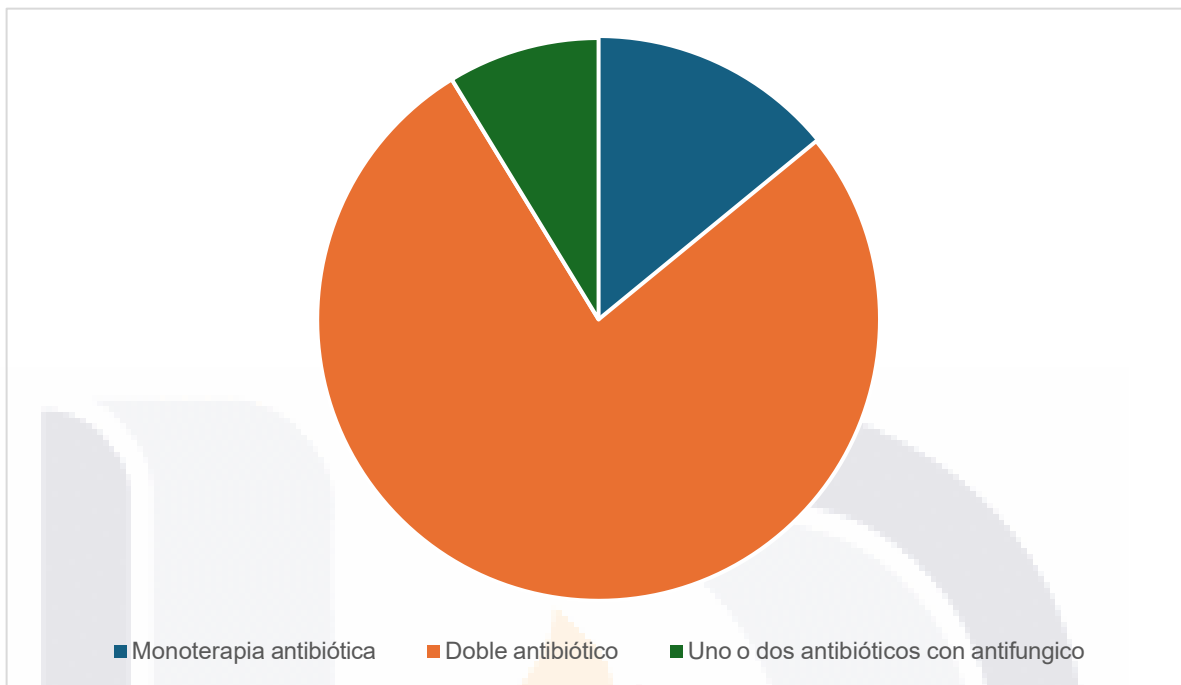
Con respecto a la terapia antimicrobiana empírica, se utilizaron diversos esquemas, siendo la combinación de meropenem con vancomicina la más frecuente (17.4%), seguida de la combinación de cefepime con clindamicina (14.5%) (Tabla 5). Con respecto a la modalidad de prescripción, el manejo antimicrobiano empírico se indicó como monoterapia antibiótica en el 13.1% de los casos, la doble antibioticoterapia en el 77.1% y la combinación de uno o dos antibióticos con un antifúngico en el 8.7% de los casos (Figura 4).

Tabla 5. Esquemas antimicrobianos empíricos

Antibiótico empírico	Número de veces indicado
Ampicilina, Amikacina	14
Ampicilina, Cefotaxima	2
Cefepime	4
Cefepime, Clindamicina	30

