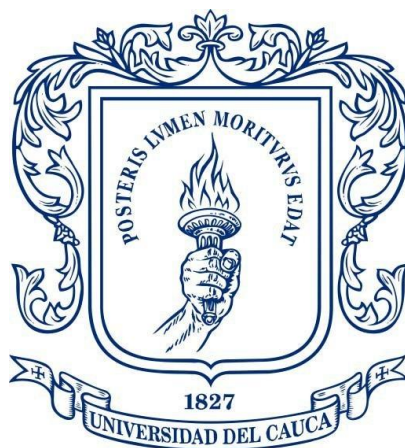


**PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE POPAYÁN. JUNIO 2016 A DICIEMBRE DE  
2019.**



**DAIRO LORENZO VARGAS ZABALA**

**DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**2020**

**PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE POPAYÁN. JUNIO 2016 A DICIEMBRE DE  
2019.**

**Investigador principal:**

**DAIRO LORENZO VARGAS ZABALA**

Residente Especialización en Medicina Interna

**TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA**

**Asesores científicos:**

**DR VICTOR HUGO LOZANO FERNANDEZ**

Esp. en Medicina Interna e Infectología

Alta especialidad en VIH

**DR JOHN JAIRO CARDEÑO**

Esp. Medicina interna – Fellow Infectología

**Asesor metodológico:**

**DR. HERNANDO VARGAS URICOCHEA**

Esp. en Medicina Interna y Endocrinología

MSC Epidemiología – PhD Ciencias Biomédicas

**DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**2020**

**NOTA DE ACEPTACIÓN**

**Tutor científico**

**DR VICTOR HUGO LOZANO FERNANDEZ**

---

---

---

**Tutor científico**

**DR JOHN JAIRO CARDEÑO**

---

---

---

**Tutor metodológico**

**DR. HERNANDO VARGAS URICOCHEA**

---

---

---

**15 DE MAYO DE 2020.**

## **DEDICATORIA**

A Dios por la vida y por ponerme en este camino.

A mis padres que me han dado todo y han estado ahí siempre para apoyarme en  
la búsqueda de mis sueños.

A Elena, Isabella y Helena... los tres pilares que cimientan mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al departamento de medicina interna de la Universidad del Cauca y en especial a mis tutores científicos y metodológico quienes me guiaron en todo el proceso.

Al comité de infecciones y laboratorio clínico del Hospital Universitario San José por su colaboración incesante.

A la Universidad del Cauca, el Hospital Universitario San José y demás colaboradores.

## TABLA DE CONTENIDO

	PAG.
1. RESUMEN	10
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2.2. ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE	12
2.3. JUSTIFICACIÓN	16
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
4. OBJETIVOS	17
4.1. ONJETIVO GENERAL	17
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
5. MARCO TEÓRICO	18
6. METODOLOGÍA	34
6.1. TIPO DE ESTUDIO	34
6.2. POBLACIÓN	34
6.3. MUESTRA	34
6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
6.6. VARIABLES	35
6.7. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	36
6.8. ANÁLISIS DE DATOS	37
7. CONSIDERACIONES LEGALES Y ÉTICAS	37
8. RESULTADOS	40
9. DISCUSIÓN	57
10. CONCLUSIONES	62
11. RECOMENDACIONES	62
12. BIBLIOGRAFÍA	63
13. ANEXOS	68

## LISTA DE TABLAS

	<b>PAG.</b>
Tabla 1. Variables	<b>35</b>
Tabla 2. Total de aislamientos según sitio de adquisición de la infección	<b>40</b>
Tabla 3. Frecuencia de aislamientos según tipo de muestra	<b>40</b>
Tabla 4. Frecuencia de aislamientos según servicio	<b>40</b>
Tabla 5. Microorganismos más frecuentes según sitio de adquisición de la infección	<b>41</b>
Tabla 6. Aislamientos de <i>Candida spp</i> según sitio de adquisición de la infección	<b>42</b>
Tabla 7. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones adquiridas en la comunidad	<b>42</b>
Tabla 8. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias servicio de urgencias	<b>44</b>
Tabla 9. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCI	<b>45</b>
Tabla 10. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCINT	<b>47</b>
Tabla 11. Perfil de resistencia principales aislamientos en urocultivos	<b>54</b>
Tabla 12. Perfil de resistencia principales aislamientos en hemocultivos	<b>55</b>
Tabla 13. Perfil de resistencia principales aislamientos en cultivo de secreción bronquial/Espuito	<b>56</b>
Tabla 14. Perfil de resistencia aislamientos de <i>candida spp</i>	<b>56</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>PAG.</b>
Figura 1. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones adquiridas en comunidad	<b>43</b>
Figura 2. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias urgencias	<b>44</b>
Figura 3. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCI	<b>46</b>
Figura 4. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCINT	<b>47</b>
Figura 5. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>E. Coli</i>	<b>48</b>
Figura 6. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>K. pneumoniae</i>	<b>49</b>
Figura 7. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>S. aureus</i>	<b>50</b>
Figura 8. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>P. aeruginosa</i>	<b>51</b>
Figura 9. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>P. mirabilis</i>	<b>52</b>
Figura 10. Porcentaje de resistencia aislamientos generales según sitio de adquisición de infección para <i>E. faecalis</i>	<b>53</b>



## **ANEXOS**

- I. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**
- II. AVAL COMITÉ DE ETICA**

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La sepsis implica una gran carga de enfermedad en el mundo, es la principal causa de ingreso a cuidado crítico, con una mortalidad de hasta el 50%. El abordaje de estas entidades implica un diagnóstico y tratamiento oportuno; la elección del antimicrobiano adecuado requiere conocimientos sobre el mismo, factores de riesgo para gérmenes resistentes y comportamiento de la flora institucional. El presente trabajo brinda información sobre el perfil microbiológico y el grado de resistencia de los aislamientos de 3 años y medio del Hospital Universitario San José. **Metodología.** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se hizo un análisis retrospectivo de todos los aislamientos microbiológicos de muestra confiable desde junio de 2016 a diciembre de 2019, basado en la data del comité de infecciones institucional y el laboratorio clínico. Se analizaron los datos con el paquete estadístico STATA versión 15,0. **Resultados.** Se incluyeron en el análisis un total de 5908 aislamientos microbiológicos, de los cuales el 87% correspondió a infecciones adquiridas en la comunidad. El urocultivo fue el tipo de aislamiento más frecuente y urgencias el servicio con mayor número de aislamientos. E. coli fue el germen más común tanto a nivel general como en comunidad. La UCI fue el servicio con más aislamientos a nivel intrahospitalario con K. pneumoniae como el principal microorganismo aislado. Las tasas de resistencias fueron altas a antibióticos de uso frecuente, en especial Ampicilina y Ampicilina/sulbactam. Se obtuvieron un total de 301 aislamientos de Candida spp, se destaca C. auris como la segunda especie más frecuente a nivel intrahospitalario, los datos de resistencia evidencian 12% de resistencia de C. albicans a los azoles. **Discusión.** Los datos del perfil microbiológico concuerdan con lo reportado en la literatura mundial y nacional, sin embargo, la resistencia en el Hospital Universitario San José tiene un comportamiento inusitado que debe ser estudiado a profundidad. **Conclusión.** El uso inadecuado de antimicrobianos está llevando a un aumento de las resistencias inusuales, impactando en su mayor medida a las infecciones adquiridas en el hospital.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis y en mayor medida el choque séptico implican una gran carga de consultas hospitalarias, hasta el punto de representar la principal causa de ingreso a cuidado crítico, asociadas con una alta tasa mortalidad(1). El abordaje de estas entidades en el servicio de urgencias implica un diagnóstico oportuno, inicio vigoroso de medidas de reanimación, toma de muestras microbiológicas y la administración de una terapia antibiótica empírica correcta; la cual debe ser ajustada con los resultados de tipificación microbiológica aportada por los cultivos(2).

La elección de una terapia antibiótica empírica adecuada exige al clínico un amplio conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos; además de los diferentes mecanismos de resistencia que expresan los gérmenes habitualmente aislados en su institución; sumado a esto debe tratar de prever que pacientes pueden estar infectados por gérmenes multirresistentes, teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgo descritos en la literatura(3, 4). Es éste un ejercicio de la práctica diaria del médico en diferentes escenarios clínicos, representando un reto, cada vez más exigente, teniendo en cuenta que en el día a día la complejidad de los pacientes aumenta. Cuando no se elige el antibiótico adecuado, son frecuentes los desenlaces negativos en el contexto clínico, económico y microbiológico(5, 6).

La terapia antibiótica empírica inapropiada implica una alta mortalidad intrahospitalaria, hasta el 60% de los pacientes que cursan con sepsis o choque séptico por gérmenes multirresistentes(6-8); comparado con la administración de un antibiótico adecuado, situación donde la mortalidad ronda el 18% en el peor de los escenarios del paciente séptico(1, 8). El impacto económico de las infecciones por gérmenes multidrogosresistentes se ha cuantificado en Estados Unidos de hasta 34000 millones de dólares por año justificados en factores clínicos (gastos derivados de la atención, aumento de la estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad) y factores sociales (perdida de la productividad)(9).

El uso de antibióticos de forma invariable genera presión selectiva de gérmenes resistentes, unos más que otros; ésta situación supone duda al clínico al administrar un tratamiento de amplio espectro de forma empírica, mejorar el pronóstico del paciente versus forzar aparición de mecanismos de resistencia bacteriana(7). En ese sentido la elección del antibiótico correcto requiere de los conceptos técnicos en farmacología e infectología antes mencionados así como el conocimiento de los perfiles de resistencia antimicrobianos de la institución donde se labora; los primeros se adquieren en las cátedras de medicina y no suponen mayor dificultad para acceder a dicha información, sin embargo, la segunda condición requiere el estudio juicioso de la microbiología local e institucional como base para la toma de decisiones frente al manejo antibiótico. Esta última se ha establecido como la medida más efectiva a la hora de tomar decisiones frente al manejo antimicrobiano

empírico y es quizá la que más favorece la elección del antibiótico ideal para cada paciente de acuerdo a sus características y condición clínica.

Son pocos los estudios en Latinoamérica y Colombia en los que se establece un perfil de resistencia a antimicrobianos que permite tomar decisiones clínicas. El departamento del Cauca y en particular el Hospital Universitario San José no cuenta con información específica y actualizada sobre los perfiles de resistencia a antimicrobianos de los gérmenes que se aíslan en los pacientes usuarios de sus servicios, razón por la cual los médicos de dicha institución deben basarse en conceptos teóricos microbiológicos y tomar decisiones de acuerdo a factores de riesgo referidos en la literatura, pero en ningún momento con base a la epidemiología local e institucional; este escenario aumenta el riesgo de elección inadecuada de antibióticos y malos desenlaces.

## 2.2. ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en las principales bases de datos PUBMED, LILACS, Google académico Y EBSCO, con el fin de documentar los estudios similares que se han realizado hasta el momento a nivel mundial, nacional, regional y local; son pocos los registros en la literatura con las mismas pretensiones del presente estudio, en Colombia prevalecen las descripciones en las unidades de cuidado crítico, a nivel regional y local no se encontraron registros en la literatura.

Alonso et al en Bilbao España, publicaron en el año 2000 un estudio multicéntrico descriptivo de corte transversal denominado “Perfil de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Estudio multicéntrico mediante corte de un día”, en el que se estudió la representatividad de los distintos aislamientos bacterianos de muestras clínicas y su sensibilidad a diferentes antimicrobianos en 19 hospitales españoles. Encontró que en hemocultivos los principales patógenos fueron estafilococos coagulasa negativos (41%) y *E. coli* (19,7%); los estafilococos aislados el 44% fueron resistentes a meticilina, los aislamientos de coliformes tuvieron una buena sensibilidad a la mayoría de antibióticos, excepto la penicilina (25 – 33%). En orina *E. coli* (59,1%) y *Enterococo faecalis* (15%) fueron los más frecuentes; la resistencia predominante fue a trimetoprim/sulfametoxazol y penicilina en *E. coli*, sin resistencia a glicopéptidos en *E. faecalis*. En piel y tejidos blandos *S. aureus* (24,1%) y *P. aeruginosa* (17,7%) las más prevalentes; 15,8% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina, las cepas de *P. aeruginosa* mantuvieron una buena sensibilidad a la ceftazidima (76,9%) y excelente a los aminoglucósidos (100%). En Vías respiratorias bajas: *P. aeruginosa* (21,4%) y *Haemophilus influenzae* (15,5%) ocuparon los primeros lugares; las mayores tasas de sensibilidad en *P. aeruginosa* se obtuvieron con los aminoglucósidos (88,8% a 94,4%), seguidos de la ceftazidima

(72,2%), y *H. influenzae* presentó unos porcentajes de sensibilidad superiores al 89% con todos los antibióticos(10).

A nivel mundial quizá el documento más importante en cuanto a sepsis de refiere es el denominado “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock”, un consenso de las organizaciones más representativas en el tema; se realiza cada 4 años aproximadamente desde el año 2003, la última versión se realizó en el año 2016, congregó a 55 expertos internacionales representantes de 25 organizaciones mundiales, cuyo objetivo siempre es brindar las mejores recomendaciones para el manejo integral del paciente con sepsis(2).

Álvarez et al publicaron en el año 2009 un estudio llevado a cabo en la Dirección de Diagnóstico Microbiológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, de La Habana Cuba, denominado “Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos en el Hospital “José Martí y Pérez” de Sancti Spíritus, Cuba”; realizaron un estudio descriptivo de corte transversal, incluyeron 4695 cepas, de ellas 3766 correspondientes a muestras procedentes de la consulta externa y 929 intrahospitalarias de enero de 2000 a diciembre de 2007. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, provenientes de infecciones del tracto urinario, lesiones de la piel y partes blandas, secreciones óticas, bacteriemias e infecciones de las vías respiratorias superiores. Los aislamientos intrahospitalarios de *Escherichia coli* alcanzaron porcentajes de resistencia significativamente superiores ( $p = 0,02$ ) con respecto a los de consulta externa hospitalaria para ampicilina (63,2 % contra 71,0 %) y gentamicina (28,2 % contra 35,8 %). Los porcentajes de resistencia de *Proteus mirabilis* de consulta externa hospitalaria fueron superiores que los intrahospitalarios, siendo significativos para cefazolina ( $p = 0,02$ ; 63,6 % contra 40,0 %) y norfloxacin (  $p = 0,005$ ; 26,7 % contra 12,5 %). *Pseudomonas aeruginosa* mostró porcentajes de resistencia superiores en el ámbito hospitalario, siendo significativo ( $p = 0,04$ ) para gentamicina (26,3 % contra 37,8 %). *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina representa más del 70 % de los aislamientos, tanto de la consulta externa hospitalaria como de pacientes hospitalizados(11).

En el año 2011 se realizó uno de los estudios más importantes de epidemiología de la sepsis en Colombia, el cual se enfocó en las unidades de cuidado intensivo, Molina et al desarrollaron el trabajo “(EPISEPSIS Colombia) Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia”. Una cohorte prospectiva que incluyó 10 hospitales del país Se incluyó en el análisis a 826 pacientes; el 51% contrajeron procesos infecciosos extrahospitalarios; el 5,33%, en el hospital y el 43,7%, en UCI. Los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía (29,54%), infección intraabdominal (18,16%) e infección del tracto urinario (11,62%). El microorganismo más frecuente en las infecciones extrahospitalarias fue *Escherichia coli*, pulmón (16,4%), peritoneo (57,7%), orina (55,5%) y sangre

(22,4%). En las adquiridas en UCI predomina también E. coli, peritoneo (29,3%) y orina (52,9%), excepto en pulmón y sangre, en los que fueron Staphylococcus aureus (32,4%) y Klebsiella pneumoniae (15,7%) los más prevalentes(12).

See et al en 2013 publicaron un estudio denominado "Incidence and Pathogen Distribution of Healthcare-Associated Infections in Pilot Hospitals in Egypt". Seguimiento prospectivo de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) de abril de 2011 a marzo de 2012, llevado a cabo en 46 unidades de cuidado intensivo de 11 centros hospitalarios de Egipto. De 472 IAAS identificadas el 47% fueron neumonía, 22% bacteriemias y el 15% infecciones de tracto urinario. La mortalidad por IAAS fue del 47%. Los patógenos más comunes reportados fueron Acinetobacter spp (21,8%) y Klebsiella spp (18,4%). Todas las cepas de Acinetobacter fueron multidrogosresistentes (MDR) y el 71% de las Klebsiella pneumoniae fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)(13).

En el año 2013 Cardoso et al realizaron un estudio de cohorte prospectivo de un año (1 junio de 2008 a 31 de mayo de 2009) en un hospital universitario de tercer nivel de Oporto, Portugal, cuyo objetivo fue establecer el perfil microbiológico y comparar las infecciones intraabdominales, vías urinarias, respiratoria y bacteriemias de acuerdo al sitio de adquisición (adquirida en la comunidad, asociada a cuidados de la salud y adquirida en el hospital). Se incluyeron 1035 pacientes, más del 25% de infecciones intraabdominales fueron polimicrobianas, 38% de los bacilos gramnegativos adquiridos en la comunidad fueron MDR, 50% en las infecciones asociadas a la atención en salud y 57% de las adquiridas en la comunidad. E. coli fue el germen más frecuente en infecciones del tracto urinario. En las IAAS el 10% fueron sepas productoras BLEE y el 3% en las adquiridas en la comunidad. En infecciones respiratorias S. pneumoniae fue el germen más prevalente en las infecciones adquiridas en la comunidad (54%) y S. aureus resistente a meticilina (MRSA) el más prevalente en IAAS y adquiridas en el hospital. La mortalidad fue del 10% en infecciones adquiridas en la comunidad, 14% en IAAS y 19% en las adquiridas en el hospital(14).

Scherbaum et al en el año 2014 publicaron un estudio prospectivo de seguimiento durante 6 meses (enero a junio de 2009), denominado "Incidence, pathogens and resistance patterns of nosocomial infections at a rural hospital in Gabón" cuyo objetivo fue determinar la incidencia y el espectro de las infecciones intrahospitalarias, patógenos y patrones de resistencia antibiótica en un hospital de tercer nivel en Gabón, África. 2925 pacientes fueron evaluados, se diagnosticaron 46 infecciones nosocomiales, 44% fueron infecciones de sitio operatorio, 26% infecciones de tracto urinario, 20% bacteriemias y 11% otras infecciones. Las tasas más altas de IAAS fueron encontradas luego de histerectomías y cesáreas. Los patógenos más frecuentes fueron S. aureus y E. coli. El 40% de cepas E. coli y Klebsiella spp fueron productoras de BLEE(15).

Buitrago et al en el 2013 en la ciudad de Cali, Colombia realizaron un trabajo denominado “Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali – Colombia”, mediante el cual realizaron un estudio descriptivo en 13 clínicas y hospitales de la ciudad, durante los años 2010 a 2012, cuyo objetivo principal fue presentar el comportamiento de la microbiología y perfiles de resistencia a los antimicrobianos, de las principales bacterias gramnegativas y grampositivas de interés intrahospitalario, estratificadas por niveles de atención en clínicas y hospitales de alta complejidad en la atención de Santiago de Cali; recolectaron 123.798 aislamientos microbiológicos, documentaron que El 65% de los aislamientos son bacterias de la familia *enterobacteriaceae* y el 11,4% corresponden a *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* presenta hasta un 17% de resistencia a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación mientras que *Klebsiella pneumoniae* ha incrementado su perfil de resistencia a carbapenémicos hasta un 2,7% en las UCI; *Pseudomonas aeruginosa* presenta un perfil MDR de hasta el 21% en UCI y salas de hospitalización general(16).

Saravu et al en 2015 publicaron su estudio denominado “Clinico-microbiological profile and outcomes of nosocomial sepsis in an Indian tertiary care hospital--a prospective cohort study”, seguimiento de cohorte prospectiva en un 4 unidades de cuida intensivo de un hospital del estado de Karnataka en India, en el que se incluyeron pacientes que desarrollaron sepsis durante su hospitalización de junio de 2010 a diciembre de 2013; el objetivo principal fue investigar el comportamiento de la sepsis intrahospitalaria en las UCI, los patrones de resistencia de los patógenos y los factores que influyen en los resultados de los pacientes. Neumonía (49%) fue la infección nosocomial más común que resultó en sepsis, seguida de urosepsis (21,8%), bacteriemia (10,3%) y bacteriemia asociada a catete (5%). Sesenta y tres por ciento de *A. baumannii* y un 64,4% de *P. aeruginosa* fueron multidrogosresistentes. Setenta por ciento de las *K. pneumoniae* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido y el 7,4% fueron resistentes a carbapenémicos. Cuarenta y tres por ciento del *S. aureus* fueron resistentes a metilicina. La resistencia a carbapenémicos fue del 35,2% en el presente estudio. Valores altos de APACHE III y enfermedad renal crónica se asociaron significativamente con peores resultados(17).