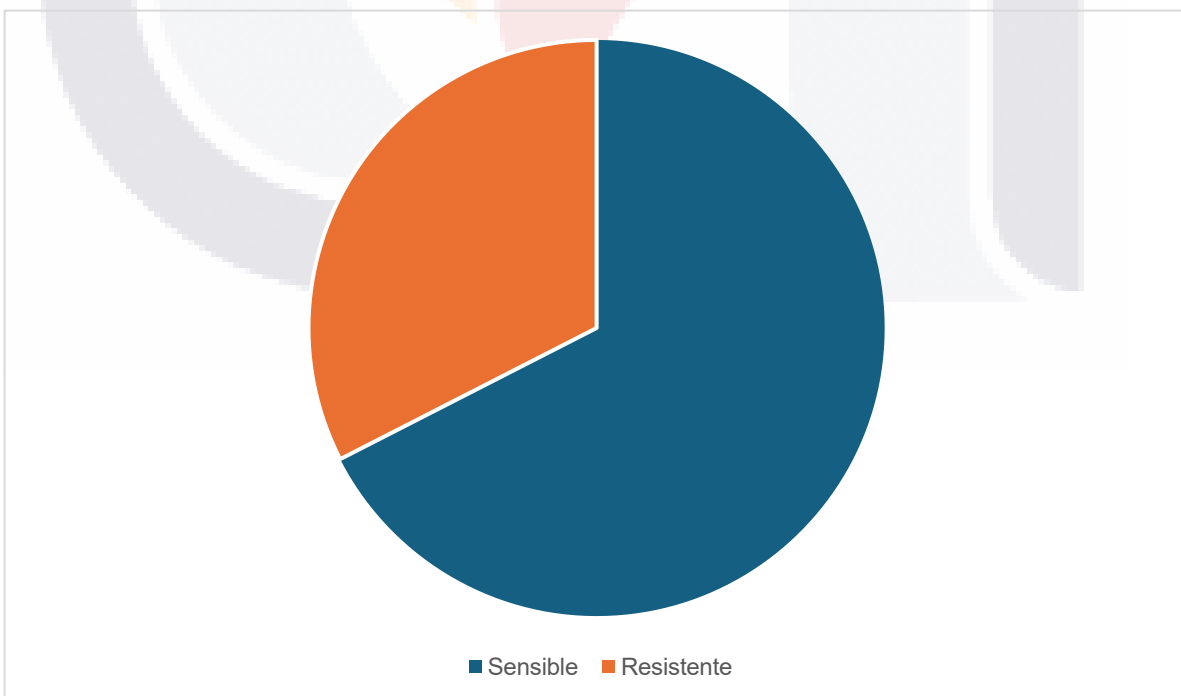
Cefepime, Fluconazol	1
Cefepime, Vancomicina	28
Cefotaxima	1
Cefotaxima, Clindamicina	1
Cefotaxima, Dicloxacilina	1
Cefotaxima, Vancomicina	5
Ceftazidima, Vancomicina	1
Ceftriaxona	6
Ceftriaxona, Clindamicina	5
Ceftriaxona, Metronidazol	4
Ceftriaxona, Vancomicina	2
Cefuroxima	2
Ciprofloxacino	10
Ciprofloxacino, Fluconazol	5
Ciprofloxacino, Gentamicina	1
Doxiciclina, Estreptomina	1
Meropenem	1
Meropenem, Fluconazol	2
Meropenem, Teicoplanina	1
Meropenem, Vancomicina	36
Meropenem, Vancomicina, Caspofungina	1
Meropenem, Vancomicina, Fluconazol	5
Meropenem, Voriconazol	1
Piperacilina-Tazobactam	1
Piperacilina-Tazobactam, Amikacina	1
Piperacilina-Tazobactam, Clindamicina	2
Piperacilina-Tazobactam, Fluconazol	1
Piperacilina-Tazobactam, Teicoplanina	3
Piperacilina-Tazobactam, Vancomicina	21
Piperacilina-Tazobactam, Vancomicina, Fluconazol	2
Vancomicina	2

Figura 4. Prescripción de antimicrobianos empíricos



El tratamiento antimicrobiano empírico fue sensible en 139 casos (67.4%) (Figura 5). Fue necesario hacer ajuste del tratamiento antimicrobiano en 65 ocasiones (31.5% de los casos).

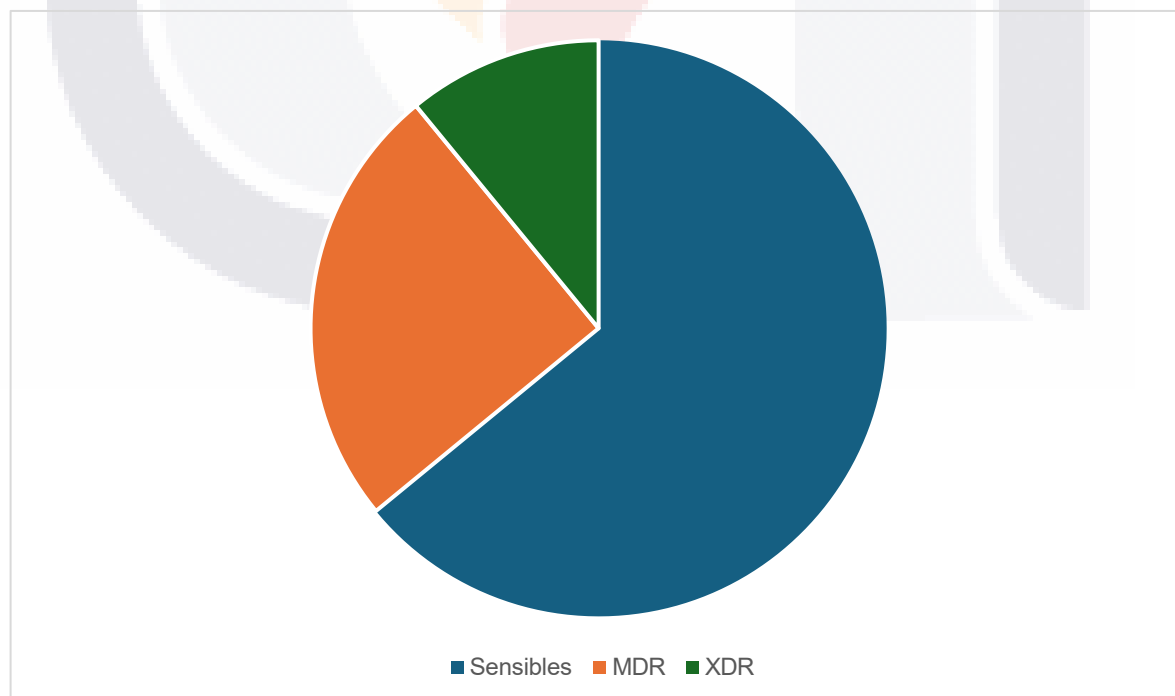
Figura 5. Patrones de sensibilidad antimicrobianos empíricos