Fernández et al en 2016 publicaron “Perfil Microbiológico de un Hospital del Seguro Social Nivel III, Chiclayo-Perú. 2014”, un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, realizado en un hospital de nivel III en Chiclayo, Perú, con los aislamientos microbiológicos del año 2014, cuyo objetivo fue determinar los principales patógenos involucrados en las infecciones de los servicios clínicos y quirúrgicos de un hospital Nivel III de la seguridad social y sus perfiles de Sensibilidad y Resistencia. Los resultados obtenidos El 69,8% de todas las bacterias aisladas en medicina interna correspondieron a gramnegativos, (*E. coli*, 39,2%;

Klebsiella pneumoniae, 17,6% y Pseudomonas aeruginosa, 5,1%). En los servicios de UCI y UCIN, predominó Klebsiella pneumoniae, 27,3%; Pseudomonas aeruginosa, 13,6% y E. coli, 11,5%. En el servicio de cirugía General el 42,9% de los casos fueron enterobacterias, destacando E. coli, 23,8% y Klebsiella pneumoniae, 19,0%. En el servicio de emergencia el 65,3% de los hallazgos correspondieron a enterobacterias, correspondiendo el 41,7% a E. coli y el 23,6% a Klebsiella pneumoniae. En emergencia pediátrica el 84,8% de los coprocultivos obtuvo como germen aislado a Klebsiella pneumoniae. En los hemocultivos de Pediatría se aisló en el 61,1% de casos Estafilococos coagulasa negativos y solo el 40,0% de los mismos fueron oxacilinsensibles, la totalidad de estas cepas fueron vancomicinsensibles. En los hemocultivos del servicio de Hematología se aisló en el 29,4% de los casos Klebsiella pneumoniae, y en el 23,5% de los casos se aisló estafilococos coagulasa negativos. En el servicio de Neonatología se aisló en el 50,0% de los hemocultivos estafilococos coagulasa negativos, siendo el 100,0% de los casos oxacilinresistentes y 88,6% de estos fueron vancomicinsensibles(18).

### **2.3. JUSTIFICACIÓN**

Los procesos infecciosos en todo su espectro clínico son causa frecuente de ingresos hospitalarios y responsables de tasas variables de morbi-mortalidad; de ahí que sean materia de investigación constante, además de motivar un sin número de acciones para mitigar su impacto. Los antibióticos son fundamentales en la lucha contra la infección; sin embargo, la resistencia a antimicrobianos es un problema creciente que no se puede perder de vista, sobre el cual no hay registro a nivel local y que sin lugar a dudas condiciona el tratamiento. Es claro el beneficio que tiene una terapia adecuada en cuanto a sobrevida, tiempo de estancia hospitalaria y costos en la atención.

El presente trabajo pretende brindar información sobre la epidemiología de las infecciones más comunes que afectan a la población del Cauca y describir el perfil de resistencia antibacteriana de los aislamientos de los últimos 3,5 años, brindando herramientas al médico para la toma de decisiones frente al manejo antibiótico empírico, situación que impactará en la elección del medicamento adecuado, traduciéndose en mejores resultados clínicos para el paciente, menor presión y/o selección de resistencia a antimicrobianos, menores costos para el sistema de salud y en la mejora a largo plazo de las tasas de resistencia bacteriana en la institución.

Para el departamento de medicina interna de la Universidad del Cauca, tanto para los médicos formados que trabajan en las diferentes instituciones de salud de la ciudad -principalmente en el Hospital Universitario San José- como para los que están en proceso de formación, los resultados del éste estudio les permitirá adoptar conductas clínicas en la práctica diaria basadas en la epidemiología local y no en guías extranjeras, obteniendo mejores desenlaces en el manejo de pacientes con enfermedades infecciosas.



### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el perfil de resistencia a antimicrobianos de los aislamientos más frecuentes en pacientes adultos con infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas a la atención en salud en el Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019?

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el perfil de resistencia a antimicrobianos de los aislamientos más frecuentes en pacientes adultos con infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas a la atención en salud en el Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019.

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Describir el perfil microbiológico de los aislamientos en pacientes adultos en el Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019.
- ✓ Determinar los porcentajes de resistencia a antibióticos de los aislamientos bacterianos en pacientes adultos en el Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019.
- ✓ Determinar los porcentajes de resistencia a azoles y equinocandinas de las especies de *Candida* aisladas en muestras estériles de pacientes adultos en el Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019.

## 5. MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES IMPORTANTES

Desde el descubrimiento de Fleming en 1928 la mortalidad asociada a infecciones por bacterias disminuyó sustancialmente no solo por el agente que Alexander identificó sino por los que se fueron descubriendo y/o sintetizando de ahí en adelante. Sin embargo, si se tiene en cuenta que la mayoría de los agentes antimicrobianos se producen en la naturaleza por diferentes organismos que han convivido con las bacterias por millones de años, es apenas lógico que estas hayan desarrollado diversos mecanismos de adaptación que les confieren la capacidad de crecer en presencia de sustancias que usualmente las matarían, siendo esta la definición de **Resistencia Bacteriana**. (19,20)

Dada la complejidad de la relación entre los microorganismos patógenos y su hospedero tanto para establecer la infección como para responder al tratamiento antibiótico, actualmente la **Sensibilidad** o susceptibilidad de un microorganismo a un agente antimicrobiano involucra tres puntos de corte para aumentar las probabilidades de éxito del manejo. El primero es el microbiológico y está determinado por la **Concentración inhibitoria mínima (CMI)**, que es la concentración mínima del antibiótico que previene el crecimiento visible del organismo, el siguiente es el clínico, que se obtiene mediante ensayos que comparan las **CMI** de las cepas que tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento el fármaco en cuestión y finalmente está el farmacológico, que tiene en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia del agente al extrapolar matemáticamente a los humanos, los hallazgos encontrados en animales (21).

Usualmente en el medio ambiente existe un balance entre gérmenes sensibles y resistentes, pero cuando las poblaciones de microorganismos son expuestas a un agente antimicrobiano, este disminuye los sensibles y permite el crecimiento de los que tienen mecanismos de resistencia; lo cual explica el hecho de que en establecimientos de salud como hospitales o instituciones sanitarias extrahospitalarias (ancianatos, centros de servicios ambulatorios [diálisis, exámenes, procedimientos diagnósticos]) se encuentre con relativa frecuencia la presencia de bacterias resistentes y **Multidrogoresistentes (MDR)** que se caracterizan por comprometer tres familias distintas de antibióticos para los cuales debería haber actividad y podrían ser utilizados terapéuticamente (20,22,23). Debido a esto, tanto para diagnóstico como para tratamiento y pronóstico es útil separar las **infecciones adquiridas en la comunidad** y las **infecciones asociadas al cuidado de la salud** o nosocomiales, siendo estas últimas las adquiridas luego de 48 horas de estar en uno de los entes descritos previamente (24)

Además de lo expuesto es importante tener en cuenta que no solo se utilizan agentes antimicrobianos en instituciones de salud sino también en diferentes áreas de la sociedad, lo que ha llevado a muchas bacterias que establecen infecciones en el ambiente comunitario ya expresen múltiples mecanismos de resistencia, lo cual también hace cada vez más frecuente la presencia de complicaciones como la **Sepsis**: que es disfunción orgánica que amenaza la vida causada cuando un hospedero presenta un respuesta inmune no controlada ante una infección, el **Choque Séptico**: que trata de un disfunción metabólica, celular y circulatoria en un estado de sepsis que se asocia a mayor riesgo de mortalidad. Debido a esto, actualmente es de vital importancia abordar de manera agresiva este problema que está generando cada vez más costos humanos y económicos, utilizando diferentes estrategias e involucrando no solo al personal de salud y a los entes gubernamentales sino también a la población en general (19,25).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La resistencia antimicrobiana se ha asociado no solo al aumento de la mortalidad de los individuos sino también de los costos de la atención, se estima que la resistencia antimicrobiana deja anualmente 50000 muertos en Estados Unidos y Europa y para el 2050 se espera que haya aproximadamente 10 millones de muertos por año con una disminución del producto interno bruto (**PIB**) global de 2 - 3.5%. Existen múltiples variables que influyen en la aparición de bacterias resistentes, tanto dependientes de las características individuales y las decisiones clínicas como las relacionadas con las condiciones económicas, las políticas sociales y la cultura de la población. (19,21,26)

El principal factor de riesgo es el uso de agentes antibióticos, el cual se ha incrementado 40% entre el 2000 y el 2010, no solo en el ámbito médico donde se ha observado que el 50% de los antimicrobianos suministrados son innecesarios puesto que se utilizan para infecciones que usualmente se autolimita, cuando no hay certeza diagnóstica o cuando no se conoce el perfil de resistencia local. Sino también en la población en general, puesto que en países en desarrollo hay mayor acceso a estos fármacos sin necesidad de prescripción, lo que constituye un problema aun mayor cuando circulan fármacos de dudosa calidad que son elaborados para ajustarse a las capacidades económicas de los diferentes individuos que los buscan(26,27).

Además, se ha observado el uso indiscriminado de antibióticos en agricultura y ganadería (se utilizan dosis subterapéuticas con el fin de aumentar su crecimiento), aumentando así las poblaciones de bacterias multiresistentes que ya han sido identificadas en diversos productos cárnicos y vegetales, lo cual contrasta con el hallazgo de máxima proporción de cepas susceptibles en hábitats aislados como el ártico. (19,21,26-29)

Por otra parte, las diversas condiciones individuales que pueden influir en que un paciente desarrolle infecciones por gérmenes multiresistentes tienen particular importancia en el ámbito hospitalario, ya que se ha encontrado que la presencia de una enfermedad crónica, la estancia hospitalaria mayor o igual a 6 días y la estancia en UCI de cualquier duración tenían un incremento significativo en el riesgo de que los individuos fueran afectados por este tipo de microorganismos (30).

Considerando lo anterior, dadas las múltiples factores que influyen en la prevalencia de bacterias resistentes, es de esperarse que haya bastante variabilidad entre las diferentes regiones, por lo que en el 2014 la OMS publicó un reporte global en el que se describían los hallazgos recolectados en aproximadamente el 40% de diferentes áreas geográficas y en el cual se describía gran variabilidad de resistencia de los microorganismos más comunes incluso dentro de una misma región (31,32).

De esta manera se encontró que el patógeno más común en infecciones de tracto urinario ***Escherichia coli***, el cual también se asocia a patologías polimicrobianas intraabdominales, cutáneas y de tejidos blandos así como en meningitis neonatal e Infecciones transmitidas por alimentos, presenta una resistencia a las cefalosporinas de tercera generación que oscila desde 0-68% en América hasta un 0-87% en África, donde también se encuentra una resistencia a las fluoroquinolonas de 0-98%; en contraste con 0-48% de resistencia a estos fármacos en Europa; cabiendo destacar que cuando este microorganismo no es susceptible a estos fármacos, la mortalidad por cualquier causa en los infectados se duplica (31,32-34).

***Klebsiella pneumoniae*** por su parte, común en infecciones de tracto respiratorio, urinario, causante de elevada mortalidad en pacientes críticos y vulnerables como patógeno nosocomial, fue reportado con una resistencia a cefalosporinas de tercera generación oscilante entre 2-82% en Europa y 4-71% en América, lo cual se ha asociado con aumento de mortalidad por cualquier causa. Igualmente se observó resistencia a carbapenémicos que alcanzaba hasta el 68% en algunas regiones europeas, aunque era también frecuente encontrar inexistencia de la misma en otras áreas geográficas (32-34).

En cuanto a cocos gram positivos, por parte de ***Staphylococcus aureus*** importante microorganismo por ser causante frecuente de Infecciones en tejidos blandos, hueso, piel y torrente sanguíneo se reportaron resistencias a meticilina del 0-100 en África, 2.4-90 en América y 0.3-80 en Europa, lo cual implica aumento de mortalidad por cualquier causa, mortalidad en UCI, choque séptico y en estadía post infección. Además, ***Streptococcus pneumoniae*** el principal causante de neumonía adquirida en la comunidad y meningitis, que también es considerado principal causa de

muerte en menores de 5 años fue asociado a una resistencia a penicilina que variaba desde 0-53 % en América, hasta 1-100% en África (31,33,34).

En Colombia se han generado reportes como el expedido en el 2013 por GREBO, que obtuvo información de 27 instituciones de Bogotá y 11 fuera de Bogotá (3 Manizales, 1 Villavicencio, 1 Ibagué, 1 Tunja, 1 Neiva, 2 Cundinamarca y 2 Valledupar). En los aislamientos de *E. coli* unidades de cuidados intensivos se encontró que el 16.3% producían betalactamasas de espectro extendido (BLEE), al igual que el 25.1% de las *K. pneumoniae*. Y en cuanto a aislamientos de *S aureus* se encontró una resistencia a la oxacilina del 23.4% (35). O el del 2017 realizado por el grupo GERMEN que reporta los hallazgos en las instituciones del departamento de Antioquia y en donde se observó producción de BLEE en el 17.9% de las *E. coli* de cuidados intensivos y del 20.4% en *klebsiella*. Lo cual es compatible con los resultados del reporte antes mencionado, cabiendo mencionar que grandes áreas del país no se conocen datos de resistencia antimicrobiana (36).

Con esta información, se alertó a la comunidad internacional acerca de la magnitud del problema y se recalcó la importancia del desarrollo y establecimiento de estrategias para prevenir la aparición de gérmenes resistentes y la disminución de los mismos tanto en ámbitos hospitalarios como comunitarios. Es por esto, que se han descrito diferentes metodologías para enfrentar esta problemática, haciendo particular énfasis en la importancia de medidas globales ya que con el advenimiento de viajes internacionales y la progresiva apertura de las fronteras ninguna región está aislada y su descuido puede repercutir en la salud pública de las demás.

El primer paso antes de iniciar cualquier programa es identificar el problema y determinar su impacto en cada región de manera precisa, ya que aún faltan estudios epidemiológicos que permitan no solo conocer las características microbiológicas a nivel local si no también entender la relación entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencia, lo cual permitiría diseñar guías de manejo antibacteriano para optimizar el uso de la terapia empírica y así impactar directamente en la aparición de nuevas poblaciones resistentes.

Por otra parte, es de particular importancia la prevención de la transmisión de este tipo de infecciones utilizando medidas de higiene como el lavado de manos y la adecuada disposición de desechos hospitalarios; así como medidas de aislamiento y precauciones de barrera; ya que esto no solo disminuye los costos que puedan asociarse a futuras infecciones si no también la probabilidad de que los microorganismos entren en contacto con otros posibles factores que favorezcan la adquisición de aun mayor resistencia.

Además, las poblaciones pueden ser sometidas a campañas de educación para que tomen conciencia del impacto del uso indiscriminado de antibióticos tanto a nivel

individual como social y por otra parte las naciones deben utilizar mayor reglamentación para evitar la libre adquisición de antibióticos y vigilancia en los laboratorios no reglamentados que puedan estar suministrando fármacos de mala calidad a la población. Finalmente, la sociedad académica y las compañías farmacéuticas deben continuar el desarrollo de métodos alternativos y/o adyuvantes al tratamiento antibiótico como el uso de anticuerpos, bacteriófagos o probióticos; así como medidas que prevengan las infecciones como el desarrollo de vacunas (20,26-28).

## **GENERALIDADES DEL DIAGNOSTICO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**

Cuando se evalúa la susceptibilidad de un microorganismo a un determinado antibiótico se utilizan en primer lugar un punto de corte microbiológico, el cual se determina al comparar la concentración mínima inhibitoria (**CMI**) de una cepa considerada como susceptible ante una con mecanismos de resistencia conocidos; con esto se clasifica los microorganismos como susceptibles o resistentes aunque en algunos fármacos como las polimixinas o los de reciente producción no es posible lograr esta distribución bimodal. Por otra parte, también se encuentra el punto de corte clínico en el cual mediante ensayos clínicos se compara la **CMI** de las cepas que tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento con determinado fármaco contra las que se han asociado a falla clínica. Finalmente, existe el punto de corte de farmacocinética y farmacodinamia que extrapola matemáticamente los hallazgos encontrados en animales a los humanos en quienes finalmente se utilizar el fármaco (21,31).

Las tres organizaciones que se encargan actualmente de establecer las referencias para el diagnóstico de susceptibilidad o resistencia de un microorganismo son la FDA, la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y la EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Las cuales pese a no tener un consenso general acerca de los valores reportados de sensibilidad y resistencia, usualmente utilizan los tres puntos de corte descritos para ello (37,38).

La resistencia antimicrobiana se puede detectar utilizando técnicas que muestran características fenotípicas o genéticas. El estándar de oro actualmente es la determinación de la **CMI** y esto se puede lograr por técnicas de microdilución, las cuales se utilizan actualmente en aproximadamente el 80% de los laboratorios en EEUU y entre las cuales se encuentran métodos automatizados que combinan la identificación del organismo y las pruebas de susceptibilidad en un mismo sistema. Sin embargo, el problema de este último método es que la actualización de su software de referencia es más lenta que el desarrollo de resistencia por los microorganismos debido a que se requieren procesos complejos de validación y es por esto que constituyen métodos menos precisos que otros como la difusión de disco que se utiliza en alrededor del 15% de los laboratorios y consta de la aplicación

de un disco con antibiótico en un agar con siembra de bacterias durante un periodo de incubación de 16-24 horas para posterior medición de las zonas de inhibición creadas, las cuales tienen una elevada relación con valores de **CMI** previamente establecidas. Por otra parte, cabe destacar el E test, que con un procedimiento similar al de difusión de disco, utiliza una tira con un gradiente de antibiótico para determinar la **CMI** en el punto donde la elipse de inhibición se cruza con la tira; y ha presentado utilidad en organismos fastidiosos o que no tiene puntos de corte en la difusión de disco (21,37-39).

## **GENÉTICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**

Para que tenga lugar la evolución microbiana es esencial la variabilidad genética. El vigor de un microorganismo depende de su capacidad para adaptarse a las condiciones cambiantes del medio ambiente. Los antimicrobianos ejercen presiones selectivas potentes sobre las poblaciones bacterianas, favoreciendo a los microorganismos que son capaces de resistir la variabilidad genética por diversos mecanismos. Las mutaciones puntuales pueden producirse en un par de bases de nucleótidos y se denominan cambio microevolutivo. Estas mutaciones pueden alterar la especificidad del sustrato enzimático o el lugar diana de un antimicrobiano, interfiriendo con su actividad. Las mutaciones puntuales en lugares decisivos de los «viejos» genes de las  $\beta$ -lactamasas (es decir, los genes para Temoneria-1 [TEM-1], variante sulfhidrilo-I [SHV-1]) son responsables principalmente de la notable variedad de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) reconocidas recientemente

Un segundo nivel de variabilidad genómica en las bacterias se conoce como cambio macroevolutivo y da lugar a reordenamientos de extensos segmentos de ADN como acontecimiento individual. Dichos reordenamientos pueden incluir inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones o transposiciones de secuencias extensas de ADN desde un lugar de un cromosoma o plásmido bacteriano a otro. Estos reordenamientos a gran escala de segmentos enteros del genoma bacteriano con frecuencia son generados por elementos genéticos especializados llamados integrones y transposones o secuencias de inserción, que tienen la capacidad de insertar, reordenar y moverse independientemente del resto del genoma bacteriano.