Con respecto a la resistencia antimicrobiana, como se describió previamente, en la mayor parte de los casos los microorganismos aislados en hemocultivo fueron sensibles a las terapias antimicrobianas empíricas utilizadas, esto puede ser explicado por el uso de terapias antimicrobianas de amplio espectro. Sin embargo, se reportaron una gran cantidad de microorganismos con patrones de resistencia importantes. En 76 aislamientos (36.8%) se reportaron microorganismos multirresistentes (MDR), mientras que se reportaron 26 microorganismos (12.6%) con resistencia extendida (XDR); no se reportaron microorganismos panresistentes (Figura 6).

Un grupo microbiológico de interés fueron las productoras de BLEE, las cuales en el 100% presentaron resistencia a antimicrobianos, clasificándose de la siguiente forma: multirresistentes en 8 casos (22.8%) y con resistencia extendida en 27 casos (77.1%). Ninguno de estos se reportó resistente a carbapenémicos. Otro punto para destacar en lo que respecta a las resistencias antimicrobianas, fue la resistencia a oxacilina en *S. epidermididis*, que se presentó en el 84.3% de los casos de los aislamientos positivos a esta bacteria.

Figura 6. Patrones de resistencia microorganismos



El antecedente de condiciones médicas preexistentes en los pacientes con infección de torrente circulatorio fue muy frecuente, reportándose en 179 casos (86.8%). La más frecuente fue la prematurez (29.6%), aunque se identificaron otras 8 comorbilidades en este grupo de pacientes (Tabla 6). Dentro del grupo de uso de dispositivos invasivos, se incluyeron pacientes con dispositivos vasculares como catéter venoso central, catéter puerto, catéter para hemodiálisis y otros dispositivos como catéter diálisis peritoneal o dispositivos de derivación ventrículo-peritoneal. En cuanto al grupo de inmunosupresión, no se hizo distinción si esta fue primaria o secundaria (farmacológica). Es relevante destacar que en más de una ocasión los pacientes contaban con más de una comorbilidad, sin embargo, se clasificaron dentro del grupo de la comorbilidad principal. Adicionalmente, otro factor frecuentemente reportado fue la estancia en unidades de cuidados intensivos, tanto neonatales como pediátricas, reportada en 134 casos (65%), aunque no se hizo distinción si esta estancia fue previa o posterior al diagnóstico de la bacteriemia.

Tabla 6. Comorbilidades asociadas

Comorbilidad	Frecuencia
Cardiopatía	26 casos
Desnutrición	24 casos
Uso de dispositivos invasivos	13 casos
Genopatía	14 casos
Gran quemado	3 casos
Inmunosupresión	36 casos
Nefropatía	2 casos
Prematurez	53 casos
Obesidad	1 caso

Finalmente, el desenlace clínico fue defunción en 29 casos (14%). La mortalidad se estudió como mortalidad global, no se hizo distinción en mortalidad temprana o tardía.

Análisis univariado y multivariado:

Tabla 7. Análisis univariado cambio de antibiótico

VARIABLES	TOTAL	CAMBIO ANTIBIÓTICO		Valor p	OR
		SI	NO		
FIEBRE (n, %=)	195 (95.1%)	78 (40%)	117(60%)	0.052	6
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO (n, %)	146 (70.9%)	53 (36.3%)	93(63.7%)	0.157	0.697
ORIGEN HOSPITALARIO (n, %)	177 (85.9%)	70 (39.5%)	107(60.5%)	0.381	0.845
SENSIBILIDAD (n, %)	139 (67.5%)	24 (17.3%)	115(82.7%)	0.001	0.041
COMORBILIDADES (n, %)	179 (86.9%)	70(39.1%)	109(60.9%)	0.507	1.09
EDAD (MEDIA, I-Q)		2.6	2.7	0.789	
DEH (MEDI, I-Q)		60.8	44.59	0.013	
LEUCOCITOS (MEDIA, I-Q)		14.31	13.6	0.614	
PCT (MEDIA, I-Q)		11.7	15.88	0.378	
PCR (MEDIA, I-Q)		90.02	62.84	0.04	

La tabla 7 muestra el análisis de la efectividad de la terapia antimicrobiana empírica y la necesidad de cambio de antibiótico en diferentes variables clínicas. En cuanto a la asociación de la documentación de fiebre, se presentó en el 95.1% de los pacientes, el 40% requirió cambio de antibiótico y el 60% no lo necesitó. Aunque el OR de 6 sugiere una asociación, el valor de $p = 0.052$ no alcanzó significancia estadística. En relación con antecedente de tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de infección de torrente circulatorio, que se documentó en el 70.9% de los casos, el 36.3% de estos pacientes requirió cambio de antibiótico y el 63.7% no lo hizo, con un valor de $p = 0.157$ y un OR de 0.697, lo que tampoco muestra asociación significativa. Por su parte, el origen hospitalario tampoco mostró relación significativa con el cambio de antibiótico ($p = 0.381$, OR = 0.845), ya que el 39.5% de los pacientes con origen hospitalario requirió cambio de antibiótico, mientras que el 60.5% no lo hizo.