Un tercer nivel de variabilidad genética en las bacterias se crea por la adquisición de largos segmentos de ADN extraño presente en plásmidos, bacteriófagos, secuencias de ADN desnudo o elementos genéticos transmisibles especializados, que se denominan elementos de integración y conjugación de otras bacterias. Estos acontecimientos se denominan transferencia lateral u horizontal de genes y se sabe que son frecuentes, sobre todo en las bacterias con competencia natural que pueden captar el ADN exógeno del entorno. La herencia de ADN extraño contribuye aún más a la variabilidad genética del microorganismo y su capacidad para responder a las presiones de selección impuestas por los antimicrobianos. Estos mecanismos dotan a las bacterias de una capacidad en apariencia ilimitada para desarrollar resistencia a cualquier antimicrobiano. (41)

### **Resistencia intrínseca**

Puede ser causado por propiedades inherentes de microorganismos, tales como membranas celulares, que los hacen resistentes (por ejemplo, especies gram-negativas a vancomicina), está mediada por la mutación de los genes cromosómicos, incluyen variación en el sitio diana antimicrobiano cambios en genes reguladores o secuencias promotoras (p. ej., aumento de la bomba de flujo o inactivación de la expresión enzimática, disminución en la expresión de porina) y mutaciones indirectas que afectan la tasa de mutación del organismo. La inducción de una mayor tasa de mutación (es decir, un fenotipo mutador) puede ser beneficioso para el organismo, particularmente cuando el organismo está bajo presión selectiva, como el estrés ambiental o antibiótico. (21)

### **Resistencia adquirida**

La resistencia adquirida se produce mediante la transferencia horizontal de genes de resistencia entre organismos mediante conjugación, transformación o transducción dependiente de fagos; en algunos casos, estos genes se convierten en una parte estable del cromosoma receptor.

Los 2 tipos de elementos genéticos móviles son aquellos que se mueven entre las células y aquellos que se mueven intracelulares. Sin embargo, los elementos que se mueven solo intracelularmente (por ejemplo, transposones de resistencia de los casetes génicos, integrones) pueden "engancharse" a los elementos móviles intercelulares tales como plásmidos y transposones conjugativos. Los plásmidos consisten en ADN circular, extracromosómico de doble cadena que se autorreplica. Una bacteria puede contener múltiples plásmidos compatibles o copias múltiples del mismo plásmido. Los genes de resistencia basados en plásmidos se pueden propagar por diseminación clonal del organismo o por transferencia horizontal mediante conjugación. Existen transposones conjugativos que se mueven directamente de una bacteria a otra y se ha encontrado que mediante la transferencia de resistencia en bacterias gram positivas. Entre los transposones conjugativos mejor estudiados están Tn916 en *Enterococcus faecalis* que codifica resistencia a tetraciclina y Tn1549 en enterococos que codifican resistencia a vancomicina. Los transposones no conjugativos (p. Ej., Transposones de resistencia) generalmente se transfieren de célula a célula a través de plásmidos e incluyen Tn1546 implicado en la transferencia de la resistencia a la vancomicina de *Enterococcus* a *S. aureus*.

Los integrones incluyen una integrasa, casetes de genes móviles y un sitio de integración para los casetes génicos para permitir la recombinación específica del sitio en plásmidos o el cromosoma bacteriano. Los propios integrones no son móviles, pero facilitan la captura de casetes de genes de resistencia, que posteriormente se insertan en el cromosoma. Los integrones que codifican determinantes de resistencia antimicrobiana se han encontrado en ciertos



organismos enterobacteriáceos, así como en especies de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*, y están asociados con la resistencia a los betalactámicos (incluidos los BLEE), aminoglucósidos, cloranfenicol, trimetoprim y desinfectantes (21)

### **Presión selectiva**

La presión selectiva de los antibióticos por uso masivo en los últimos 70 años ha contribuido a la diversificación genética de los genes de resistencia, como puede verse en el número actual de betalactamasas TEM, al menos 187 descritas, cuando en 1982, antes de introducirse en la clínica las cefalosporinas de tercera generación, solo se conocían TEM-1 y TEM-2.1

Los antibióticos no solo matan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, también influyen directamente en los mecanismos de variación genética, Promueven intercambios de genes entre bacterias incrementando e induciendo la transferencia de genes de resistencia o desreprimiendo la expresión de genes necesarios para la transferencia. Concentraciones subinhibitorias de antibióticos pueden facilitar el proceso de resistencia a antibióticos, por ejemplo, favoreciendo la transferencia y recombinación genética. En respuesta al estrés producido por antibióticos como las fluoroquinolonas o los aminoglucósidos, el neumococo aumenta su capacidad natural de transformación, que incluye captación de genes de resistencia a antibióticos.

La aparición o introducción de bacterias resistentes en hábitats de gran consumo de antibióticos por persona, y al mismo tiempo con elevada densidad de población vulnerable, como hospitales en general, UCI de hospitales o incluso residencias de ancianos, donde además pueden darse otras condiciones (estado de los pacientes, higiene) hace que potencialmente puedan extenderse con facilidad causando incluso brotes.

Si la presión selectiva es la causa más importante de la extensión de la resistencia, sería deseable que fuese la menor posible, y esto se consigue con un menor y más adecuado uso de los antibióticos. El uso de antibióticos en humanos es frecuentemente excesivo e inadecuado. El uso inapropiado de antibióticos es uno de los factores que contribuye al problema de la resistencia; el adecuado también, pero el primero es potencialmente mejorable (42)

## **MECANISMOS DE RESISTENCIA EN GÉRMENES GRAM POSITIVOS**

El problema de la resistencia a los antibióticos en general, y en concreto en las especies de bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae*, constituye una grave amenaza para la salud pública. Estos microorganismos presentan múltiples mecanismos de resistencia frente a los agentes utilizados, hoy en día, en la práctica clínica. Un elevado porcentaje de aislados clínicos de *S. aureus* son en la actualidad

resistentes a la penicilina (> 90%) por la acción de betalactamasas codificadas por el gen *blaZ*, de las cuales existen 4 variantes (A, B, C y D).

La resistencia a meticilina en *S. aureus* (cepas de SARM [*S. aureus* resistente a meticilina]) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP-2a), que presenta baja afinidad por los antibióticos betalactámicos y está codificada por el gen *mecA*, integrado en el *cassete* cromosómico SCC*mec*. Estas cepas son resistentes a prácticamente todos los betalactámicos, con la excepción de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole). Las cepas de SARM se identificaron primeramente en ambientes hospitalarios, pero posteriormente se empezaron a detectar también en ambientes comunitarios, en personas sin factores de riesgo típicos asociados a la infección por este microorganismo.

En 2005 se describió un nuevo tipo de cepas de SARM asociadas a ganado (SARM-AG), pertenecientes a la variante genética CC398. Estas cepas de SARM CC398 se han detectado en diferentes animales de producción (especialmente en el cerdo) y también en personas en contacto con estos, tanto colonizando como causando infección.

En los últimos años se han detectado cepas de SARM que presentan resistencia a la ceftarolina (concentraciones mínimas inhibitorias [CMI] > 1 µg/ml), que se ha asociado con cambios aminoacídicos en la proteína PBP-2a. Determinadas sustituciones en el dominio de unión alostérico de la PBP-2a (N146K, E150K y E239K) se han relacionado con CMI a ceftarolina en el rango 2-4 µg/ml.

En el caso de Enterococos los mecanismos de resistencia a los betalactámicos consisten en la hiperproducción de PBP (como la PBP-4 en *E. faecalis* o la PBP-5 en *E. faecium*) o en mutaciones que con llevan cambios aminoacídicos en su sitio activo, siendo el más común las modificaciones en la PBP-5. Los cambios en la PBP-5 se detectan mayoritariamente en cepas de *E. faecium* y confieren un alto nivel de resistencia a ampicilina.

Referente a *S. pneumoniae* las principales PBP implicadas en la resistencia a los betalactámicos en este microorganismo son las PBP-1a, 2b y 2x. Las alteraciones en las PBP-2b y 2x confieren resistencia de bajo nivel a la penicilina. Los cambios en la PBP-1<sup>a</sup> confieren resistencia de alto nivel a la penicilina en aquellos aislamientos que tienen alterada la PBP-2x o ambas (PBP 2b y PBP 2x).

Se han descrito cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina denominadas en inglés VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) y con alto nivel de resistencia a la vancomicina (VRSA, *vancomycin resistant S. aureus*). Estas últimas se deben a la adquisición del transposón Tn1546 de enterococos, en el cual se localiza el gen *vanA*. Hasta el momento sigue siendo muy poco frecuente encontrar este tipo de cepas, aunque ya han aparecido en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia. El gen *vanA* se ha identificado en cepas de *S. aureus* de las líneas genéticas CC5, CC8 y CC301415. En cuanto a las cepas VISA, los

mecanismos de resistencia causantes de este fenotipo de resistencia están menos definidos. Se ha evidenciado que cepas con resistencia intermedia a la vancomicina pueden surgir durante el tratamiento del paciente con este antibiótico. Posibles mecanismos que se han sugerido para explicar este hecho son mutaciones en determinantes que controlan la biosíntesis de la pared celular y/o mutaciones en el gen ribosomal *rpoB*. Hasta ahora, se han ido identificando cepas VISA de las líneas genéticas multirresistentes más prevalentes.

La resistencia a vancomicina en enterococos se debe a la síntesis de precursores de la pared celular modificados (codificados por genes *van*) con baja afinidad por los glicopéptidos. Se han descrito diversos genes, algunos con carácter intrínseco (*vanC*), y otros con carácter adquirido (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *van*) (43)

En el caso de la especie *E. faecium*, se ha observado la diseminación global de la resistencia a vancomicina gracias a un clon mayoritario: el CC1741. Entre los distintos fenotipos de resistencia conferidos por estos genes, 2 de ellos destacan debido a su relevancia clínica. Se trata de los codificados por los genes *vanA* y *vanB*, los cuales se han descrito principalmente en las especies *E. faecalis* y *E. faecium* y con frecuencia se localizan en plásmidos y transposones que favorecen su diseminación. El primero de ellos se asocia con resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina y se localiza en el transposón Tn1546. Este gen *vanA* es el responsable de la mayoría de casos de infecciones en humanos causadas por enterococos resistentes a la vancomicina en todo el mundo y principalmente se identifica en cepas de *E. faecium*. En cuanto al gen *vanB*, confiere solo resistencia a vancomicina y se localiza normalmente en transposones conjugativos como Tn1549 o Tn5382.

Hasta el momento no se ha detectado resistencia a la vancomicina en cepas de *S. pneumoniae*; lo que sí se ha detectado son cepas que presentan tolerancia a este antibiótico. Esta tolerancia se ha asociado a fallos terapéuticos y se considera precursora de un posible fenotipo de resistencia. Se ha sugerido que el mecanismo de tolerancia estaría relacionado con la pérdida de actividad de una de las enzimas involucradas en la regulación de la autólisis bacteriana, requiriéndose la presencia de un polisacárido capsular mutador (21)

En cuanto a los lipoglucopeptidos (dalbavancina, telavancina y oritavancina) poseen una excelente actividad frente a SARM y frente a *S. aureus* resistentes a otros antibióticos, incluidos aislados multirresistentes.

Se han descrito cepas de *S. aureus* resistente a daptomicina, aún poco frecuente, y se ha sugerido como posibles mecanismos de resistencia cambios en la membrana y en la pared celular.

La resistencia a fluoroquinolonas se observa de manera muy frecuente en cepas de SARM clínicas. Se produce, o por mutaciones en las subunidades GrIA y GrIB (ADN topoisomerasa IV) y GyrA y GyrB (ADN-girasa), o bien por alteración en la entrada

del antibiótico mediante mutaciones en el promotor o en el sistema de regulación de NorA que dan lugar a su sobreexpresión. La sobreexpresión de NorA se asocia además con resistencia a biocidas y en concreto con resistencia a sales de amonio cuaternario ampliamente utilizadas<sup>29</sup>. Por norma general, las mutaciones responsables de la resistencia en *S. aureus* suelen producirse primero en la proteína GrlA (la más común S80F) y posteriormente en GyrA (normalmente S84L) (43).

### **Diagnóstico de Resistencia a la meticilina y a la oxacilina**

Debido a la claridad en la zona de inhibición al utilizar discos de cefoxitina comparada con la zona de los discos de oxacilina, este método es preferido para la prueba de susceptibilidad rutinaria; aunque también se pueden utilizar otros métodos como incubación en agar con 6 µg/mL de oxacilina, la aglutinación con latex o la reacción en cadena de la polimerasa para detectar el gen *mecA*, siendo esta última el estándar de oro.

**Resistencia a la vancomicina:** Las técnicas de microdilución y el E test son útiles para detectar *Staphylococcus aureus* con resistencia o sensibilidad intermedia a la vancomicina (VRSA-VISA), en contraste con la difusión de disco que no permite diferenciar entre resistencia de alto y bajo nivel.

### **Diagnóstico de resistencia inducible a la clindamicina**

En una prueba de difusión de disco, los microorganismos MLS<sub>B</sub>-I se reportan como resistentes a eritromicina y aparentan sensibilidad a la clindamicina, pero debido a que los reportes de casos indican falla en el tratamiento con clindamicina en infecciones por este tipo de microorganismos, se utiliza la capacidad que tiene la eritromicina de inducir resistencia a la clindamicina para realizar la denominada prueba D en la que se ubican los discos de antibióticos a una distancia de 12 mm para estreptococos y de 15-26mm para estafilococos, siendo positiva cuando la zona de inhibición de la clindamicina se disminuye en las cercanías al disco de eritromicina. (21,37,38).

## **MECANISMOS DE RESISTENCIA EN GÉRMEENES GRAM NEGATIVOS**

Característicamente la resistencia a los compuestos betalactámicos y aminoglucósidos es explicada fundamentalmente por mecanismos enzimáticos que facilitan la degradación de estos antibióticos, denominados beta-lactamasas y enzimas modificantes, respectivamente (44).

### **Betalactamasas**

Constituyen un amplio grupo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar uno o más compuestos betalactámicos. De este grupo de enzimas, las que tienen mayor importancia en el ámbito clínico son las betalactamasas de espectro extendido (BLEES), las betalactamasas de tipo AmpC y las carbapenemasas (44).

Las betalactamasas<sup>5</sup> pueden clasificarse según su estructura de aminoácidos en cuatro clases moleculares, A a D como sugirió por primera vez Ambler. Por otra parte, el sistema de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros divide las enzimas en varios grupos funcionales de acuerdo con el perfil de su sustrato y sensibilidad a los inhibidores de la betalactamasa, como el ácido clavulánico. Las betalactamasas de clase A, C y D hidrolizan el anillo betalactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo betalactamasas que usan zinc (Zn<sup>2+</sup>) para romper el enlace amida (41).

BLEES portan en general las enzimas denominadas TEM1, TEM2 o SHV1. TEM (derivadas de Temoneira, nombre de la primera paciente detectada), más de 200 subtipos. Más del 90% de las resistencias a ampicilina en *E. coli* son por TEM-1; las SHV, tienen más de 170 representantes siendo el tipo SHV-1 la enzima cromosómica presente en *K. pneumoniae*, que es responsable de la resistencia intrínseca a ampicilina (todas las *K. pneumoniae* deben ser reportadas como resistentes a ampicilina); las CTX-M, por su especial actividad contra la cefotaxima y ceftriaxona, con más de 139 subtipos, no se relacionan evolutivamente con las familias SHV y TEM; se considera que han sido adquiridas por plásmidos a partir de las enzimas cromosómicas AmpC de especies de *Kluyvum*, bacilos gramnegativos ambientales de bajo potencial patógeno . 13 y las OXA con más de 310 subtipos derivan de plásmidos e hidrolizan la oxacilina y sus derivados eficazmente y apenas son inhibidas por el ácido clavulánico y que según la actividad pueden ser consideradas como BLEE o carbapenemasas (45).

Las beta-lactamasas del grupo A se asocian típicamente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* y *Neisseria gonorrhoeae* y generalmente sus genes residen en plásmidos (excepto en *K. pneumoniae*). El incremento en el espectro sobre los compuestos beta-lactámicos no ocurre en este caso por razones estequiométricas (mayor cantidad de enzima), sino que, por mutaciones adicionales sobre el sitio activo de la enzima, que mejoran la actividad de la enzima y no su cantidad. Al menos dos grandes líneas evolutivas o filogenéticas de estas enzimas se han descrito y ellas corresponden a las enzimas de los grupos TEM y SHV.

Las betalactamasas del grupo C son normalmente inducibles por diferentes betalactámicos (ampicilina, amoxicilina y algunas cefalosporinas) lo que permite la aparición de resistencia hacia estos compuestos. La exposición de la cepa con el antimicrobiano en el medio permite sintetizar la enzima y expresar resistencia a pesar de que la cepa aparece inicialmente susceptible a estos compuestos, favoreciendo el fracaso de la terapia. Mutaciones en genes regulatorios de esta enzima permiten una desrepresión y la síntesis en ausencia de inducción (típicamente en hospitales) con la aparición de cepas hiperproductoras en las especies portadoras de estas enzimas Las especies característicamente asociadas a este patrón corresponden a *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter freundii* y *Serratia sp* (44-45).

**Diagnóstico de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE):** actualmente se ha disminuido los puntos de corte para las cefalosporinas debido a un incremento marcado de este tipo de resistencia en las enterobacterias, y esto ha llevado a que algunos sistemas de microdilución no puedan detectarlos, lo cual hace necesario el uso de métodos confirmatorios como el uso de discos que contengan ácido clavulánico con ceftazidima o cefotaxima y se interpreta como positivo para **BLEE** cuando la diferencia en el halo de inhibición entre el disco con clavulanato y el que tiene la cefalosporina sola es mayor o igual a 5mm (37,38,40).

### **Betalactamasas Amp C**

Son varios los mecanismos de adquisición:

**1. Cromosomal;** es decir que constitutivamente la poseen así no la expresen en el antibiograma. Se les ha reconocido a los gémenes que la poseen con la sigla SPACE o AMPCES, así: *Aeromonas*, *Acinetobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *P. aeruginosa*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia* (45).

**2. Inducibles:** su expresión requiere la exposición al agente antimicrobiano por un complejo mecanismo de represión cromosomal. Es inducible por medio de un mecanismo de retroalimentación que involucra la presencia de concentraciones de pequeños péptidos degradados de la pared bacteriana; al exponerse la bacteria a la acción de un betalactámico, se acumulan estos fragmentos peptídicos derivados de la pared, los cuales alteran la conformación de la molécula AmpR (represor del AmpC) y lo convierten de represor, en inductor de la producción de AmpC. En algunas ocasiones, la mutación de una amidasa (AmpD), encargada de la modificación de los productos derivados de la pared, no realiza esta función, lo cual con lleva también acumulación excesiva de productos de degradación de la pared y conduce a un estado de activación permanente del AmpR, lo cual produce hiperproducción permanente de AmpC.

Cualquier antibiótico betalactámico que rompe la pared bacteriana puede activar este mecanismo; sin embargo, si el antibiótico es estable a la enzima, como lo son los carbapenémicos y en algún grado cefepime, aunque la bacteria reprima, no será capaz de hidrolizarlos y por tanto morirá por el efecto del antibiótico; esto hace una diferencia frente a los demás betalactámicos que pueden ser hidrolizados con la hiperproducción de esta enzima y la bacteria puede sobrevivir llevando a fallas terapéuticas. Si la Enterobacteria cierra porina (evento que ocurre rara vez en estas bacterias), será capaz de resistir a todos los antibióticos betalactámicos (45).

La producción de betalactamasa de tipo AmpC regresa a unos niveles bajos tras la interrupción de la exposición al antibiótico, a menos que se produzcan mutaciones espontáneas en el locus AmpD del gen, que da lugar a una hiperproducción permanente (desrepresión) en estas especies.

## **Carbapenemasas**

La resistencia a carbapenems se da por cuatro mecanismos: inactivación enzimática, alteraciones de permeabilidad (perdida de porinas), bombas de expulsión de antibióticos e hiperproducción de AmpC con pérdida concomitante de porinas)

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de betalactamasas con un espectro mayor al de otras enzimas hidrolizantes de betalactámicos. Aunque se les llame carbapenemasas, su acción se extiende a todos los betalactámicos hidrolizables y son resistentes a todos inhibidores de betalactamasas comercialmente disponibles)

Carbapenemasas de metaloenzimas, que son enzimas dependientes de Zinc, pertenecen al grupo B de AMBLER, o 3 de Bush. Pueden ser transmitidas por plásmidos (subgrupo B1), conocidos como VIM, IMP, SPM, GIM, SIM, NDM, AIM o a nivel cromosomal (subgrupo B2- B3)

Los gérmenes que comúnmente presentan esta resistencia son: *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y Enterobacterias productoras de VIM, IMP, y NDM.

Las Carbapenemasas de serina son de dos clases: Clase A o 2f: a su vez son de transmisión cromosomal, por ejemplo: SME 1-2-3, NMC-A y IMI-1, Y las adquiridas por plásmidos, por ejemplo: KPC 1-1-15 GES 2 e IMI-2.