Una observación significativa fue la sensibilidad al tratamiento donde el 67.5% de los pacientes mostró sensibilidad, pero solo el 17.3% de estos requirió cambio de antibiótico frente al 82.7% que no lo hizo. El valor de $p = 0.001$ y el OR de 0.041 reflejan una asociación significativa, indicando que la sensibilidad al tratamiento disminuye notablemente la

probabilidad de requerir un cambio de antibiótico. Por otro lado, la presencia de comorbilidades, presentes en el 86.9% de los pacientes, no mostró asociación significativa con el cambio de antibiótico ($p = 0.507$, $OR = 1.09$).

En cuanto a las variables continuas, no se encontró significancia estadística en la edad promedio (2.6 años frente a 2.7 años, $p = 0.789$) ni en los leucocitos (14.31 frente a 13.6, $p = 0.614$). Sin embargo, los días de estancia hospitalaria (DEH) fueron significativamente mayores en los pacientes que requirieron cambio de antibiótico (60.8 frente a 44.59, $p = 0.013$). También se observó una diferencia significativa en los niveles de proteína C reactiva (PCR), siendo mayores en los pacientes que necesitaron cambio de antibiótico (90.02 frente a 62.84, $p = 0.04$).

Con base a lo anterior, encontramos que la sensibilidad al tratamiento y los días de estancia hospitalaria fueron factores significativamente asociados con el cambio de antibiótico. Además, los niveles de PCR mostraron diferencias significativas entre los pacientes que requirieron o no un cambio de antibiótico. El resto de las variables no mostró una asociación estadísticamente significativa en este análisis. Este hallazgo subraya la importancia de considerar la sensibilidad al tratamiento y el estado clínico del paciente al ajustar terapias antimicrobianas.

Tabla 8. Análisis multivariado cambio de antibiótico

VARIABLE	CONSTANTE	Valor p	OR	IC 95%
LEUCOS	-0.056	0.059	0.946	0.892-1.002
PCT	0.029	0.002	1.2	1.01-1.049
PCR	-0.007	0.011	0.993	0.988-0.998
SENSIBILIDAD	3.1	0.001	23	7.4-76.33
Variable dependiente: Cambio de antibiótico.				

La tabla 8 presenta un análisis multivariado mediante regresión logística binaria para evaluar la efectividad de la terapia antimicrobiana empírica y su relación con la necesidad de cambio de antibiótico. Las variables incluidas en el modelo fueron los leucocitos, los niveles de procalcitonina (PCT), los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la sensibilidad al tratamiento, todas analizadas con sus correspondientes coeficientes, valores de p, Odds Ratios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

En cuanto a los leucocitos, el coeficiente constante fue de -0.056, con un valor de $p = 0.059$, lo que indica que no alcanzó significancia estadística. El OR de 0.946 (IC 95%: 0.892-1.002) sugiere que un aumento en los niveles de leucocitos podría estar relacionado con una disminución del 5.4% en la probabilidad de requerir un cambio de antibiótico. Aunque esta relación no es estadísticamente significativa, podría reflejar un leve efecto protector de los leucocitos. Esto, como se analizó previamente, puede estar asociado a la relación que suele haber con una cuenta leucocitaria alta con un cuadro clínico más grave y la necesidad de esquemas antimicrobianos de amplio espectro, lo que disminuye la probabilidad de requerir un cambio de antibiótico, aunque no es una regla.

Los niveles de procalcitonina (PCT) mostraron una asociación significativa con el cambio de antibiótico ($p = 0.002$). El OR de 1.2 (IC 95%: 1.01-1.049) indica que, por cada incremento en una unidad de PCT, la probabilidad de necesitar un cambio de antibiótico aumenta en un 20%. Este hallazgo subraya la relevancia de la PCT como un posible marcador para predecir la necesidad de ajustar la terapia antimicrobiana.

En el caso de la proteína C reactiva (PCR), también se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.011$). Su OR de 0.993 (IC 95%: 0.988-0.998) sugiere que, por cada incremento en una unidad de PCR, la probabilidad de requerir un cambio de antibiótico disminuye en un 0.7%. Este resultado podría reflejar que niveles más bajos de PCR están asociados con menor estabilidad en la respuesta antimicrobiana, aunque el efecto es pequeño.