Las KPC, son las carbapenemasas más diseminadas en Colombia y también las más prevalentes en el mundo entero; se encuentran en Enterobacteriaceas (todas, aunque sigue predominando la *K. pneumoniae* como portadora) y en no-fermentadores (como *Pseudomonas aeruginosa* y *putida*, y *Acinetobacter*). Su mecanismo de transmisión es principalmente plasmídico o por transposones, de los cuales, el principal es el Tn 4401 (altamente diseminado en el mundo) (45)

**Diagnóstico de resistencia a Carbapenémicos:** Según la CLSI cuando se encuentra una mic  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  para ertapenem, imipenem o meropenem existe producción de carbapenemasas por lo que disminuyo sus puntos de corte a  $\leq 1\mu\text{g}/\text{mL}$  en el 2017. Cuando los laboratorios no han adoptado estos últimos lineamientos, se utilizan el test de Hodge modificado y/o el Carba NP con el fin de verificar la presencia de estas enzimas en microorganismos con mic  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . El primero trata de la colocación de discos de ertapenem, y meropenem en un cultivo de bacterias susceptibles y la siembra lineal de la muestra con susceptibilidad disminuida desde el disco hacia la periferia, siendo positivo cuando el organismo analizado ocasiona crecimiento potenciado de la cepa de control. Por su parte el Carba Np consta de la inoculación del organismo bajo sospecha en un buffer a base de rojo fenol con imipenem que en presencia de carbapenemasas cambia de color a naranja o amarillo (21,23,37-39).

## **OTROS MECANISMOS DE RESISTENCIA FRECUENTES EN GÉRMENES HABITUALES**

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos por múltiples mecanismos que pueden actuar concurrentemente como son:

### **Disminución de la permeabilidad de la membrana**

Por pérdida de porinas específicas que pueden determinar la mayor resistencia a los antibióticos Betalactámicos. La resistencia a los aminoglucósidos y a los carbapenems que aparecen durante el tratamiento se ha asociado con la falta de producción de proteínas de la membrana externa. Por ejemplo, la aparición de resistencia a Imipenem durante el tratamiento, observada en hasta el 25% de infecciones por *P. aeruginosa*, se ha atribuido a la pérdida mutacional de su proteína OprD (también conocida como porina D2)113116. La resistencia al Acido Nalidíxico y a otras quinolonas se ha asociado con alteraciones de las proteínas de la membrana externa en *Serratia marcescens*117 y *P. Aeruginosa* (41)

### **Promoción de la eliminación de antibióticos**

La expulsión activa de antimicrobianos se reconoce cada vez más como un mecanismo habitual de resistencia en muchos patógenos relevantes desde un punto de vista clínico. Algunas cepas de *E. coli*, especies de *Shigella* y otros microorganismos entéricos expresan un sistema transportador de membrana que da lugar a multiresistencia por la expulsión del antimicrobiano. El principal mecanismo de resistencia a las tetraciclinas detectado en microorganismos gramnegativos entéricos es la disminución de la acumulación de tetraciclina. Esta disminución de la captación es un proceso dependiente de la energía que se relaciona con la generación de una proteína de la membrana interna producida por determinantes de la resistencia a tetraciclina (designados como Tet) o genes de resistencia para los derivados de la oxitetraciclina (Otr).

En algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, un mecanismo de expulsión activa provoca resistencia a los macrólidos, estreptograminas y azálidos. Este mecanismo está mediado por los genes *mef* (que significa expulsión de macrólidos) en los estreptococos y genes *msr* (que significa resistencia a macrólidos y estreptograminas) en estafilococos. Este mecanismo de resistencia es prevalente en las infecciones adquiridas en la comunidad y la diseminación de estos genes de resistencia entre importantes patógenos bacterianos constituye una amenaza importante para la utilidad de los antibióticos macrólidos (41)

### **Alteración de los lugares diana ribosómicos**

La resistencia a una amplia variedad de antimicrobianos, incluidas las tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y aminoglucósidos, puede ser



consecuencia de la alteración de los lugares de unión ribosómicos. La falta de unión del antibiótico a su lugar diana en el ribosoma afecta a su capacidad para inhibir la síntesis proteica y el crecimiento celular.

Para los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, es el mecanismo principal de multirresistencia entre microorganismos Gram positivos aeróbicos y anaeróbicos. La resistencia está mediada por los productos del Gen *erm* (mediación ribosómica de eritromicina), por diversas enzimas metilasa (MLSB-determinante) que dimetilan los residuos de adenina en el ARN 23S ribosómico (ARNr) de la subunidad 50S del ribosoma procariótico, alterando así la unión de MLS al ribosoma. Se ha descrito en muchas especies, incluidos *S. aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *B. fragilis* y *Clostridium perfringens*. La resistencia MLS puede ser constitutiva o inducible por otros macrólidos más antiguos o los azálidos más nuevos.

La resistencia a aminoglucósidos también está mediada a nivel ribosómico. En las enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentativas, la metilación de ARNr 16S (el lugar en el que los aminoglucósidos se unen e inhiben la síntesis proteica) por enzimas habitualmente vehiculizadas por plásmidos está mediada por al menos siete genes distintos (*armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtE* y *npmA*). En la actualidad se reconoce como el mecanismo más importante de resistencia a todos los aminoglucósidos parenterales que parece propagarse a nivel mundial (41).

### **Protección de los sitios diana**

En el caso de Fluoroquinolonas El gen de resistencia antimicrobiana mediada por plásmidos, reconocido recientemente, que media la resistencia a quinolonas parece actuar como un sistema de protección del sitio diana. El mecanismo de resistencia parece proteger el ADN girasa frente a la unión a las quinolonas, lo que permite que la bacteria resista sus efectos inhibidores (41).

### **Diagnóstico de resistencia de alto nivel a aminoglucósidos**

Los enterococos usualmente presentan resistencia de bajo nivel a estos antibióticos, pero cuando adquieren mecanismos más potentes, pierden la susceptibilidad que habitualmente hay en la sinergia existente entre los  $\beta$ -lactámicos y los aminoglucósidos. Los métodos utilizados usualmente son la difusión con discos de altas concentraciones (gentamicina 500 $\mu$ g/mL, estreptomina 2mg/mL), y los métodos moleculares en los cuales se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de ADN, pero estos se han reservado principalmente para investigación. (41)

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. TIPO DE ESTUDIO**

Descriptivo transversal

#### **Temporalidad**

Se realizará un análisis retrospectivo de los aislamientos microbiológicos en pacientes adultos con procesos infecciosos del Hospital Universitario San José de junio de 2016 a diciembre de 2019, de acuerdo a la base de datos del comité de infecciones del Hospital Universitario San José.

### **6.2. POBLACIÓN**

Aislamientos microbiológicos de pacientes adultos hospitalizados por un proceso infeccioso adquirido en la comunidad o asociado a la atención en salud en el periodo comprendido entre junio de 2016 a diciembre de 2019.

### **6.3. MUESTRA**

Se incluirán en la muestra todos los aislamientos microbiológicos de pacientes adultos hospitalizados por un proceso infeccioso adquirido en la comunidad o asociado a la atención en salud en el periodo comprendido entre junio de 2016 a diciembre de 2019.

#### **Tipo de muestra**

No probabilístico, por conveniencia

Teniendo en cuenta que se incluirán en la muestra toda la población, no se realizó cálculo de tamaño muestral ni proceso específico para selección de la muestra.

### **6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Aislamientos microbiológicos obtenidos de pacientes mayores de 18 años.
- Aislamientos microbiológicos obtenidos de pacientes admitidos u hospitalizados con diagnóstico de proceso infeccioso entre junio de 2016 a diciembre de 2019, con aislamiento microbiológico de muestra confiable.

### **6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Aislamientos obtenidos de secreción de heridas y demás sitios no estériles.

- Aislamientos obtenidos de sitios considerados infección de sitio operatorio por intervenciones quirúrgicas realizadas en otra institución.
- Resultados de cultivos con flora mixta.
- Aislamientos con información incompleta de los antibiogramas y la historia clínica del paciente correspondiente.
- Cultivos de secreción bronquial con más de 25 células epiteliales y/o menos de 10 leucocitos por campo.

## 6.6. VARIABLES

Tabla 1. Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	VALORES	NIVEL DE MEDICIÓN
<b>SERVICIO</b>	Área de internación en la que se encuentra el paciente	Urgencias – Hospitalización Médica – Hospitalización Quirúrgica – Unidad de cuidado intensivo– Ginecología y Obstetricia – Salas de Cirugía – Unidad de Salud Mental – Unidad de Cuidado intermedio – Unidad de Quemados.	Nominal
<b>MICROORGANISMO</b>	Germen aislado en cultivo	Nombre del germen aislado en cultivo	Nominal
<b>MUESTRA</b>	Tipo de muestra para cultivo	Urocultivo – Hemocultivo -Secreción bronquial/esputo - Líquido peritoneal - Cultivo de tejidos blandos - Curetaje óseo - Líquido biliar - Colección hepática - Colección pleural - Cultivo punta de catéter venoso central - Líquido articular - Colección pélvica - Lavado broncoalveolar - Colección pancreática - Colección retroperitoneal - Líquido cefalorraquídeo - Colección intratorácica - Colección renal - Colección senos paranasales - Cultivo catéter peritoneal - Colección intracerebral - Biopsia de colon - Colección anexial -Cultivo de catéter derivación ventriculoperitoneal - Cultivo de catéter ventriculostomía - Cálculo urinario - Ganglio linfático - Líquido amniótico - Líquido pericárdico	Nominal
<b>LUGAR DE ADQUISICIÓN</b>	Sitio de adquisición de infección. Definido de acuerdo a tiempo de espera	Intrahospitalaria – Adquirida en la comunidad	Nominal - dicotómica
<b>SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICO</b>	Probabilidad del microorganismo de ser hidrolizado determinado antibiótico	Sensible - Resistente	Nominal - dicotómica

## 6.7. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se obtuvo de la base de datos del comité de infecciones del Hospital San José, alimentada por personal auxiliar de dicho comité, en la cual se registran todos los cultivos positivos día a día, la fuente primaria es el laboratorio clínico, de los reportes periódicos de los equipos de microbiología VITEK 2 y BAC Alert, utilizados en la institución para la identificación de microorganismos por medio de cultivos.

Una vez depurada la base de datos ya descrita, se cruzó la información con los datos de susceptibilidad a antibióticos de cada uno de los aislamientos bacterianos, obtenidos de los equipos de microbiología, para establecer los porcentajes de resistencia.

La recolección de la información se estandarizó mediante la utilización de un instrumento único, con el fin de garantizar la calidad de los datos como materia prima del análisis estadístico.

Los servicios que para el periodo de estudio se conocían como medicoquirúrgicas se unificaron con el servicio médicas bajo la denominación hospitalización médica; el servicio de traumatología se unificó con las salas quirúrgicas bajo la denominación hospitalización quirúrgica.

La discriminación del sitio de adquisición de la información la realizan los auxiliares del comité de infecciones al momento de registrar los aislamientos en la base de datos, teniendo en cuenta los criterios CDC vigentes, que establece una infección asociada a cuidados de la salud con la presencia de signos y síntomas de infección, así como la presencia de un aislamiento microbiológico luego de 48 horas del ingreso a una institución de cuidado médico hasta los 7 días posterior al egreso, inclusive la historia de hospitalización en los 30 días previos de acuerdo a el tipo de infección.

El perfil de susceptibilidad se definió de acuerdo a los puntos de corte del CLSI 2019, con lo cual se definió sensibilidad y resistencia a los antibióticos probados. Se eligieron los antibióticos por frecuencia de uso, disponibilidad en la institución y por ser marcadores de fenotipos de resistencia. Cuando la MIC se encontraba en rango intermedio se registró como resistente dado que estos tienen altas tasas de fracaso terapéutico, en ese sentido se comportan como tal.

## 6.8. ANÁLISIS DE DATOS

La información de las variables se registró en el programa Excel 2016, luego para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0. Se realizó la descripción del perfil microbiológico y el perfil de resistencia a antimicrobianos de la institución mediante análisis bivariado o multivariado, representado en gráficos de barras y en tablas cuando dé lugar.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que las variables cualitativas se resumieron con frecuencias y porcentajes.

## 7. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES

### Normatividad

El desarrollo del trabajo se regirá a la normatividad nacional e internacional de la investigación como sigue:

#### A nivel internacional:

- Código de Núremberg, que recoge principalmente el concepto de la necesidad del consentimiento voluntario del sujeto humano, en lo que tiene que ver con los experimentos que los afecten y da paso a una visión de autonomía y respeto por los derechos de quien funge como paciente o como objeto de estudio.
- Declaración de Helsinki, donde se dan recomendaciones a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos.
- Informe Belmont, que explica los principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación, siendo los tres principios fundamentales el respeto, beneficencia y justicia.
- Convenio Universal de los Derechos Humanos y la Biomedicina, que habla en su artículo uno del objeto y la finalidad: “Las partes en el presente convenio protegerán al ser humano en su dignidad y su identidad y garantizarán a toda persona sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respeto a las aplicaciones de la biología y la medicina”. En su artículo 5 de la regla general: “Una intervención en el ámbito de la sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e inequívoco consentimiento”.

### A nivel nacional:

- Constitución Nacional, el artículo 1 que habla de la dignidad humana, el 15 que retoma el tema de la intimidad, el 16 que se refiere al libre desarrollo de la personalidad, el 18 y 19 atienden a la libertad de conciencia de convicciones y creencias religiosas, el artículo 20 que esboza la garantía de recibir información veraz e imparcial y el artículo 44 que se dirige a los derechos fundamentales de los niños. Los cuales generan un ámbito normativo favorable para la reivindicación de los derechos del paciente y por supuesto de las personas que son sujetos de investigaciones científicas.
- Código Civil Colombiano, dado que en el tema de las obligaciones adquiridas en el marco de los actos médicos y en las investigaciones, se deben acudir frecuentemente a normas del derecho civil que regulen la voluntad de los participantes, los contratos y demás aspectos importantes en este entorno se referencian las normas más relevantes al respecto. Artículo 1494: Fuente de las obligaciones. Artículo 1495: Definición de contrato o de convención. Artículo 1502: Requisitos para obligarse (1. Que sea legalmente capaz. 2. Que consienta en dicho acto o declaración y su consentimiento no adolezca de vicio. 3. Que recaiga sobre un objeto lícito. 4. Que tenga una causa lícita.) Artículo 1503: Presunción de capacidad. Artículo 1508: Vicios del consentimiento (Error, fuerza y dolo).
- Código de Ética de la Medicina, se ha establecido básicamente en los artículos 15 y 16 del código de ética mencionado cuyos términos se reafirman en los artículos 10, 11 y 12 del decreto 3380 de 1981, el cual al igual que la resolución 7011 del 30 de junio de 1982 artículo 34 del Ministerio de Salud disponen que el médico dejará constancia en la historia clínica del hecho de la advertencia del riesgo previsto o de la imposibilidad de hacerla.
- La resolución 13437 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud en su artículo 8, enaltece el derecho a que se le respete al paciente la voluntad de participar o no en investigaciones realizadas por personal científicamente calificado siempre y cuando se haya enterado acerca de los objetivos, métodos, posibles beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el proceso investigativo pueda implicar.
- Resolución 008430 del Ministerio de Salud, establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
- Resolución 13237 de 1991 del Ministerio de Salud obliga a los Hospitales a que existan Comités de Ética y contiene los denominados Derechos del Paciente.

## Principios

El desarrollo del trabajo de investigación se regirá por los siguientes principios:

- **Beneficencia:** El estudio ha sido elaborado bajo las normas de la investigación científica para que sus resultados sean corroborables, replicables y tengan validez científica y es llevado a cabo por profesionales de la salud en con pericia en el manejo del evento en estudio.
- **No maleficencia:** No se realizará intervención alguna sobre el paciente o su tratamiento que puedan afectar de manera negativa su evolución o desenlace.
- **Justicia:** Los resultados de la investigación se pondrán a disposición de la comunidad médica y científica pudiendo ser la base para la toma de decisiones en el contexto clínico.

## Riesgos

El desarrollo del presente protocolo de investigación enviste bajo riesgo para los participantes al tratarse de un estudio observacional en el cual no se realizará intervenciones sobre los pacientes o su tratamiento y se limitará a recolectar la información de su historia clínica y documentos de medicina legal. El riesgo de manejo de la información es bajo pues esta se manejará de forma anónima mediante la asignación de un consecutivo numérico sin hacer uso de los datos de identificación de los pacientes para el análisis ni la publicación de resultados y dicha información será manejada y custodiada exclusivamente por el grupo de investigación y no se utilizará para fines fuera de los del presente estudio.

## Efectos adversos

No habrá efectos adversos pues no se realizará ninguna intervención sobre los sujetos a estudio.

## Confidencialidad

No se utilizará los datos de identificación del paciente para el presente estudio, dentro del instrumento de recolección de información se incluirá un número de identificación asociado a la historia clínica o reporte de medicina legal con el único fin de tener una referencia de verificación de información pero este no se incluirá dentro del análisis de datos ni será publicado con los resultados. La información recolectada será de uso exclusivo para la presente investigación y no podrá ser usada con otros fines o en investigaciones diferentes y será resguardada por el grupo de investigación

## 8. RESULTADOS

### 8.1. PERFIL MICROBIOLÓGICO

#### 8.1.1. ANÁLISIS UNIVARIADO.

Se obtuvieron en total 5908 aislamientos, de los cuales el 87% corresponden a infecciones adquiridas en la comunidad (Tabla 2). Las 5 principales muestras que corresponden al 93% de las mismas fueron urocultivo, hemocultivo, secreción bronquial/esputo, líquido peritoneal y cultivo de tejidos blandos (Tabla 3). Los servicios con un mayor número de aislamientos a nivel general fueron urgencias con el 58% y la unidad de cuidado intensivo que representa el 19% (Tabla 4).

Tabla 2. Total de aislamientos según sitio de adquisición de la infección.

Clasificación	Aislamientos	Frecuencia (%)
Intrahospitalario	787	13
Comunidad	5121	87
<b>Total</b>	<b>5908</b>	<b>100</b>

Tabla 3. Frecuencia de aislamientos según tipo de muestra

Tipo muestra	Aislamientos	Frecuencia (%)
Urocultivo	2833	48
Hemocultivo	1033	17
Secreción bronquial/esputo	927	16
Líquido peritoneal	541	9
Cultivo de tejidos blandos	160	3

Tabla 4. Frecuencia de aislamientos según servicio

Servicio	Aislamientos	Frecuencia (%)
Urgencias	3411	58
Unidad de cuidados intensivos	1127	19
Salas de cirugía	555	9
Unidad de cuidados intermedios	391	7
Hospitalización médica	241	4



## 8.2. ANÁLISIS MULTIVARIADO

### 8.2.1. MICROORGANISMOS SEGÚN SITIO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

El microorganismo más frecuente a nivel general fue la *Escherichia coli* (*E. Coli*) que corresponde al 41% de todos los aislamientos, seguido en orden de frecuencia por la *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*); los cuales representan la gran mayoría (75% de los aislamientos). En las infecciones adquiridas en la comunidad encontramos los mismos 5 microorganismos dentro de los 5 más frecuentes; sin embargo, en las infecciones intrahospitalarias el *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) se ubica en el 5to lugar, desplazando a *P. mirabilis* al 8vo lugar (Tabla 5).

Tabla 5. Microorganismos más frecuentes según sitio de adquisición de la infección.

Microorganismo	Intrahospitalario		Adquirido en comunidad		Total	
	Aislamientos	%	Aislamientos	%	Aislamientos	%
<i>Escherichia coli</i>	137	17	2262	44	2399	41
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	182	23	723	14	905	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	77	10	417	8	494	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	81	10	329	6	410	7
<i>Proteus mirabilis</i>	23	3	176	3	199	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	35	4	135	3	170	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	30	4	105	2	135	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	1	105	2	116	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	2	94	2	111	2
Otras enterobacterias	82	10	313	6	395	7
Estreptococos	4	1	77	2	81	1
Otros estafilococos	9	1	62	1	71	1
Otros gramnegativos no fermentadores	40	5	81	2	121	2

Tabla 6. Aislamientos de *Candida spp* según sitio de adquisición de la infección.