La sensibilidad al tratamiento fue la variable con el impacto más significativo y robusto en este análisis. Su valor de $p = 0.001$ y OR de 23 (IC 95%: 7.4-76.33) muestran que los pacientes con sensibilidad al tratamiento tienen una probabilidad 23 veces menor de requerir un cambio de antibiótico en comparación con aquellos sin sensibilidad. Este resultado destaca la importancia de la sensibilidad antimicrobiana en la efectividad de la terapia inicial.

En resumen, las variables con asociaciones estadísticamente significativas con el cambio de antibiótico fueron la procalcitonina, la proteína C reactiva y la sensibilidad al tratamiento. Mientras que la procalcitonina incrementó la probabilidad de cambio, la PCR tuvo un efecto

protector leve. Los leucocitos no alcanzaron significancia estadística, aunque mostraron una tendencia hacia un posible efecto protector. Estos hallazgos subrayan la importancia de monitorear estas variables para optimizar la terapia antimicrobiana y reducir la necesidad de cambios en los esquemas iniciales.

Tabla 9. Análisis univariado mortalidad

VARIABLES	TOTAL	MORTALIDAD		Valor p	OR
		SI	NO		
GENERO MAS (n, %)	100 (48.5%)	86 (86%)	14 (14%)	0.456	1.4
FIEBRE (n, %)	195 (95.1%)	34 (17.4%)	161 (82.6%)	0.375	0.82
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO (n, %)	89 (33.1%)	26 (17.8%)	120 (82.2%)	0.527	1.4
ORIGEN (n, %)	177 (85.9%)	30 (13.8%)	147 (83.1%)	0.792	0.7
SENSIBILIDAD (n, %)	139 (67.5%)	26 (18.7%)	113 (81.3%)	0.152	1.6
COMORBILIDADES (n, %)	179 (86.9%)	33 (18.4%)	146 (81.6%)	0.036	5.8
EDAD (MEDIA, I-Q)		3.2	2.6	0.435	
DEH (MEDIA, I-Q)		50.06	50.85	0.925	
LEUCOCITOS (MEDIA, I-Q)		12.35	14.2	0.303	
PCT (MEDIA, I-Q)		26.06	11.98	0.025	

La tabla 9 presenta un análisis de la efectividad de la terapia antimicrobiana empírica y su asociación con la mortalidad en diferentes variables clínicas. En cuanto al género masculino, se observó que el 48.5% de los pacientes pertenecían a este grupo, con una mortalidad del 86%, aunque el análisis estadístico no mostró una asociación significativa ($p = 0.456$) y un OR de 1.4, sugiriendo un posible riesgo incrementado, pero sin significancia estadística. Respecto a la fiebre, el 95.1% de los pacientes la presentó, y aunque la mortalidad en este grupo fue del 17.4%, el valor de $p = 0.375$ y un OR de 0.82 indican que no hay una relación significativa entre la fiebre y la mortalidad, incluso sugiriendo un efecto protector no significativo. En cuanto al tratamiento antimicrobiano previo, recibido por el 33.1% de los pacientes, la mortalidad fue del 17.8%, pero tampoco se encontró una asociación significativa ($p = 0.527$, OR = 1.4).

El origen hospitalario de la ITC, presente en el 85.9% de los casos, tampoco mostró una relación significativa con la mortalidad ($p = 0.792$, $OR = 0.7$), sugiriendo un posible efecto protector no significativo. Sin embargo, en los pacientes con comorbilidades, que representaron el 86.9% de la muestra, se encontró una relación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p = 0.036$, $OR = 5.8$), evidenciando que la presencia de comorbilidades aumenta significativamente el riesgo de mortalidad.

En las variables continuas, la edad promedio de los fallecidos (3.2 años) no mostró diferencias significativas con respecto a los sobrevivientes (2.6 años) ($p = 0.435$). Lo mismo ocurrió con días de estancia hospitalaria (DEH), donde no se encontraron diferencias entre fallecidos (50.06) y sobrevivientes (50.85) ($p = 0.925$). En el caso de los leucocitos, aunque los fallecidos tuvieron un promedio menor (12.35 frente a 14.2), esta diferencia tampoco fue significativa ($p = 0.303$). Por otro lado, los niveles de procalcitonina (PCT) fueron significativamente mayores en los fallecidos (26.06 frente a 11.98) con un valor de $p = 0.025$, sugiriendo su posible utilidad como marcador de mortalidad.

De acuerdo con lo encontrado, la presencia de comorbilidades y niveles elevados de procalcitonina se asociaron significativamente con mayor mortalidad en pacientes tratados con terapia antimicrobiana empírica. El resto de las variables analizadas no mostraron asociaciones significativas con la mortalidad, pero este análisis ofrece información relevante para la toma de decisiones clínicas y futuros estudios.