Microorganismo	Intrahospitalario		Adquirido en comunidad		Total	
	Aislamientos	%	Aislamientos	%	Aislamientos	%
<i>C. albicans</i>	21	36	130	54	151	50
<i>C. tropicalis</i>	8	14	34	14	42	14
<i>C. auris</i>	19	32	16	7	35	12
<i>C. parapsilopsis</i>	4	7	23	10	27	9
<i>C. glabrata</i>	2	3	16	7	18	6
<i>Candida spp</i>	2	3	15	6	17	6
<i>C. famata</i>	1	2	3	1	4	1
<i>C. krusei</i>	2	3	1	0	3	1
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	2	1	2	1
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	2	1	2	1
<b>Total de aislamientos</b>					<b>301</b>	<b>100%</b>

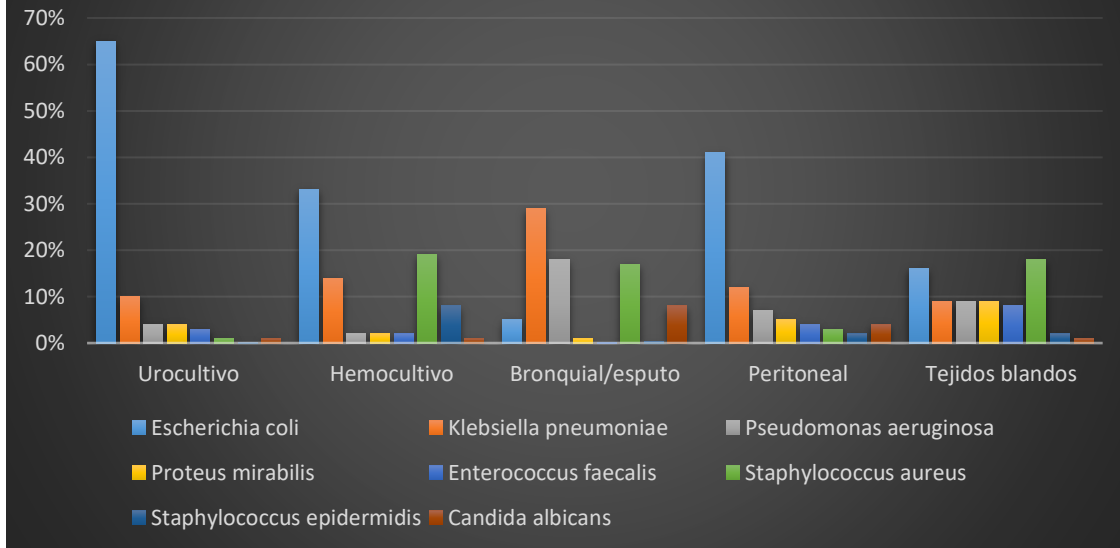
### 8.2.1.1. AISLAMIENTOS DE CANDIDA

Se obtuvieron un total de 301 aislamientos de Candidas, de los cuales *Candida albicans* (*C. albicans*) representa el 50%; seguido en orden de frecuencia por *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) y *Candida auris* (*C. auris*). En las infecciones adquiridas en comunidad la *Candida parapsilopsis* (*C. parapsilopsis*) se ubica en el tercer lugar, seguida por *Candida glabrata* (*C. glabrata*) y *C. auris* en el 5to lugar. En las infecciones intrahospitalarias la *C. auris* ocupa el segundo lugar seguido de *C. tropicalis* y *C. parapsilopsis* (Tabla 6).

Tabla 7. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones adquiridas en la comunidad.

Microorganismo	Urocultivo, n=2597	Hemocultivo, n=837	Secreción bronquial/esputo, n=730	Líquido peritoneal, n=460	Cultivo de tejidos blandos, n=140
<i>Escherichia coli</i>	65%	33%	5%	41%	16%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10%	14%	29%	12%	9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4%	2%	18%	7%	9%
<i>Proteus mirabilis</i>	4%	2%	1%	5%	9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3%	2%	0,1%	4%	8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1%	19%	17%	3%	18%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,2%	8%	0,4%	2%	2%
<i>Candida albicans</i>	1%	1%	8%	4%	1%

**Figura 1. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones adquiridas en comunidad.**



## 8.2.2. AISLAMIENTOS SEGÚN TIPO DE MUESTRA

### 8.2.2.1. INFECCIONES ADQUIRIDAS EN COMUNIDAD

En las infecciones adquiridas en comunidad, los 5 tipos de muestra más frecuentes y que a su vez representan el 93% de los aislamientos fueron en orden descendente: urocultivos, hemocultivos, cultivos de secreción bronquial, líquido peritoneal y cultivos de tejido blando. Respecto a las muestras de orina se encontró a *E. Coli* como el principal germen aislado con el 65%, seguido por la *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*. De la misma forma en los hemocultivos *E. Coli* fue el más cultivado, sin embargo, esta vez solo alcanzó el 33% de los aislamientos; en orden de frecuencia le siguen *K. pneumoniae* con el 14%, *S. aureus* y *S. epidermidis*, sin desconocer que este último es un conocido contaminante de dichas muestras.

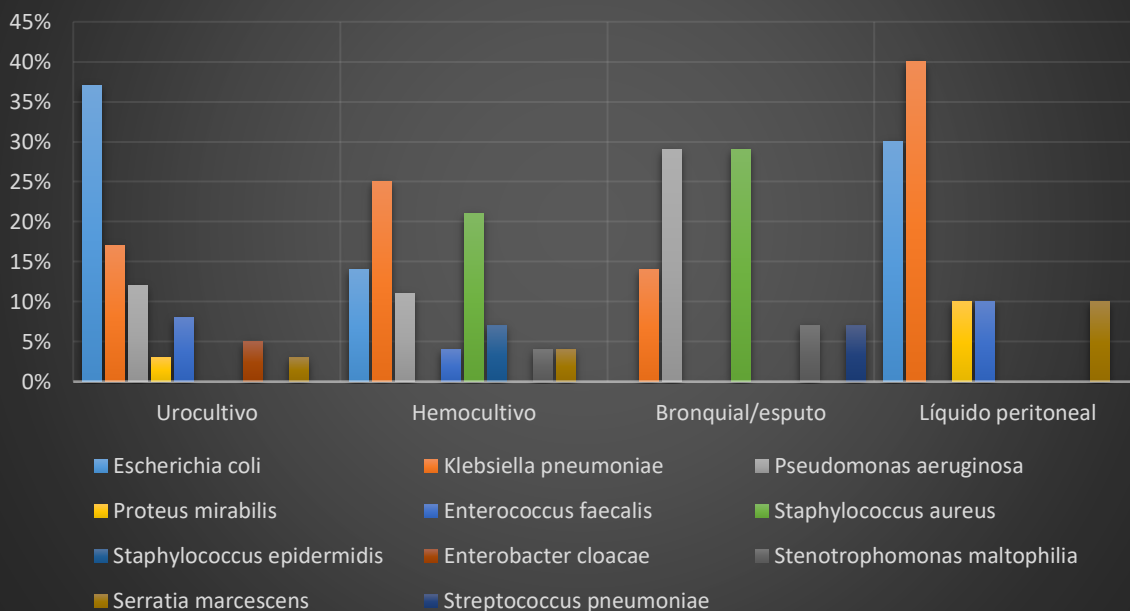
Secreción bronquial o esputo representaron aproximadamente el 15% de las muestras obtenidas, donde se destaca *K. pneumoniae* como el principal aislamiento con cerca del 30%, *P. aeruginosa* en segundo lugar y *S. aureus* en tercer lugar; el top 5 lo completan *C. albicans* - que con frecuencia se encuentra colonizando las vías respiratorias - y *E. Coli*. Los cultivos de líquido peritoneal evidenciaron nuevamente a *E. Coli* como el principal germen aislado con un 41%, acompañada de otros patógenos que en su mayoría hacen parte de la flora normal del intestino, como son: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y *C. albicans*.

Por último, pero no menos importante encontramos tejidos blandos donde naturalmente un grampositivo como *S. aureus* fue el principal exponente del grupo, alcanzó un porcentaje del 18%, seguido de *E. Coli* con el 16%, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *P. mirabilis* con un 9% cada uno (Tabla 7) (Figura 1).

Tabla 8. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias servicio de urgencias.

Microorganismo	Urocultivo, n=65	Hemocultivo, n=28	Secreción bronquial/esputo, n=14	Líquido peritoneal, n=10
<i>Escherichia coli</i>	37%	14%	0%	30%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17%	25%	14%	40%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12%	11%	29%	0%
<i>Proteus mirabilis</i>	3%	0%	0%	10%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8%	4%	0%	10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	21%	29%	0%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0%	7%	0%	0%
<i>Enterobacter cloacae</i>	5%	0%	0%	0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0%	4%	7%	0%
<i>Serratia marcescens</i>	3%	4%	0%	10%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0%	0%	7%	0%

Figura 2. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias urgencias.



### 8.2.2.2. INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

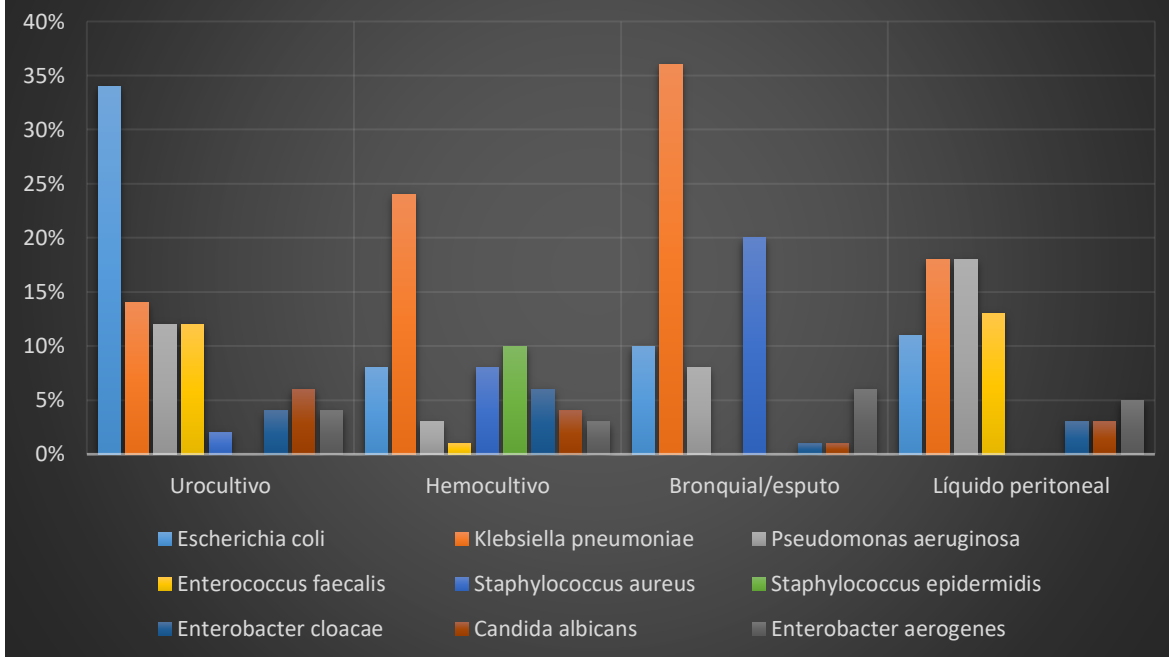
En el servicio de urgencias se realizaron el 16% de los aislamientos de las infecciones intrahospitalarias y representa el tercer servicio con más muestras aisladas. El urocultivo, hemocultivo y el cultivo de secreción bronquial/esputo son en orden las muestras más representativas.

En los cultivos de orina encontramos que la *E. Coli* fue el germen más frecuente con el 37% de los aislamientos, seguido de *K. pneumoniae* con el 17%, *P. aeruginosa* con el 12%, *E. faecalis* 8% y *E. cloacae* ocupa el 5to lugar con el 5%. Los hemocultivos son el segundo tipo de muestra más frecuente en el que se destaca la *K. pneumoniae* en el primer lugar con el 25% de los aislamientos, en segundo lugar, se alojó *S. aureus* con el 21% de los aislamientos, seguidos por *E. Coli* y *P. aeruginosa* con el 14 y 11% respectivamente; dentro de los 5 más frecuentes se encontró el *S. epidermidis* que como lo mencionamos previamente es un habitual contaminante. Los cultivos de secreción bronquial/esputo tuvieron 14 aislamientos positivos de los cuales el 70% corresponden a 3 gémenes usuales en el medio intrahospitalario como son el *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* con un 29, 29 y 14% respectivamente (Tabla 8) (Figura 2).

Tabla 9. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCI.

Microorganismo	Urocultivo, n=50	Hemocultivo, n=80	Secreción bronquial/esputo, n=145	Líquido peritoneal, n=38
<i>Escherichia coli</i>	34%	8%	10%	11%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14%	24%	36%	18%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12%	3%	8%	18%
<i>Enterococcus faecalis</i>	12%	1%	0%	13%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2%	8%	20%	0%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0%	10%	0%	0%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4%	6%	1%	3%
<i>Candida albicans</i>	6%	4%	1%	3%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4%	3%	6%	5%

**Figura 3. Distribución de aislamientos según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCI.**

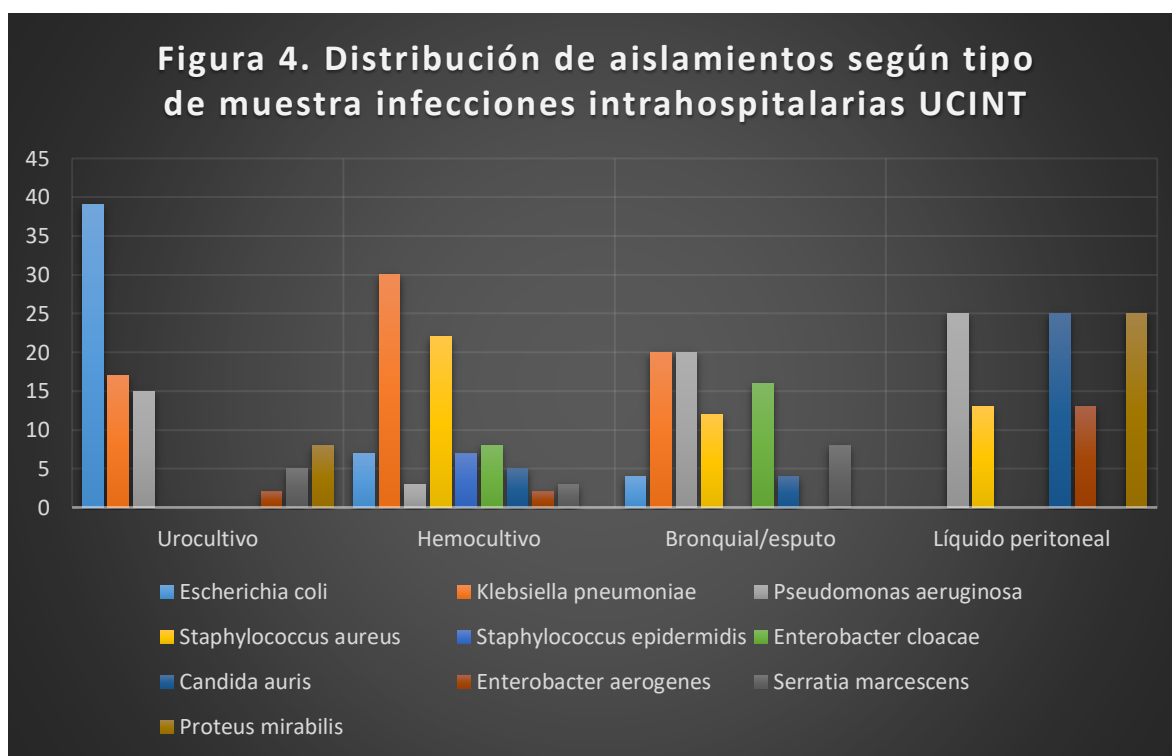


La unidad de cuidado intensivo es el servicio con mayor número de aislamientos de infecciones intrahospitalarias con 324 cultivos. Los tipos de muestra más representativos fueron cultivos de secreción bronquial/esputo, hemocultivos y urocultivos en orden de frecuencia.

La *K. pneumoniae* fue el germen más frecuente de los cultivos de secreción bronquial con un 36%, seguido del *S. aureus* con un 20%, seguido de *E. Coli* que representó el 10% y *P. aeruginosa* con un 8%. Los hemocultivos evidenciaron como *K. pneumoniae* fue el aislamiento más común con cerca del 25%, seguido por el *S. epidermidis* que alcanzó el 10%, para luego encontrar a *S. aureus* y *E. Coli* compartiendo el tercer lugar con un 8%. Los urocultivos en la UCI mantuvieron la tendencia con *E. Coli* a la cabeza de los aislamientos, esta vez representaron un 34% de los cultivos positivos; con otro exponente de la familia de las enterobacterias en el segundo lugar como *K. pneumoniae* con un 14% del total, seguido por *P. aeruginosa* y *E. faecalis* que comparten el tercer lugar con el 12% cada una (Tabla 9) (Figura 3).

Tabla 10. Aislamientos más frecuentes según tipo de muestra infecciones intrahospitalarias UCINT

Microorganismo	Urocultivo, n=66	Hemocultivo, n=60	Secreción bronquial/esputo, n=25	Líquido peritoneal, n=8
<i>Escherichia coli</i>	39%	7%	4%	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17%	30%	20%	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15%	3%	20%	25%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	22%	12%	13%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0%	7%	0%	0%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0%	8%	16%	0%
<i>Candida auris</i>	0%	5%	4%	25%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2%	2%	0%	13%
<i>Serratia marcescens</i>	5%	3%	8%	0%
<i>Proteus mirabilis</i>	8%	0%	0%	25%

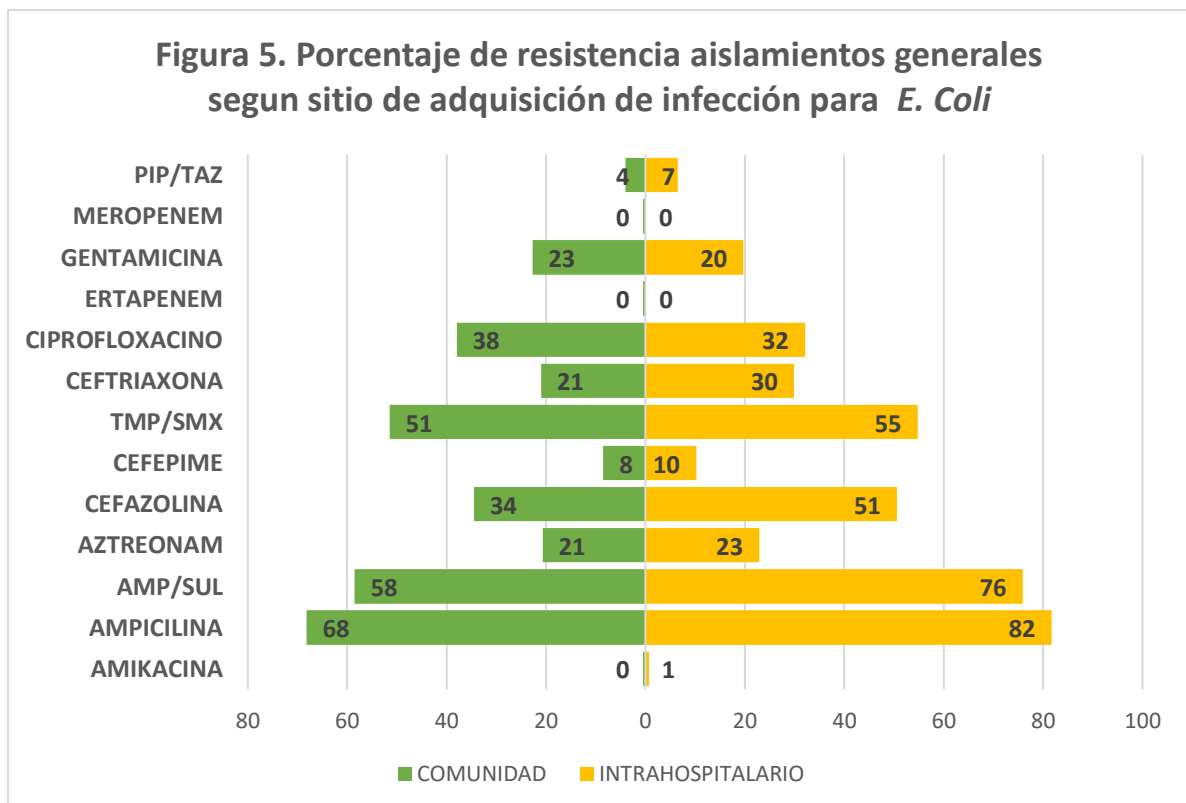


La unidad de cuidados intermedios hace parte de las unidades de cuidado especial, es por definición la sala de desescalamiento de UCI, en ese sentido atiende pacientes con una carga de enfermedad importante. En este servicio los urocultivos fueron el tipo de muestra más frecuente seguido de hemocultivos y con los cultivos de secreción bronquial en tercer lugar.

Sin desligarse del comportamiento evidenciado en infecciones adquiridas en comunidad y las mismas infecciones intrahospitalarias de otros servicios, la *E. Coli* es el microorganismo que con mayor frecuencia aparece en los reportes de hemocultivos positivos con un 39%, seguido de *K. pneumoniae* que alcanzó un 17% y *P. aeruginosa* fue el tercero más común con un 15%. Los hemocultivos no se quedan atrás y una vez más *K. pneumoniae* se ubicó en el primer lugar como el germen más frecuente, representando el 30% de los aislamientos; sin embargo, esta vez es el *S. aureus* quien ocupa el segundo lugar con un 22% de los aislamientos y el *E. cloacae* en el tercer lugar con el 8%. Los cultivos de secreción bronquial dejaron ver como la *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* se pelean por el primer lugar obteniendo un 20% de los aislamientos cada una, seguidas por *E. cloacae* y *S. aureus* con 16% y 12% respectivamente (Tabla 10) (Figura 4).

### 8.3. PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.

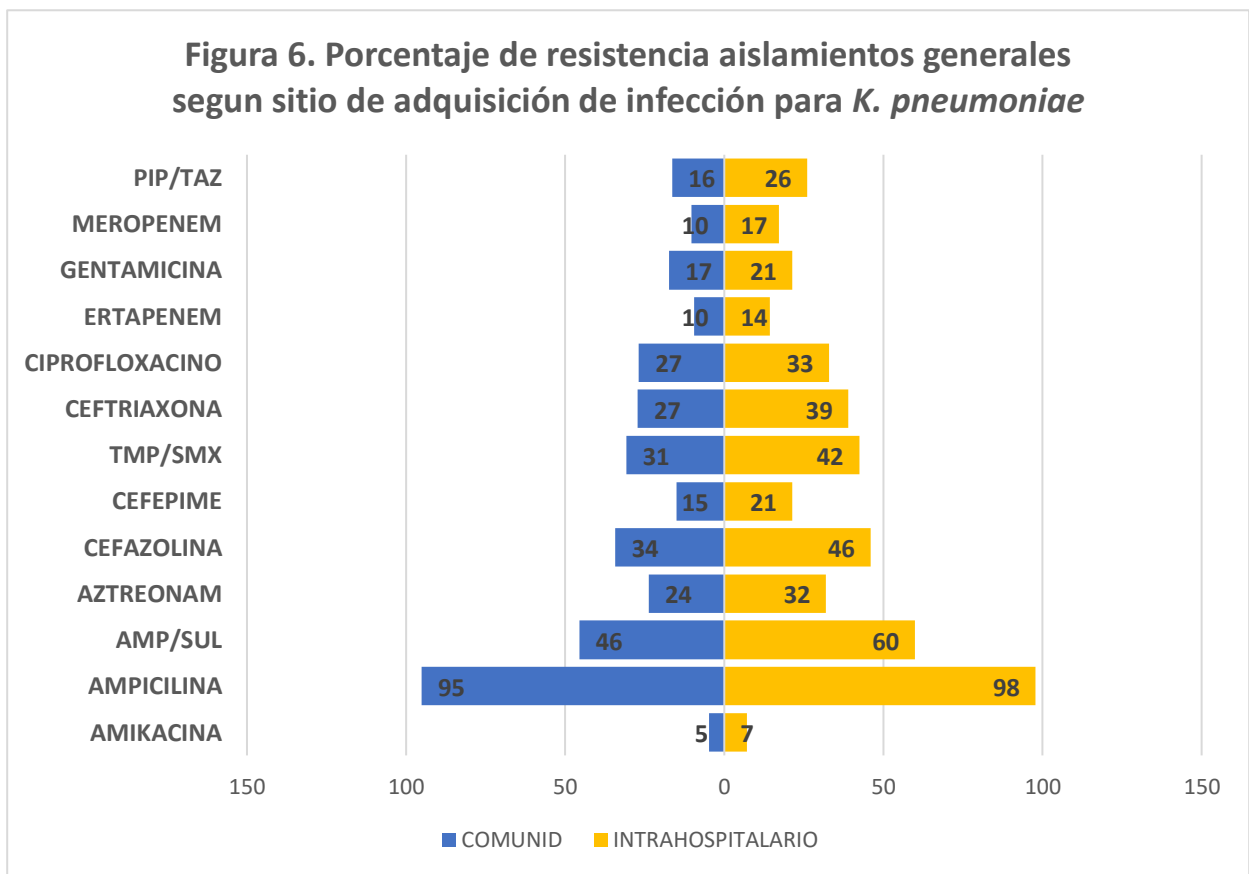
#### 8.3.1. GÉRMENES MÁS FRECUENTES





La *E. Coli* fue por mucho el germen más común de los aislamientos en general y a menudo representa la bacteria más frecuente cuando se discrimina por servicio o por muestra. Su perfil de resistencia nos deja ver un alto porcentaje de resistencia a ampicilina y ampicilina/sulbactam (amp/sul), especialmente en las infecciones adquiridas en el hospital, donde alcanzan un 82 y 76% respectivamente. Del mismo modo antibióticos como cefazolina y trimetoprim/sulfametoxaxol (TMP/SMX) evidencian porcentajes altos de resistencia, en todos los casos por encima del 30%, en el peor escenario -aislamientos intrahospitalarios – el porcentaje supera el 50%. Antibióticos como la ceftriaxona y ciprofloxacino recobran gran importancia por su alta frecuencia de uso, además de ser la cefalosporina de tercera generación un marcador fenotípico de la presencia de betalactamasas de espectro ampliado; en este orden de ideas es pertinente mencionar los porcentajes nada despreciables de resistencia en estos antimicrobianos, solo los aislamientos de infecciones adquiridas en la comunidad exhiben una resistencia por debajo del 25% a ceftriaxona, en todos los demás escenarios la resistencia supera el 30%. Los carbapenémicos y los antibióticos anti-pseudomonas tienen un mejor comportamiento, toda vez que la resistencia en todos los casos fue del 10% o menos. Cuando se comparan los aislamientos de infecciones adquiridas en

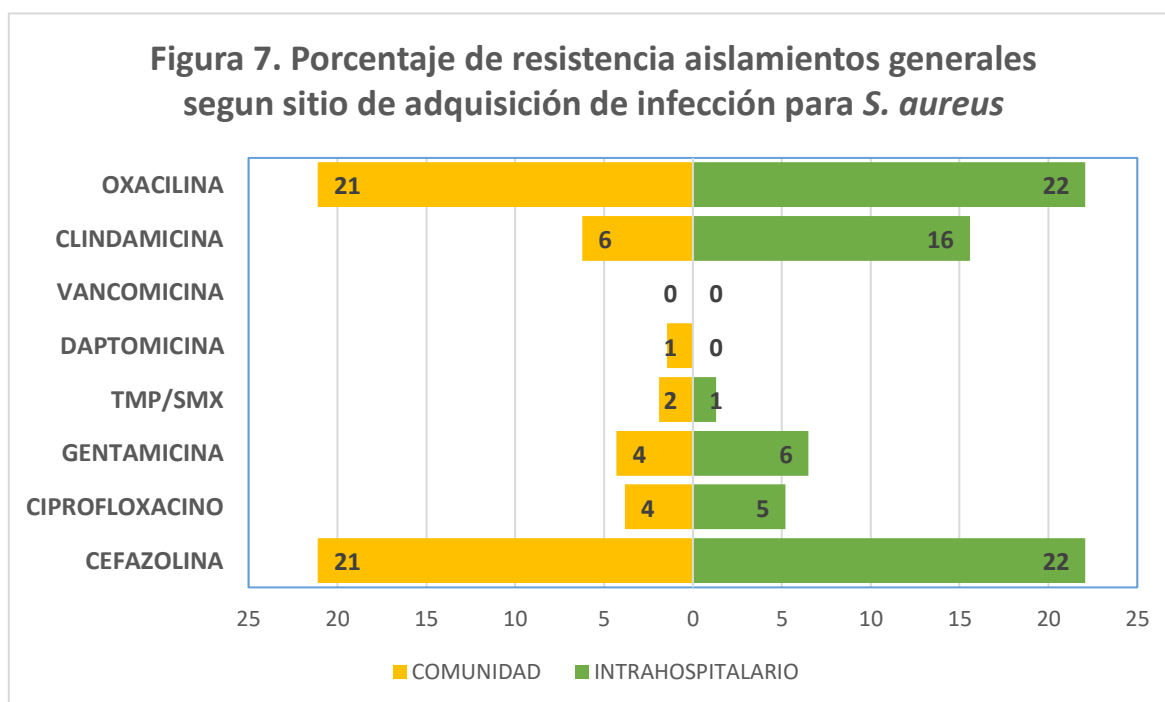
**Figura 6. Porcentaje de resistencia aislamientos generales segun sitio de adquisición de infección para *K. pneumoniae***



comunidad e intrahospitalarias se pudo observar como estos últimos tienen porcentajes más altos de resistencia a los antibióticos probados, a excepción de

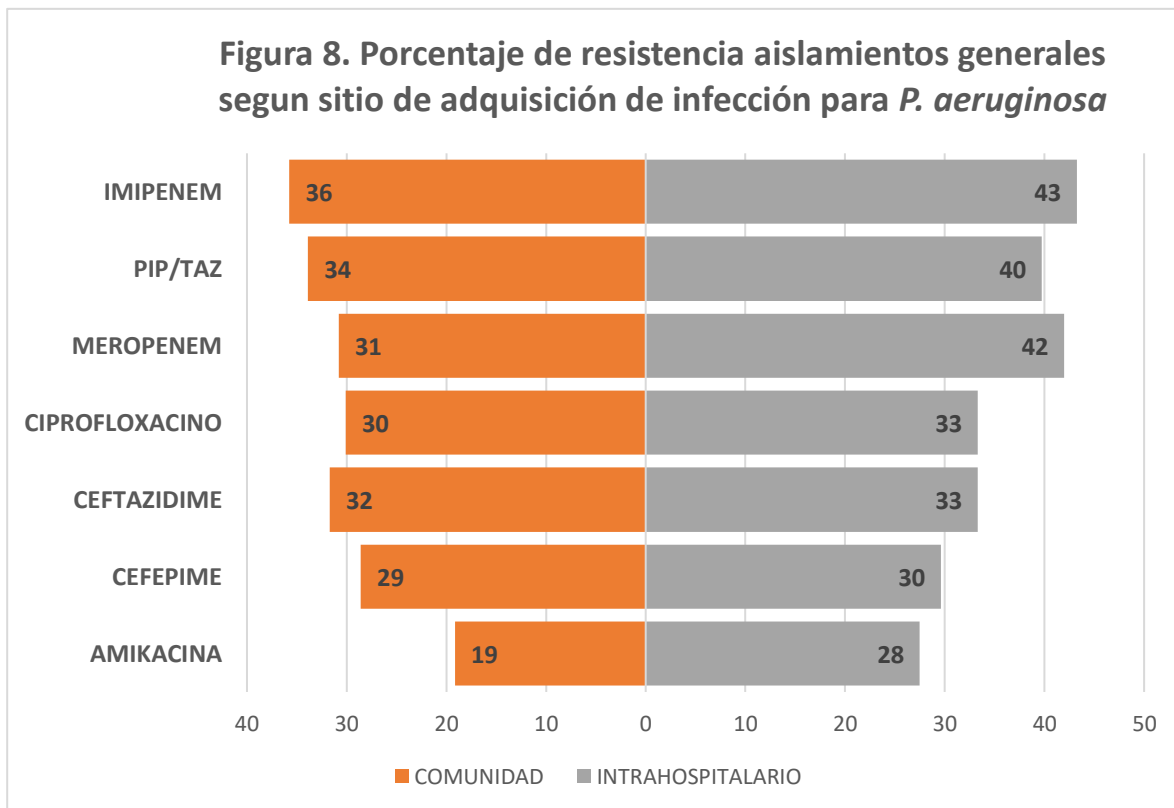
gentamicina en la que los aislamientos de la comunidad tuvieron un 3% más de resistencia que los intrahospitalarios, además de los carbapenémicos en los que todos los gérmenes son sensibles (Figura 4).

La *K. pneumoniae* es una bacteria que con frecuencia observamos en los antibiogramas de los pacientes que atendemos en el hospital con diagnóstico de infección; prueba de ello es que se ubica como el segundo aislamiento más frecuente a nivel general. En su perfil de resistencia llama la atención el alto porcentaje de resistencia a ampicilina, sin embargo, es pertinente recordar que este germen es intrínsecamente resistente a dicho antibiótico. Amp/sul es el antimicrobiano que le sigue en frecuencia y, a pesar de la presencia de inhibidor de betalactamasas, probablemente este no es una opción terapéutica loable en la mayoría de los contextos clínicos. Por otro lado, los porcentajes de resistencia a cefazolina y TMP/SMX fueron altos, del mismo modo de *E. Coli*, todos superaron el 30%, por encima del 40% en los aislamientos de infecciones intrahospitalarias. La resistencia a ceftriaxona y ciprofloxacino fue del 27% (infecciones adquiridas en la comunidad) o mayores, alcanzando hasta el 39% para ceftriaxona en infecciones adquiridas en el hospital. La amikacina evidenció un porcentaje de resistencia bajo, siendo en el peor de los casos del 7%; comportamiento distinto evidenciado por gentamicina que alcanza hasta el 21%. El panorama frente a los antibióticos anti-pseudomonas -excepto amikacina- en este caso es menos alentador que para *E. Coli*, toda vez que la resistencia se encuentra al alrededor del 15% en infecciones de la comunidad y del 20% en infecciones intrahospitalarias. Otro aspecto a resaltar es el porcentaje de resistencia a carbapenémicos, el cual se encuentra entre el 10-17%. Cuando se comparan infecciones de la comunidad y adquiridas en el hospital

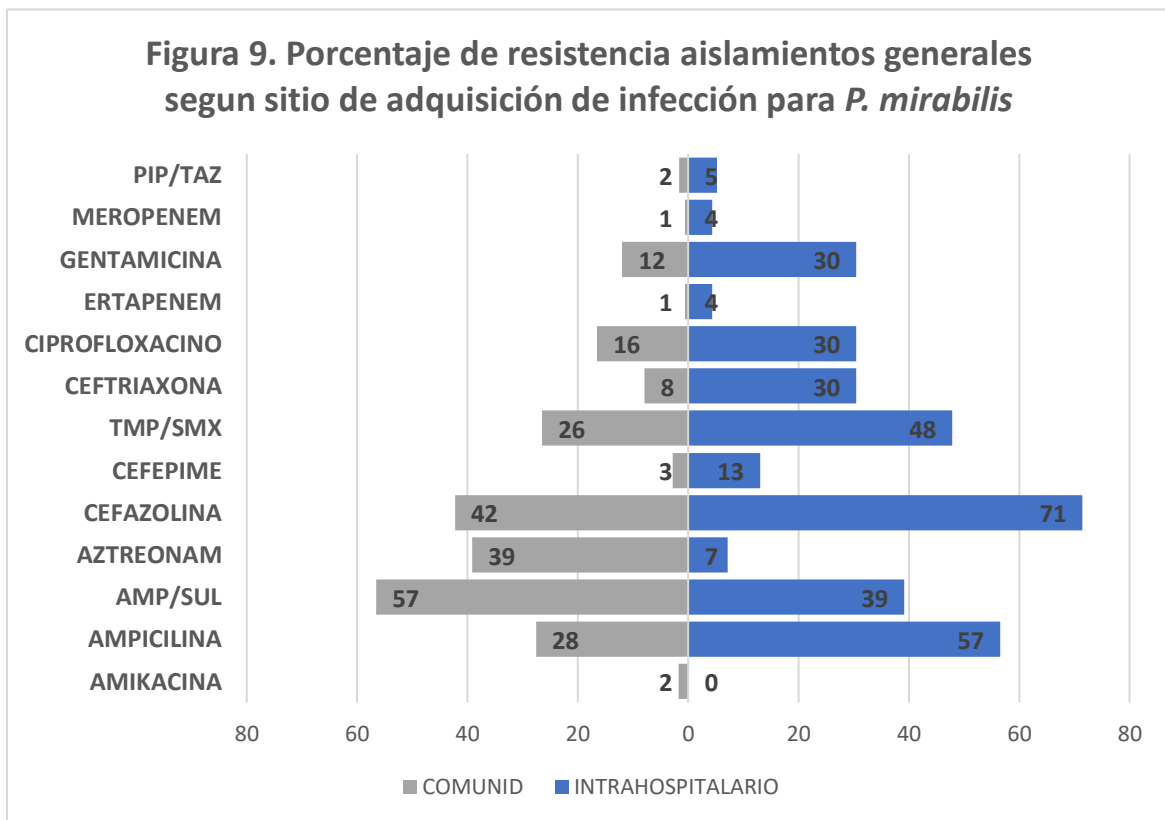


una vez más observamos como los gérmenes extrahospitalarios tienen porcentajes más bajos de resistencia (Figura 5).

*S. aureus* es un patógeno habitual en el medio intrahospitalario, independiente del sitio de adquisición de la infección, esta vez se encontró como el tercero en frecuencia de los aislamientos generales. Su perfil nos deja ver una resistencia que ronda el 20% para cefazolina y oxacilina, con un comportamiento muy similar tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como las intrahospitalarias. Clindamicina es un antibiótico utilizado con frecuencia, en especial para infecciones de piel y tejidos blandos, de ella podemos decir que el 16% de los aislamientos de infecciones nosocomiales son resistentes, contrastando con un 6% de las adquiridas en comunidad. Ciprofloxacino, TMP/SMX y gentamicina evidenciaron que la gran mayoría de los *S. aureus* son sensibles a estos agentes. La Vancomicina y Daptomicina, antibióticos utilizados en casos de infecciones graves, tienen resistencia casi inexistente, se encontró resistencia del 1% de los aislamientos en comunidad, lo cual debe confirmarse con estudio genético. El comportamiento de los aislamientos al comparar el sitio de adquisición de las infecciones es muy similar, sin grandes diferencias entre los dos grupos, a excepción de la clindamicina antes mencionado (Figura 6).

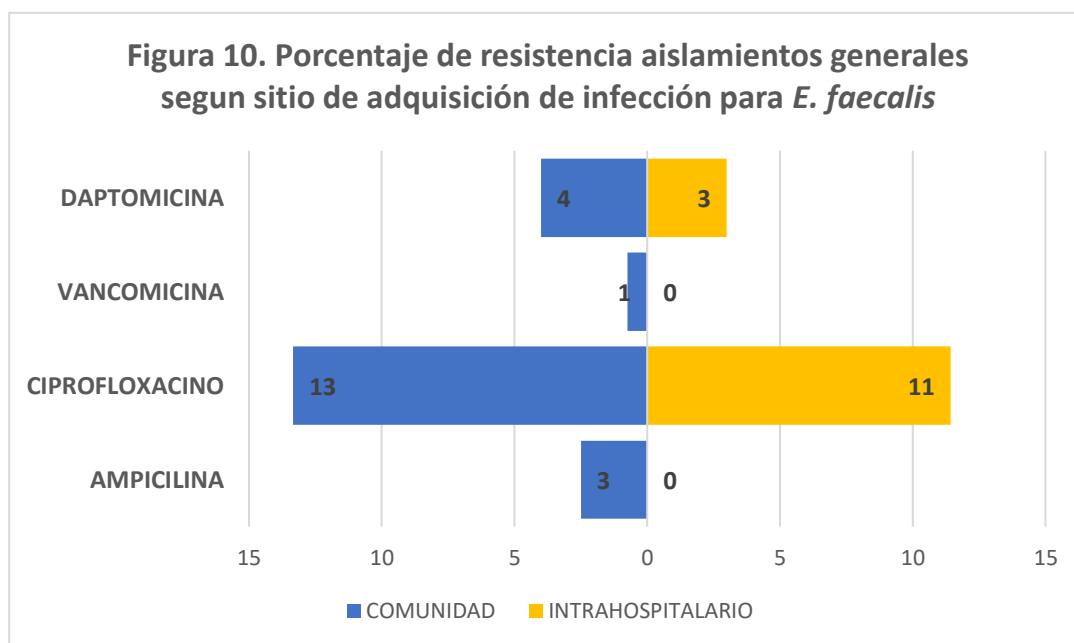


*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria aislada con mayor frecuencia en las infecciones relacionadas con la atención en salud y reconocida por la capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia. Es llamativo el alto porcentaje de resistencia a carbapenémicos, en todos los contextos supera el 30%, siendo más preocupante en aislamientos de infecciones relacionadas con la atención ya que supera el 40%. Otro antibiótico que evidencia una resistencia alta es Pip/Taz, llegando hasta el 40%. Cefepime y ceftazidime evidencian resistencia de aproximadamente el 30% en todos los cultivos de *P. aeruginosa*. Ciprofloxacino se encuentra muy cerca con resistencia entre el 30 y 33%. Amikacina es de los antibióticos probados el que mejor perfil tiene, sin decir que es el antibiótico ideal, con una resistencia entre el 19 y 28%. El comportamiento de los aislamientos al comparar el sitio de adquisición de las infecciones es muy similar, sin grandes diferencias entre los dos grupos (Figura 7).