Tabla 10. Análisis multivariado mortalidad

VARIABLE	CONSTANTE	Valor p	OR	IC 95%
PCT	-0.011	0.059	0.046	0.989-0.978
SENSIBILIDAD	-1.718	0.001	0.179	0.063-0.514
COMORBILIDADES	-1.7	0.113	0.177	0.021-1,5
Variable dependiente: MORTALIDAD				

La tabla 10 presenta un análisis multivariado mediante regresión logística binaria para evaluar la efectividad de la terapia antimicrobiana empírica en relación con la mortalidad. Se incluyen tres variables: procalcitonina (PCT), sensibilidad al tratamiento y

comorbilidades, analizadas con sus correspondientes coeficientes, valores de p, Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

En el caso de la procalcitonina (PCT), el coeficiente constante fue de -0.011, con un valor de $p = 0.059$, lo que indica que no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, el OR de 0.046 (IC 95%: 0.989-0.978) sugiere que niveles más altos de PCT podrían asociarse con una reducción del riesgo de mortalidad. Aunque esta relación no es concluyente, podría indicar un leve efecto protector relacionado con los niveles de PCT en este modelo.

La sensibilidad al tratamiento presentó una asociación significativa y protectora con la mortalidad ($p = 0.001$). Su OR de 0.179 (IC 95%: 0.063-0.514) indica que la sensibilidad al tratamiento reduce significativamente el riesgo de mortalidad. Esto se traduce en un aumento del riesgo de mortalidad de 5.6 veces para los pacientes con tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en comparación con aquellos con un tratamiento con adecuada sensibilidad. Este resultado subraya la importancia de seleccionar tratamientos efectivos desde el inicio para mejorar los desenlaces clínicos.

En cuanto a las comorbilidades, su coeficiente fue de -1.7, con un valor de $p = 0.113$, lo que no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, su OR de 0.177 (IC 95%: 0.021-1.5) sugiere que la presencia de comorbilidades podría estar asociada con un menor riesgo de mortalidad, aunque esta relación no es concluyente en este análisis.

Así pues, la sensibilidad al tratamiento demostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, comprobando que esta tuvo un efecto protector importante. Por otro lado, la PCT y las comorbilidades no mostraron asociaciones concluyentes con la mortalidad, aunque la PCT podría tener un leve efecto protector. Estos hallazgos resaltan la relevancia de optimizar la terapia antimicrobiana para reducir la mortalidad en pacientes tratados con esquemas empíricos.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que la administración de un tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en pacientes con infección del torrente circulatorio se asocia con 5.6 veces mayor mortalidad en comparación con los que reciben terapia inicial adecuada. Un tratamiento antimicrobiano empírico sensible demostró tener un efecto protector en la mortalidad.

Ya existen reportes en la literatura que revalidan estos resultados, Sainz demostró que los pacientes que recibían una terapia antimicrobiana inadecuada presentaron una tasa de mortalidad a 7 y 30 días significativamente mayor que aquellos que recibieron un tratamiento empírico adecuado, con un incremento de 10% y 16.4% respectivamente (30). En contraste, Lambregts y colaboradores no encontraron una asociación significativa entre la mortalidad a 14 días en pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en contraste con aquellos que recibieron un tratamiento empírico adecuado; esto puede estar asociado, tal como concluyen los autores, a que la cohorte que estudiaron incluía pacientes con enfermedad leve a moderada, (31) en comparación con otros estudios donde se incluían pacientes con mayor gravedad clínica.

En cuanto a la epidemiología de las ITC, en nuestro hospital esta fue similar a la reportada en otros centros a nivel internacional (2, 16, 32) en donde los Gram negativos fueron los principales microorganismos aislados. Sin embargo, las tasas de resistencias fueron inconstantes con respecto a otros reportes de la literatura, lo que refleja la gran variabilidad microbiológica en cada unidad. En comparación con lo reportado en un hospital pediátrico en Turquía (22) donde de la totalidad de bacterias aisladas en hemocultivo el 41.2% se clasificaron como multirresistentes, el 13.5% con resistencia extendida y 0.4% panresistentes al tratamiento, en nuestro centro se encontró que el 36.4% de los microorganismos fueron multidrogoresistentes y 12.6% de resistencia extendida, sin reportarse microorganismos panresistentes. Adicionalmente, aunque en nuestro centro se reportaron un porcentaje importante de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, ninguna fue resistente a carbapenémicos, contrario a lo que reporta este mismo autor en su centro, donde se reportó resistencia a carbapenémicos en un 27.6% de los casos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Con respecto a datos locales, el último reporte del año 2023 de hospitales de la Red PUCRA sobre resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos en México (33) reportó que los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos también fueron los Gram negativos, los cuales además reportaron altas tasas de resistencia antimicrobiana, destacando la resistencia a cefalosporinas que refleja la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido lo cual también fue frecuente en nuestro centro. El microorganismo que mostró mayor porcentaje de aislamientos multidrogosresistentes (63% MDR) y pandrogosresistentes (25% PDR) fue *A. baumannii*, lo cual difiere a lo encontrado en nuestro hospital, aunque es importante mencionar que esto puede deberse a que los centros hospitalarios que se incluyeron en dicho reporte son unidades con más de 500,000 egresos hospitalarios, muy por encima de lo que se reporta en nuestro centro, además que se incluyen pacientes de todas las edades, no solo pacientes pediátricos. Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron las cefalosporinas, carbapenémicos y vancomicina, que coincide con los resultados arrojados en el presente estudio. Podemos concluir que, aunque algunos datos epidemiológicos coinciden con los arrojados por grandes centros hospitalarios de nuestro país, otros van a diferir por la magnitud y características de las poblaciones estudiadas.