*P. mirabilis* se encuentra dentro de los 5 aislamientos más frecuentes, gracias en buena parte a los urocultivos y cultivos de líquido peritoneal. Los porcentajes más altos de resistencia evidenciados fueron a TMP/SMX, ampicilina y cefazolina, que pueden llegar hasta 48, 51 y 71% respectivamente, en las infecciones de origen intrahospitalario. Ceftriaxona y ciprofloxacino evidenciaron resistencias de hasta el 30% en el medio intrahospitalario, pero que bajan hasta el 8% en infecciones de la

comunidad. Los antibióticos anti-pseudomonas demostraron tasas de resistencia bajas, que para los carbapenémicos es inferior al 5%. Es notoria la diferencia entre las infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad, donde en su gran mayoría las nosocomiales expresaron mayores porcentajes de resistencia (Figura 8).



Gracias a los aislamientos de cultivos de orina *E. faecalis* ocupa un lugar importante en el cuadro de honor. La ampicilina, antibiótico de primera línea para el tratamiento de este germen evidenció tasas de resistencia bajas, con un 0% en las infecciones adquiridas en el hospital y 3% de la comunidad. Ciprofloxacino evidencia un porcentaje más alto de resistencia, sin embargo, siempre por debajo del 15%. Solo el 1% de los aislamientos de la comunidad resultaron ser resistentes a vancomicina sin aislamientos resistentes en las infecciones relacionadas a la atención médica. En relación a daptomicina se evidenciaron porcentajes de resistencia de hasta el 4%, situación que se debe corroborar con estudio genético. Al comparar el sitio de adquisición de la infección no se evidencian diferencias marcadas, a excepción de la ampicilina (Figura 9).

## 8.4. AISLAMIENTOS FRECUENTES SEGÚN MUESTRA

### 8.4.1. UROCULTIVOS

Los aislamientos de *E. Coli* en urocultivos mostraron menor resistencia a cefazolina y Pip/Taz comparado con los aislamientos generales. Un total de 8 antibióticos de los 13 probados tienen porcentajes de resistencia más altas en los aislamientos de infecciones adquiridas en el hospital. *K. pneumoniae* al igual que el germen anterior

evidenciaron menor resistencia a cefazolina y pip/tazo, sin embargo, se observaron mayores tasas de resistencia a quinolonas, cefepime, TMP/SMX, ceftriaxona, ciprofloxacino y carbapenémicos. El 100% de los antibióticos probados tienen un porcentaje de resistencia mayor cuando de infecciones intrahospitalarias se trata. Los aislamientos de *P. mirabilis* en orina son menos resistentes a cefazolina. Por otro lado, los aislamientos de infecciones intrahospitalarias tienen porcentajes más elevados de resistencia, situación que no sucede en las adquiridas en comunidad. En general las infecciones asociadas a la atención tienen menos susceptibilidad a los antibióticos. *P. aeruginosa* evidenció menos resistencia a carbapenémicos y pip/tazo, además se hace más evidente la diferencia de resistencia en infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad en la mayoría de los antibióticos, con mayor porcentaje en las primeras, aspecto no evidenciado en los aislamientos generales (Tabla 10).

Tabla 11. Perfil de resistencia principales aislamientos en urocultivos

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)
Amikacina	1	1	7	18	2	0	15	30
Ampicilina	67	83	92	100	22	62		
Amp/sul	58	77	59	74	8	46		
Aztreonam	7	10	16	21	3	8		
Cefazolina	11	20	21	21	21	31		
Cefepime	9	14	25	38	1	15	21	37
TMP/SMX	51	57	43	59	25	54		
Ceftriaxona	21	32	40	59	7	31		
Ciprofloxacino	41	38	42	51	16	31	26	33
Ertapenem	0	0	14	28	0	0		
Gentamicina	24	21	26	38	10	31		
Meropenem	0	0	16	28	0	0	23	37
Pip/Taz	1	2	11	21	1	0	23	37
Ceftazidime							23	37
Imipenem							20	33

#### 8.4.2. HEMOCULTIVOS

De los hemocultivos es pertinente destacar los aislamientos de *E. Coli*, donde se observa como los aislamientos en infecciones intrahospitalarias tienen menores porcentajes de resistencia comparado con las adquiridas en la comunidad. *K. pneumoniae* por su parte tiene menores porcentajes de resistencia a cefazolina, cefepime, TMP/SMX y ceftriaxona. La gran mayoría de aislamientos intrahospitalarios son más resistentes que los que provienen de infecciones de la comunidad. El *S. aureus* tuvo un comportamiento similar al de los aislamientos

generales. Los aislamientos de *P. aeruginosa* en hemocultivos al igual que los urocultivos evidencian un aumento en los porcentajes de resistencia en infecciones intrahospitalarias comparado con las adquiridas en comunidad, a excepción de amikacina y ceftazidime donde por el contrario el aumento de la resistencia fue en infecciones adquiridas en la comunidad (Tabla 11)

Tabla 12. Perfil de resistencia principales aislamientos en hemocultivos

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)
Amikacina	0	0	2	2			30	14
Ampicilina	71	69	96	92				
Amp/sul	59	56	41	53				
Aztreonam	19	19	25	29				
Cefazolina	31	38	31	41	20	21		
Cefepime	9	6	9	16			30	14
TMP/SMX	54	44	24	37	1	3		
Ceftriaxona	22	25	25	33				
Ciprofloxacino	35	13	20	33	4	7	35	43
Ertapenem	1	0	5	12				
Gentamicina	20	0	13	20	1	7		
Meropenem	0	0	6	18			30	29
Pip/Taz	4	6	14	29			35	29
Ceftazidime							40	14
Imipenem							30	29
Daptomicina					2	0		
Vancomicina					0	0		
Clindamicina					5	17		
Oxacilina					20	21		

#### 8.4.3. CULTIVOS DE SECRECIÓN BRONQUIAL

Los aislamientos de *K. pneumoniae* mostraron en descenso en el porcentaje de resistencia a quinolonas, cefazolina, cefepime, TMP/SMX, ceftriaxona, ciprofloxacino, pip/taz y carbapenémicos. Se mantiene la tendencia de resistencia mayor en infecciones intrahospitalarias. *S. aureus* tuvo un comportamiento similar comparado con los aislamientos generales. Por su parte *E. Coli* evidenció un aumento en la resistencia a ampicilina y amp/sul, con descenso en los porcentajes de resistencia a cefazolina y ciprofloxacino. De forma llamativa *P. aeruginosa* evidenció descenso en los porcentajes de resistencia en infecciones intrahospitalarias de cefepime, ceftazidime, ciprofloxacino pip/taz y carbapenémicos. Cuando se compara por sitio de adquisición de las infecciones vemos como los porcentajes de resistencia en general resultan más altos en las

infecciones adquiridas en la comunidad. Es de anotar que el número de aislamientos de este último microorganismo fueron bajos (Tabla 12).

Tabla 13. Perfil de resistencia principales aislamientos en cultivo de secreción bronquial/Espuito.

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)	Comunidad (%)	Intrahos (%)
Amikacina	2	5			0	0	18	12
Ampicilina	93	97			70	93		
Amp/sul	24	49			65	93		
Aztreonam	10	17			16	27		
Cefazolina	19	30	16	23	24	47		
Cefepime	5	11			8	7	32	16
TMP/SMX	14	24	4	0	38	60		
Ceftriaxona	11	25			19	27		
Ciprofloxacino	8	13	2	5	19	27	32	20
Ertapenem	4	5			0	0		
Gentamicina	4	8	4	8	22	13		
Meropenem	4	6			0	0	33	36
Pip/Taz	11	13			0	7	37	28
Ceftazidime							33	20
Imipenem							38	36
Daptomicina			2	0				
Vancomicina			0	0				
Clindamicina			5	13				
Oxacilina			16	23				

Al evaluar los demás tipos de muestra se encontró el comportamiento de los porcentajes de resistencia no variaron mucho con respecto a los aislamientos generales, además el número de aislamientos fue bajo, motivo por el cual no se reportan.

Tabla 14. Perfil de resistencia aislamientos de *candida spp*

	Aislamientos	Resistencia (%)			
		Caspofungina	Fluconazol	Micafungina	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	52	6	12	4	8
<i>C. tropicalis</i>	19	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	17	0	12	0	6
<i>C. krusei</i>	2	100	100	0	0
<i>C. glabrata</i>	11	9	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>				



De todas las *Candida spp* aisladas se cuenta con antifungigrama en 101 de ellas, que corresponden a aislamientos en muestras estériles. Llama la atención que los dos aislamientos de *C. krusei* son inusualmente resistentes a caspofungina pero no a micafungina; es pertinente recordar que esta especie es intrínsecamente resistente a fluconazol. El 12% de los aislamientos de *C. albicans* y *C. parapsilosis* son resistentes a fluconazol. Otro aspecto a resaltar es el 6% y 4% de resistencia a caspofungina y micafungina respectivamente, en los aislamientos de *C. albicans*.

## 9. DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que el tratamiento empírico con antimicrobianos inadecuados resulta en mayor número de desenlaces adversos tanto en la clínica por incrementos en mortalidad, como en los costos al sistema de salud por mayor cantidad de días de estancia hospitalaria (5,6,46). El presente estudio logro identificar los aislamientos microbiológicos en la institución de salud de referencia en la ciudad de Popayán, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente en todos los cultivos realizados entre junio del 2016 y diciembre del 2019 (41%), lo cual coincide con otras publicaciones internacionales y nacionales (11,12,17,47).

### 9.1. INFECCIONES ADQUIRIDAS EN COMUNIDAD

Es muy probable que dicho hallazgo se vea influenciado principalmente por el hecho de que la mayoría de los cultivos fueron de vías urinarias (48%), lo cual coincide con otros estudios con resultados similares (47) y esta descrito que *E. coli* es una de las bacterias más comunes en las infecciones de esta región anatómica tanto simples como la cistitis, como en las presentaciones más complicadas incluyendo la pielonefritis, teniendo ambas reportes de frecuencia aproximada al 80% (48,49), aunque cabe resaltar que estos valores son mayores al identificado en el presente estudio que fue del 65% de los urocultivos de infecciones provenientes de la comunidad (Tabla 7).

De la misma manera, la elevada proporción de urocultivos tomados con respecto a las demás muestras posibles para aislamiento microbiológico (ej. secreción bronquial, liquido peritoneal, tejidos blandos, etc.), explicaría por qué este mismo germen fue el más frecuente en los aislamientos de hemocultivos en infecciones adquiridas en la comunidad (33%), si se tiene en cuenta que las vías urinarias fueron la puerta de entrada para la bacteriemia presentada; lo cual concuerda con como ya ha sido descrito previamente en otros estudios donde alrededor del 30% de las bacteriemias procede del sistema genitourinario siendo *E. coli* la etiología más frecuente (50).

Por otra parte, *Staphylococcus aureus* se ha identificado como como uno de los patógenos más frecuentes en sangre (12,50,51), lo cual es similar a lo encontrado en el Hospital Universitario San José, donde la prevalencia de bacteriemia por este

patógeno se sitúa únicamente bajo la causada por *E. coli*, observándose un 19% en este tipo de cultivo y si bien esto contrasta con otros trabajos donde la bacteriemia por *S. aureus* adquirida en comunidad alcanza prevalencias del 12% o más (52), podría deberse a la menor frecuencia del mismo en tejidos blandos (18%) en contraste con reportes que van desde el 24 al 75% (10, 53), explicando por qué en el presente trabajo tuvo una prevalencia únicamente del 8%.

La mayor prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* en cultivos de secreción bronquial (29%), permitió que este microorganismo fuera el segundo más frecuente del presente trabajo (15%), siendo una cifra similar a la reportada en un estudio peruano (18). Y aunque contrasta con el hecho de que la etiología de neumonía adquirida en comunidad suele ser principalmente *Streptococcus pneumoniae* con prevalencias del 30% o más (54,55), se puede decir que concuerda con el hecho de que a través de los años este gram positivo está cada vez menos presente con reportes incluso del 5% en algunos ensayos (56,57), aunque no queda clara la ausencia del mismo en las muestras de secreción bronquial provenientes de infecciones de la comunidad identificadas en este estudio.

## **9.2. INFECCIONES POR CANDIDA**

En el presente estudio fue llamativa la elevada prevalencia de *Candida spp.* (301 casos equivalentes al 5% del total), siendo aproximadamente el 80% adquiridos en la comunidad (242), con un llamativo 8% en los cultivos de secreción bronquial. Lo cual constituye una presentación poco habitual considerando que altas prevalencias se evidencian principalmente en pacientes con comorbilidades que generan inmunosupresión como el cáncer (58), dejando pensar que se requiere mayor indagación en los antecedentes de estos pacientes, sin descartar del todo que se trate de colonización dada la presencia de este hongo como comensal en orofaringe, tracto gastrointestinal y vagina (59)

Entre estos aislamientos de diferentes especies de cándida se destaca que, en concordancia con lo reportado en la bibliografía internacional, de los provenientes de la comunidad el 54% son por *Candida albicans* (Tabla 6) (60), lo cual varía cuando se evalúan los aislamientos de infecciones nosocomiales, destacándose particularmente una prevalencia de 32% de *Candida auris* que si bien es un patógeno descrito como emergente (61), su marcada elevación se debe al brote por este microorganismo en la institución que se presentó durante el periodo de estudio; y es llamativo el 7% de los aislamientos en muestras de infecciones extrahospitalarias que podrían significar la circulación del patógeno o una equivocada clasificación del tipo de patología (intra o extrahospitalaria).

## **9.3. INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS**

Desde la década de los 80s, se han venido estableciendo metodologías para la disminución de infecciones nosocomiales desde los datos arrojados por el proyecto SENIC en que se demostró la utilidad de realizar actividades como supervisión y retroalimentación en la disminución de este tipo de patologías (62), lo cual dio importancia la identificación de las etiologías de cada tipo de infección que se da Intrainstitucionalmente, y en el presente estudio se identificó *K. pneumoniae* como el patógeno más frecuente en este ámbito en el 23% de los aislamientos (Tabla 5).

Esto por una parte contrasta no solo con lo hallado en el estudio colombiano EPISEPSIS donde este microorganismo quedo por debajo de *E. coli* y *S. aureus* (12), sino también en los hallazgos de estudios en otros países como por ejemplo en Egipto donde se han identificado mayores prevalencias de *Acinetobacter spp.* (13), o Portugal donde en el tracto respiratorio fue más frecuente la afección por parte de *S. pneumoniae* y *E. coli* en el tracto urinario (14). De la misma forma, cuando se realiza análisis en subgrupos de acuerdo al área de atención donde se tomaron los cultivos se encuentran mínimas variaciones a la hora de comparar con otros estudios previos en diferentes instituciones.

En el servicio de urgencias sigue siendo el germen más frecuente la *E. coli* en urocultivos, al igual que en UCI, UCINT y las muestras extrahospitalarias lo cual no difiere con la mayoría de los estudios previos (10-18 45-80). Ya en los hemocultivos se observa un predominio de *K. pneumoniae* en los tres servicios con frecuencias entre 25-30% (Tabla 8-10) y si bien los cultivos de secreción bronquial persisten con prevalencias elevadas, en urgencias es igual a la de *S. aureus* (29%) y en UCINT es la misma de *Pseudomonas aeruginosa* (20%), lo cual ya es similar a lo reportado en otros estudios (16-18).

Estos hallazgos en el Hospital Universitario San José donde el *Staphylococcus aureus* alcanza incluso un 29% y la pseudomona hasta un 20% de los aislamientos de cultivos de secreción bronquial tomados en pacientes con infecciones nosocomiales, son compatibles con lo descrito internacionalmente donde se ha observado una prevalencia del primero hasta en un 47% y del segundo hasta del 25%, lo cual en parte válida para la institución, la utilidad de las recomendaciones de las guías para manejo empírico de este tipo de infecciones donde se recomienda cobertura de estos patógenos (63, 64)

Además, en infecciones intrahospitalarias ya toman mayor importancia como etiología patógenos como *Enterococcus faecalis* con una prevalencia de 12% en urocultivos (3% en los provenientes de la comunidad), *Enterobacter cloacae* al aparecer en el 16% de los cultivos de secreción bronquial de UCINT (sin mención en infecciones de la comunidad) y *Proteus mirabilis* con un 25% de los aislamientos de líquido peritoneal en UCINT (comparado con un 10% de la comunidad). Lo cual, si bien no concuerda exactamente con prevalencias anteriormente descritas, si se conserva la tendencia a incremento de frecuencia en las infecciones intrahospitalarias con respecto a las extrahospitalarias (65-66)

#### 9.4. PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Considerando que la mayoría de los antimicrobianos son producidos por microorganismos que se han convivido con las bacterias desde hace millones de años es de esperar la expresión de diversos perfiles de resistencia a los mismos y por eso es necesario conocer el más frecuente en cada institución con el fin de establecer un adecuado manejo empírico (19,20). Sobre todo, con la creciente aparición de gérmenes MDR por múltiples factores controlables y no controlables que tienden a llegar a un desenlace más adverso con respecto a los microorganismos susceptibles (21,22,26).

En el presente trabajo se identificó que *E. coli* (el patógeno más frecuente) conto con una resistencia considerable tanto a ampicilina, ampicilina + sulbactam, trimetoprim/sulfametoxazol y cefalosporinas de primera generación, superando el 30% tanto las cepas adquiridas en la comunidad como las intrahospitalarias (figura 4), lo cual contrasta considerablemente con estudios previos que reportaban una adecuada sensibilidad de la misma a la mayoría de los antibióticos (10), aunque cabe destacar que se trata de trabajos con aproximadamente 2 décadas lo cual dadas las circunstancias actuales de uso indiscriminado de antimicrobianos era algo esperable.

Además, si se compara con otros estudios se pueden evidenciar resultados similares como por ejemplo lo reportado por Álvarez et al en el 2009 donde la resistencia a ampicilina fu del 63.2y 71.0% en aislamientos de infecciones adquiridas en la comunidad vs intrahospitalarias (11), aunque al comparar con el estudio de Cardoso et al. En el 2013 donde incluso se identificó 10% de cepas productoras de BLEE en infecciones nosocomiales, hay una importante diferencia si consideramos lo encontrado en el presente trabajo donde la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de 21 y 30% (comunidad/nosocomial), fenotipo que podría darse por medio de producción de BLEE.

Por su parte, *Klebsiella pneumoniae* presento una resistencia casi total a ampicilina con 95 y 98 % en cepas de la comunidad y ambulatorias respectivamente, y si bien la mayoría de las resistencias fueron similares a las *E. coli* (Figura 4), lo cual concuerda con descripciones previas donde hay cepas productoras de BLEE en alrededor del 40% de los aislamientos (15), *K. pneumoniae* presento resistencia del 10% a carbapenémicos en sus cepas de la comunidad y del 14-17% de las intrahospitalarias lo cual fue de 0 en los aislamientos de *E. coli*. Y si bien es un valor mayor a los reportado en el 2013 en la ciudad de Cali donde fue de 2.7% (16), sigue siendo menor a las elevadas prevalencias norteamericanas de enterobacterias

productoras de carbapenemasas que alcanzan hasta el 32% de los aislamientos (67)

Llama la atención también el alto porcentaje de resistencia a imipenem de *P. aeruginosa* proveniente de la comunidad (36%) siendo muy superior al 21% reportado en unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Cali Colombia (16), lo cual sugiere que a pesar de que se cumple con la definición de adquirido en la comunidad, probablemente se incluyen pacientes de alto riesgo para infección por gérmenes resistentes, que son los que con mayor frecuencia sufren de este tipo de infecciones(68), sobre todo en tracto respiratorio donde se identificó con mayor frecuencia este patógeno en el presente estudio (Tabla 7).