El tratamiento antimicrobiano previo se debe elegir basándose en el conocimiento de la epidemiología local, la sospecha del origen de la infección, la severidad del cuadro clínico y de las opciones terapéuticas disponibles. En nuestro caso, la monoterapia antibiótica no es habitual, lo más frecuente es la combinación de dos antimicrobianos de amplio espectro, lo cual evidencia la gravedad de la presentación clínica inicial de los pacientes que ingresan a nuestra unidad.

Dentro de las limitantes y áreas de mejora encontramos en primer lugar que en el presente estudio no se consideraron otras variables de manejo que pueden afectar la mortalidad, dado que una gran proporción de los pacientes contaban con comorbilidades esto podría considerarse como un factor de confusión. Una segunda limitación es que este estudio se centra en la mortalidad, sin hacer distinción entre una mortalidad temprana y tardía. Además, este estudio no tiene en cuenta la dosificación subóptima del antibiótico en la definición de terapia empírica adecuada ni se consideró la administración temprana del

mismo (dentro de la primera hora) como parte de las variables que impacten en la mortalidad de los pacientes.

Adicionalmente, aunque no fue el objetivo de este trabajo, valdría la pena ahondar en estudio de las tasas de resistencia antimicrobiana de nuestro centro, principalmente aquellos microorganismos prioritarios de la OMS, para establecer nuevas guías locales de manejo racional de antibióticos basados en epidemiología reciente en nuestro centro.



CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

La administración de un tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en pacientes pediátricos con infección del torrente circulatorio demostró asociarse con un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los que reciben terapia empírica adecuada. Este estudio concluyó que aquellos pacientes con tratamientos empíricos sin sensibilidad tienen un riesgo aproximadamente 5.6 veces mayor de mortalidad en comparación con aquellos pacientes que presentaron esquemas sensibles. Además, de acuerdo con lo reportado en este estudio, la sensibilidad de la terapia antimicrobiana disminuye 23 veces la probabilidad de ameritar cambio de tratamiento y con esto, alargar la estancia hospitalaria en consecuencia.

Vale la pena destacar la posible asociación entre los niveles altos de procalcitonina y la necesidad de reajuste antimicrobiano, según lo demostrado con este estudio, por cada incremento de una unidad de procalcitonina, la probabilidad de necesitar un cambio de antibiótico incrementa un 20%.

Este trabajo subraya la necesidad de reforzar las estrategias basadas en la epidemiología local y la implementación de protocolos estandarizados para la prescripción garantizar un racional de los antimicrobianos, que equilibren los posibles efectos beneficiosos del tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro con los efectos negativos, como la toxicidad o el desarrollo de resistencias antimicrobianas.

Finalmente, los hallazgos obtenidos aportan evidencia para fortalecer las políticas hospitalarias en el manejo de las ITC, contribuyendo a una reducción de la mortalidad y a una atención más eficiente y segura para los pacientes pediátricos.

GLOSARIO

- **BACTERIEMIA O INFECCIÓN DEL TORRENTE CIRCULATORIO:** presencia de bacterias en el torrente sanguíneo o circulatorio.
- **SEPSIS:** complicación que tiene lugar cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada, anómala, frente a una infección.
- **HEMOCULTIVO:** método diagnóstico que se realiza para la detección de microorganismos en la sangre y así, posteriormente, realizar la identificación y susceptibilidad antimicrobiana.
- **COMORBILIDAD:** presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.
- **INMUNOSUPRESIÓN:** inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario, que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma secundaria mediante el uso de medicamentos u otros tratamientos
- **ANTIBIÓTICO EMPÍRICO:** es aquel que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es, por tanto, un tratamiento de probabilidad.
- **SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA:** se refiere a la capacidad de un microorganismo para ser afectado o inhibido por un determinado antibiótico (o agente antimicrobiano)
- **MORTALIDAD:** número de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pai, S., Enoch, D.A. and Aliyu, S.H. (2015) 'Bacteremia in children: Epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment', *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 13(9), pp. 1073–1088. doi:10.1586/14787210.2015.1063418.
2. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/>
3. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(4):635–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2061>
4. Mojtahedi SY, Rahbarimanesh A, Khedmat L, Izadi A. The prevalence of risk factors for the development of bacteraemia in children. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2018;6(11):2023–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2018.418>
5. Butters C, Phuong LK, Cole T, Gwee A. Prevalence of immunodeficiency in children with invasive pneumococcal disease in the pneumococcal vaccine era: A systematic review. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2019;173(11):1084. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3203>
6. Ferreira M, Santos M, Rodrigues J, Diogo C, Resende C, Baptista C, et al. Epidemiology of bacteremia in a pediatric population – A 10-year study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2023;41(2):85–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.011>
7. Dunnick J, Taft M, Tisherman R, Nowalk A, Hickey RW, Wilson P. Association of bacteremia with vaccination status in children aged 2-36 months. *Pediatrics* [Internet]. 2021;147(3_MeetingAbstract):470–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.147.3ma5.470>

8. Cantirán, Krystel, Telechea, Héctor, & Menchaca, Amanda. (2019). Incidencia de bacteriemia asociada al uso de accesos venosos centrales en cuidados intensivos de niños. Archivos de Pediatría del Uruguay, 90(2), 57-62. <https://doi.org/10.31134/ap.90.2.2>

9. Sanchez Granados JM, Serrano Ayestaran O, Gonzalez Salas E, Gutierrez Marques S. (2021) Infección relacionada con el catéter venoso central. Protoc diagn ter pediatr. 2021;1:555-72.

10. Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria [Internet]. 2016. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/28_Manual_RHoV E.pdf

11. Venkatesan P. Updated criteria for paediatric sepsis and septic shock. Lancet Infect Dis [Internet]. 2024;24(4):e225. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00168-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00168-3)

12. Whelan SO, Mulrooney C, Moriarty F, Cormican M. Pediatric blood cultures—turning up the volume: a before and after intervention study. Eur J Pediatr [Internet]. 2024;183(7):3063–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-024-05544-0>

13. Lona-Reyes, J.C. et al. (2016) 'Bacteriemia Relacionada con catéter venoso central: Incidencia y Factores de Riesgo en un hospital del Occidente de México', Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 73(2), pp. 105–110. doi:10.1016/j.bmhimx.2015.09.011.

14. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2020;9(2):59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9020059>

15. Stover KR, Morrison A, Collier T, Schneider E, Wagner JL, Capino AC, et al. Epidemiology and risk factors for bacteremia in pediatric and adolescent patients. J Pharm Pract [Internet]. 2021;34(3):360–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0897190019868056>

16. Pérez-González LF, Ruiz-González JM, Noyola DE. Nosocomial bacteremia in children: A 15-year experience at a general hospital in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2007;28(4):418–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/513025>
17. Camacho Silvas LA. Bacterial resistance, a current crisis. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2023 [citado el 5 de agosto de 2024];97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36815211/>
18. C Reygaert W, Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol* [Internet]. 2018;4(3):482–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
19. Alberto Fica C. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2014;25(3):432–44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70060-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70060-4)
20. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Med Intensiva* [Internet]. 2022;46(7):392–402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.004>
21. Do Nascimento Santos Zonta F, Da Silva Roque M, Gabriel Soares da Silva R, Gabrieli Ritter A, Tondello Jacobsen F. Colonização por ESKAPES e características clínicas de pacientes críticos. *Enferm Glob* [Internet]. 2020;19(3):214–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.406691>
22. Gumus DD, Demir OO, Aykac K, Hazirolan G, Avci H, Ceyhan M, et al. Gram-negative bacteremia, the risk factors, and outcome in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2024;109(3):116324. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116324>

23. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T [Internet]. 2015 [citado el 4 de agosto de 2024];40(4):277–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>
24. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen J-US. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2011;17(7):1078–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03394.x>
25. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: A propensity score-based analysis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012;56(1):472–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00462-11>
26. Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: A retrospective study. Interdiscip Perspect Infect Dis [Internet]. 2012;2012:1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/765205>
27. Martínez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate empirical antibiotic treatment in high-risk neutropenic patients with bacteremia in the era of multidrug resistance. Clin Infect Dis [Internet]. 2019; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz319>
28. Cheng J, Li Q, Zhang G, Xu H, Li Y, Tian X, et al. Time to appropriate antimicrobial therapy serves an independent prognostic indicator in children with nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. BMC Pediatr [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03622-6>
29. Carrara E, Pfeffer I, Zusman O, Leibovici L, Paul M. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2018;51(4):548–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.013>

30. Máinez Saiz, C. Influencia del tratamiento antibiótico empírico inapropiado en la mortalidad de pacientes con bacteriemia. 2017. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.

31. Lambregts MMC, Wijnakker R, Bernards AT, Visser LG, Cessie S le, Boer MGJ de. Mortality after delay of adequate empiric antimicrobial treatment of bloodstream infection. J Clin Med [Internet]. 2020;9(5):1378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051378>

32. Saavedra JC, Fonseca D, Abrahamyan A, Thekkur P, Timire C, Reyes J, et al. Bloodstream infections and antibiotic resistance at a regional hospital, Colombia, 2019-2021. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2023;47:e18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2023.18>

33. Universidad Nacional Autónoma de México, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA). Resistencia antimicrobiana en México 2017 a 2020. Reporte de los hospitales de la Red PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos. Ciudad de México, julio 2022.