El comportamiento de los porcentajes de resistencia de los microorganismos aislados de acuerdo al tipo de muestra evidencia algunos cambios comparado con los aislamientos generales, sin embargo, dichas variaciones no son dramáticas, por lo cual no conlleva a establecer estrategias de manejo distintas de acuerdo al sitio anatómico donde se aísle el microorganismo.

Fluconazol es el antifúngico más utilizado cuando se sospecha o se diagnostica una infección por *Candida* spp (60), representando el 70% de los antifúngicos elegidos, seguido por caspofungina y anfotericina B. Las tasas de resistencia a fluconazol de *C. albicans* reportada a nivel mundial está alrededor del 3% (69-71), sin embargo, en Colombia el panorama parece ser diferente con aislamientos que evidencian resistencias de hasta el 21% (72). En el presente estudio se evidenció un 12% de resistencia, probablemente en relación a factores de riesgo para resistencia a azoles.

Teniendo en cuenta lo anterior, los gram negativos más frecuentes aislados en la institución tienen una resistencia mayor al 50% a la ampicilina sulbactam y mayor al 30% a la ceftriaxona, que son los 2 fármacos más frecuentemente utilizados para afrontar el manejo empírico de las infecciones tanto respiratorias como genitourinarias, lo cual sugiere alta probabilidad de falla terapéutica con estos antimicrobianos y peores desenlaces, dando así pie para discutir la pertinencia de protocolizar el inicio de otro fármaco como manejo inicial antes del aislamiento microbiológico. Lo cual contrasta con las infecciones por *S. aureus* que al tener una resistencia mayor al 20% a la oxacilina tanto de cepas extra hospitalarias como intrahospitalarias, pueden continuar su manejo empírico con vancomicina como se viene realizando hasta el momento.

## 10. CONCLUSIONES

- Los porcentajes de resistencia fueron altos y a su vez estos son mayores en las infecciones asociadas a la atención en salud.
- El uso inadecuado de antibióticos está llevando a un aumento tanto en número como en porcentaje de las resistencias inusuales.
- *E. coli* fue el aislamiento más frecuente, así como urocultivo el tipo de muestra más común; tanto a nivel general como en infecciones adquiridas en la comunidad.
- La unidad de cuidado intensivo fue el servicio con mayor número de aislamientos si a infecciones intrahospitalarias nos referimos, con *K. pneumoniae* como el microorganismo más usual en dichas infecciones.
- El presente trabajo conllevará cambios en los esquemas de tratamiento empírico de las infecciones en el Hospital Universitario San José de Popayán y quizá en el departamento del Cauca.

## 11. RECOMENDACIONES

- Se sugiere el ajuste de las guías de manejo antibiótico empírico actuales de la institución, de acuerdo a los resultados del presente estudio.
- Se debe continuar con el análisis periódico de los perfiles de resistencia de la institución que permita ajustar las guías institucionales de manejo de antibióticos.
- Se recomienda diseñar nuevos protocolos de investigación que permitan establecer los factores de riesgo para infecciones por gérmenes resistentes tanto en la comunidad con el medio intrahospitalario.
- Se recomienda la adquisición de métodos de diagnóstico molecular para establecer los mecanismos de resistencia bacteriana que circulan por la institución.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PloS one*. 2014;9(11):e104475.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
3. González-del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Efecto de la inadecuación de la antibioterapia en Urgencias sobre la eficiencia en la hospitalización. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(4):208-13.
4. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia médica*. 2007;38(2).
5. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(1):33. e1-. e0.
6. Carrara E, Pfeiffer I, Zusman O, Leibovici L, Paul M. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2017.
7. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(1):472-8.
8. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(6):1987-94.
9. Grau S. Principales variables que determinan el coste económico en el tratamiento de una infección. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35:41-5.
10. Alonso R, Fernández-Aranguiz A, Colom K, Herreras A, Cisterna R. Perfil de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Estudio multicéntrico mediante corte de un día. *Rev Esp Quimioterap*. 2000;13:384-93.
11. Varela EÁ, Crespo N, Alarcón RC. Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos en el Hospital “José Martí y Pérez” de Sancti Spíritus, Cuba. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2009;40(3).
12. Molina F, Díaz C, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Medicina Intensiva*. 2011;35(2):75-83.

13. See I, Lessa FC, ElAta OA, Hafez S, Samy K, El-Kholy A, et al. Incidence and pathogen distribution of healthcare-associated infections in pilot hospitals in Egypt. *Infection control and hospital epidemiology*. 2013;34(12):1281-8.
14. Cardoso T, Ribeiro O, Aragao I, Costa-Pereira A, Sarmento A. Differences in microbiological profile between community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired infections. *Acta medica portuguesa*. 2013;26(4):377-84.
15. Scherbaum M, Kusters K, Murbeth RE, Ngoa UA, Kremsner PG, Lell B, et al. Incidence, pathogens and resistance patterns of nosocomial infections at a rural hospital in Gabon. *BMC infectious diseases*. 2014;14:124.
16. Buitrago EM, Hernández C, Pallares C, Pacheco R, Hurtado K, Recalde M. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Infectio*. 2014;18(1):3-11.
17. Saravu K, Prasad M, Eshwara VK, Mukhopadhyay C. Clinico-microbiological profile and outcomes of nosocomial sepsis in an Indian tertiary care hospital--a prospective cohort study. *Pathogens and global health*. 2015;109(5):228-35.
18. Fernández-Mogollón JL, Tello-Vera S, Pizarro-Chima F. Perfil Microbiológico de un Hospital del Seguro Social Nivel III, Chiclayo-Perú. 2014. *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2016;9(1):6-13.
19. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176–87.
20. Allcock S, Young EH, Holmes M, Gurdasani D, Dougan G, Sandhu MS, et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob Heal Epidemiol Genomics* [Internet]. 2017;2:e4
21. Miller MB, Gilligan PH. Mechanisms and Detection of Antimicrobial Resistance. Fifth Edit. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Fourth Edition*. Elsevier Inc.; 2012. 1421-1433.e7 p
22. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins , Epidemiology , and Impact. 2018;36(March):11–23.
23. Molina FJ, Villegas MV. Enfoque de opinión del diagnóstico y el manejo de bacterias gramnegativas multirresistentes. 2014;14(3):197–204.
24. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108–13.
25. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017. 486-552 p.
26. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–98.
27. Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: Causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infect Control*. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*; 2017;6(1):1–8.
28. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations, 2014*. 2014;4(December)
29. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2017;43(10):1464–75.
30. Londoño Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016;20(2):77–83.



31. 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* (2017)
32. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):1–18.
33. WHO. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. *Bull World Health Organ [Internet]*. 2014;61(3):383–94.
34. Retamar, P. et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: A propensity score-based analysis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 56, 472–478 (2012)
35. Para G, Control EL, Resistencia DELA, Bogot BDE. *Boletín*. 2014;(2027).
36. Grupo Germen. Análisis del comportamiento de la sensibilidad a los antibióticos en población pediátrica, en el Departamento de Antioquia, Grupo GERMEN, años 2015 y 2016. *Prim Boletín Grup Germen [Internet]*. 2017;24.
37. CLSI. M100S Performance Standards for Antimicrobial. 2016. 1-282 p.
38. Skov R, Skov G. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance. 2012;(December):1–47.
39. Jesús R, M CJ, Nazaret C-T, Fresco G, Carolina N-SF, Carlota G, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;vol: 33(5):337.e1-337.e21.
40. Pence MA, McElvania TeKippe E, Burnham CAD. Diagnostic assays for identification of microorganisms and antimicrobial resistance determinants directly from positive blood culture broth. *Clin Lab Med*. Elsevier Inc; 2013;33(3):651–84.
41. Mandell, Douglas y Bennett, Enfermedades infecciosas, Principios y practica, cuarta edición, Edit. Panamerica 1997
42. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014.
43. Lozano Carmen, Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos, *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Supl 1):2-
44. Fica Alberto MD. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas, [REV. Med. Clin Condes- 2014; 25(3) 432-444]
45. Molina Francisco Jose MD. . Enfoque de opinión del diagnóstico y el manejo de bacterias gramnegativas multirresistentes, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2014; 14 (3): 197-204.
46. Zilberberg, M. D., Nathanson, B. H., Sulham, K., Fan, W., & Shorr, A. F. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC infectious diseases*, (2017); 17(1), 279.
47. Matta, R., Hallit, S., Hallit, R., Bawab, W., Rogues, A. M., & Salameh, P. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: a multicenter retrospective study in Lebanon. *Journal of infection and public health*, (2018); 11(3), 405-411.
48. Echols, R. M., Tosiello, R. L., Haverstock, D. C., & Tice, A. D. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clinical infectious diseases*, (1999); 29(1), 113-119.
49. Czaja, C. A., Scholes, D., Hooton, T. M., & Stamm, W. E. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clinical infectious diseases*, (2007); 45(3), 273-280.

50. Diekema, D. J., Beekmann, S. E., Chapin, K. C., Morel, K. A., Munson, E., & Doern, G. V.. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. (2003), *Journal of clinical microbiology*, 41(8), 3655-3660.
51. El Atrouni, W. I., Knoll, B. M., Lahr, B. D., Eckel-Passow, J. E., Sia, I. G., & Baddour, L. M. Temporal trends in the incidence of Staphylococcus aureus bacteremia in Olmsted County, Minnesota, 1998 to 2005: a population-based study. *Clinical Infectious Diseases*, (2009); 49(12), e130-e138.
52. Deen, J., Von Seidlein, L., Andersen, F., Elle, N., White, N. J., & Lubell, Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*, (2012); 12(6), 480-487.
53. Moran, G. J., Krishnadasan, A., Gorwitz, R. J., Fosheim, G. E., McDougal, L. K., Carey, R. B., & Talan, D. A. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. *New England Journal of Medicine*, (2006); 355(7), 666-674.
54. Montúfar, F. E., Varón, F. A., Giraldo, L. F., Sáenz, Ó. A., Rodríguez, A., Alarcón, A. M., ... & Álvarez, C.. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes☆. *Infectio*, (2013); 17(1S).
55. Gadsby, N. J., Russell, C. D., McHugh, M. P., Mark, H., Conway Morris, A., Laurenson, I. F., ... & Templeton, K. E. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, (2016); 62(7), 817-823.
56. Musher, D. M., Abers, M. S., & Bartlett, J. G.. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clinical Infectious Diseases*, (2017); 65(10), 1736-1744.
57. Jain, S., Self, W. H., Wunderink, R. G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A. M., ... & Chappell, J. D. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *New England Journal of Medicine*, (2015); 373(5), 415-427.
58. Kontoyiannis, D. P., Reddy, B. T., Torres, H. A., Luna, M., Lewis, R. E., Tarrand, J., ... & Raad, I. I. (2002). Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clinical infectious diseases*, 34(3), 400-403.
59. Naglik, J. R., Challacombe, S. J., & Hube, B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003; 67(3), 400-428.
60. Horn, D. L., Neofytos, D., Anaissie, E. J., Fishman, J. A., Steinbach, W. J., Olyaei, A. J., ... & Webster, K. M.. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical infectious diseases*, (2009); 48(12), 1695-1703.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast Candida auris. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html> (Accessed on July 08, 2016).
62. Hughes, J. M.. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy*, (1988); 34(6), 553-561.
63. Kollef, M. H., Shorr, A., Tabak, Y. P., Gupta, V., Liu, L. Z., & Johannes, R. S. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*, (2005); 128(6); 3854-3862.
64. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... & Griffin, M. R. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, (2019); 200(7), e45-e67.
65. Emori, T. G., & Gaynes, R. P.. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clinical microbiology reviews*, (1993); 6(4), 428-442.
66. Luzzaro, F., Viganò, E. F., Fossati, D., Grossi, A., Sala, A., Sturla, C., ... & AMCLI Lombardia Hospital Infections Study Group.. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, (2002); 21(12), 849-855.

67. Woodworth, K. R., Walters, M. S., Weiner, L. M., Edwards, J., Brown, A. C., Huang, J. Y., ... & Kainer, M. A.. Vital signs: containment of novel multidrug-resistant organisms and resistance mechanisms—United States, 2006–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, (2018); 67(13), 396.
68. Arancibia, F., Bauer, T. T., Ewig, S., Mensa, J., Gonzalez, J., Niederman, M. S., & Torres, A.. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Archives of internal medicine*, (2002); 162(16), 1849-1858.
69. Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. In: Lippincott Williams & Wilkins, editors. *Antifungal Drugs: Mechanism of Action, Drug resistance, Susceptibility Testing and Assays of activity in biological fluids*. 5th ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health. 2005. P. 226-265. 2.
70. Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 285-302. 3.
71. Wang JL, Chang SC, Hsueh PR, Chen YC. Species distribution and fluconazole susceptibility of *Candida* clinical isolates in a medical center in 2002. *J Microbiol immunol infect*. 2004; 236 – 241.
72. Gutiérrez C, Bedout C, Tobon AM, Cano LE, Arango M, Tabares AM, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazole de aislamientos de *Candida* spp., obtenidos de mucosa oral de pacientes con sida. *Infectio* 2007; 11(4): 183-189
73. Cortes, Jorge Alberto, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bogota, Colombia: Public Health implications. *Revista de salud pública*, 2007, vol. 9, no 3, p. 448-454.

## **13. ANEXOS**

### **I. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**



 <b>HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ</b> <i>Juntos mejoramos tu salud</i>	<b>COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION CIENTÍFICA</b>	FO-ARH-01
		Versión: 02
		Página 1 de 3

**ACTA DE AVAL: ACTA N° 03 - 2019**

**PROYECTO: "PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE POPAYÁN. JUNIO 2016 A MAYO 2018"**

**Tipo de investigación:** Cuantitativa. Tipo de muestra: no probabilístico, sino por conveniencia.

**Investigador principal:** Dairo Lorenzo Vargas Zabala (Residente Medicina Interna)

**Director científico:** Dr. John Jairo Cardeño

**Director metodológico:** Dr. Hernando Vargas Uricoechea

**Institución:** Universidad del Cauca

Califica para optar el grado de Especialización en Medicina Interna.

Código interno  Fecha en que fue solicitado:

El comité de Ética de la investigación científica del Hospital Universitario San José creado mediante Resolución 0665 del 19 de Octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social por el cual se determinan las normas Éticas, Científicas, Técnicas, Administrativas de la investigación científica de salud en Colombia, la declaración de Helsinki de 1964, el Código de Belmont, el Código de Regulaciones Federales del Instituto Nacional de Salud Norteamericano.

**Número de miembros:** seis (6), todos los miembros participaron en la aprobación del proyecto.

**Listado de miembros:**

**Dra. Shirley P. Albor**

**Dr. Jairo Valencia**

**Dr. Roberth Ortiz Martínez**

**Dra. Yolanda Botero de Casas**

**Dra. María Eugenia Miño**

**Enf. Enid Garzón**

Dirección: Carrera 6 No 10N - 142  
[www.hospitalsanjose.gov.co](http://www.hospitalsanjose.gov.co)

Conmutador: 8234508- Extensión: 286  
 Email [etica\\_medica@hospitalsanjose.gov.co](mailto:etica_medica@hospitalsanjose.gov.co)



Este comité avala el presente proyecto, previo estudio, análisis del:

<input checked="" type="checkbox"/>	Resumen del proyecto	<input checked="" type="checkbox"/>	Presupuesto
<input checked="" type="checkbox"/>	Marco teórico	<input checked="" type="checkbox"/>	Instrumentos de recolección de datos
<input checked="" type="checkbox"/>	Objetivos	<input checked="" type="checkbox"/>	Formatos y anexos
<input checked="" type="checkbox"/>	Metodología	<input checked="" type="checkbox"/>	Consentimiento Informado
<input checked="" type="checkbox"/>	Análisis del riesgo	<input checked="" type="checkbox"/>	Manejo de la confidencialidad
<input checked="" type="checkbox"/>	Operacionalidad de las variables		

**Beneficio:** Son pocos los estudios en Colombia en los que se establece un perfil de resistencia a antimicrobianos que permita decidir sobre la terapia; tampoco la institución hospitalaria cuenta con información específica y actualizada sobre los perfiles de resistencia a antimicrobianos de los gérmenes que se aíslan en los pacientes, lo que aumenta el riesgo de elección inadecuada de antibióticos. El estudio tiene como propósito brindar información sobre la epidemiología de las infecciones más comunes en nuestro medio y describir el perfil de resistencia antibacteriana de los aislamientos llevados a cabo en los dos últimos años. Es benéfico en el sentido de proporcionar herramientas para la toma de decisiones frente al manejo antibiótico empírico por uno más adecuado, lo que se traduce en mejores resultados clínicos, menos presión o selección de resistencia a antimicrobianos y menos costos para el sistema de salud.

El investigador principal informará al Comité de Ética de la Investigación Científica lo siguiente:

- De cualquier cambio que se presente en el proyecto.
- Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo beneficio para los sujetos de la investigación.
- La suspensión o terminación prematura del proyecto.
- Al finalizar el estudio los investigadores responsables del proyecto deberán presentar un informe de los resultados obtenidos al Hospital Universitario San José, para los efectos pertinentes como publicaciones, acceso bibliográfico u otros.
- Se llevará a cabo por parte del comité seguimiento del desarrollo del proyecto de manera aleatoria.

 <b>HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ</b> <i>Juntos mejoramos tu salud</i>	<b>COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA</b>	FO-ARH-01
		Versión: 02
		Página 1 de 3

- Las decisiones significativas tomadas por otro Comité de Ética o autoridades reguladoras para el estudio propuesto y una indicación de la modificación o modificaciones del protocolo realizadas en esa ocasión.

Este aval tendrá vigencia por un año a partir de la fecha de su aprobación, luego de la cual deberá ser revisado y actualizado, se firma en la Ciudad de Popayán a los veinticinco (25) días del mes de abril de 2019.

Atentamente,

  
**Dra. YOLANDA BOTERO DE CASAS**  
 Coordinadora C.E.I.C  
 Hospital Universitario San José E.S.E.

  
**SHIRLEY P. ALBOR CÁRDENAS**  
 Subgerente científica  
 Hospital Universitario San José E.S.E.

*Proyectó: Yolanda María Botero de Casas*  
*Elaboró: Carolina Chaves D.*  
*Archivado según TRD: AVALES 2019*

Dirección: Carrera 6 No 10N – 142  
[www.hospitalsanjose.gov.co](http://www.hospitalsanjose.gov.co)

Conmutador: 8234508- Extensión: 286  
 Email [etica\\_medica@hospitalsanjose.gov.co](mailto:etica_medica@hospitalsanjose.gov.co)



 <p><b>HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ</b> EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO POPAYÁN "Juntos mejoramos tu salud" NIT 891.580.002-5</p>	<p><b>COMITÉ ÉTICA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA</b></p>	FO-ARH-01
		Versión: 03
		Página 1 de 1

Popayán, 27 de abril de 2020

Doctor  
**DAIRO LORENZO VARGAS ZABALA**  
 Residente Medicina Interna  
 Investigador Proyecto

Atento saludo

De acuerdo a su solicitud de fecha 21 de abril de 2020, de renovación del aval del proyecto denominado **"PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE POPAYÁN. JUNIO DE 2016 A DICIEMBRE DE 2019."**, aprobado el día 25 de abril de 2019. Se encuentra en curso la investigación, cuyo propósito es brindar información sobre la epidemiología de las infecciones más comunes en nuestro medio y describir el perfil de resistencia antibacteriana de los aislamientos llevados a cabo en los últimos tres años.

Revisado el proyecto por parte del Comité de Ética de la Investigación Científica, se renueva el aval por un año a partir de la fecha.

Atentamente

  
**YOLANDA BOTERO DE CASAS**  
 Coordinadora del CEIC  
 Hospital Universitario San José

*Proyectó: Yolanda María Botero de Casas  
 Elaboró: Carolina Chaves D  
 Archivado según TRD: AVALES 2020*