



Perfil de Resistencia Bacteriana en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018

**José Mario Sánchez Benthám
Jorge Mario Ucros Gonzalez**

Universidad Simón Bolívar

Facultad de Ciencias de la Salud – Departamento de Postgrados

Programa de Especialidad Médica en Medicina Interna

Barranquilla (Atl), Colombia

2019

Perfil de Resistencia Bacteriana en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018

Jose Mario Sanchez Bentham
Jorge Mario Ucros Gonzalez

Tutor Disciplinario:
Felipe Gonzalez Cortes

Tutor Metodológico:
Henry J. González Torres
Bio., Spc App Stat, MSc Bio (GenPop)., DrSc (Cand) BioMed

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud – Departamento de Postgrados
Programa de Especialidad Médica en Medicina Interna
Barranquilla (Atl), Colombia
2019

Agradecimientos

A Dios por permitirnos contribuir en la vida de muchas personas de manera positiva y generar en nuestros corazones el don del servicio.

Resumen

Objetivo: Evaluar el perfil de resistencia bacteriana en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018 **Metodología:** Estudio

retrospectivo, descriptivo, transversal en una clínica de cuarto nivel de alta complejidad de la ciudad de Barranquilla, durante el periodo de 2016-2018.

Resultados: Se revisaron 3032 aislamientos bacterianos, de los cuales se analizaron un total de 3026 aislados pertenecientes a tres tipos de hospitalización Hemodinamia (n: 121), hospitalización Adulto general (n: 2684) y Medicina Interna (n: 221). El grupo de bacterias más frecuentes fueron las Enterobacterias (n: 5 spp) que correspondió al 50.6%, Gram (-) (n: 7 spp) con una representación en número de aislados del 27,6%, y el 21,6% para las Gram (+) (n: 8 spp). Para todas las Hospitalizaciones las enterobacterias fueron las de mayor prevalencia, las bacterias Gram(-) en hemodinamia tuvieron una mayor prevalencia, 33%, respectivamente; mientras que las Gram(+) mostraron una baja prevalencia, siendo más alta en hospitalización adulto 22,1%. **Conclusión:** las bacterias con mayor número de aislamientos durante el periodo del estudio fueron E coli, K. pneumoniae P. aeruginosas y S.aureus.

Palabras Clave Resistencia microbiana, Hospitalización, Enterobacterias, Gram -, Gram +, Fenotipo.

Abstract

Objetivo: Evaluar el perfil de resistencia bacteriana en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018 **Metodología:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal en una clínica de cuarto nivel de alta complejidad de la ciudad de Barranquilla, durante el periodo de 2016-2018.

Resultados: Se revisaron 3032 aislamientos bacterianos, se los cuales se analizaron un total de 3026 aislados pertenecientes a tres tipos de hospitalización Hemodinamia (n: 121), hospitalización Adulto general (n: 2684) y Medicina Interna (n: 221). El grupo de bacterias más frecuentes fueron las Enterobacterias (n: 5 spp) que correspondió al 50.6%, Gram (-) (n: 7 spp) con una representación en número de aislados del 27,6%, y el 21,6% para las Gram (+) (n: 8 spp). Para la todas las Hospitalizaciones las enterobacterias fueron las de mayor prevalencia, las bacterias Gram- en hemodinamia fueron las de mayor prevalencia 33%, respectivamente; mientras que las Gram+ mostraron una baja prevalencia, siendo más alta en hospitalización adulto 22,1%. **Conclusión:** las bacterias las bacterias con mayor número de aislamientos durante el periodo del estudio. fueron E coli, K. pneumonidae P. aeruginosas y S.aureus , las bacterias con mayor número de aislamientos durante el periodo del estudio.

Keywords: palabras clave en inglés (preferiblemente seleccionadas de las listas internacionales que permitan el indizado cruzado).

Contenido

Introducción.....	9
Capitulo I. Planteamiento de la Investigación.....	11
1.2 Objetivos.....	14
1.2.1 General.....	14
1.2.2. Especifico	14
Capítulo II. Marco Teórico.....	15
2.1 Antecedentes de la investigación	15
2.2 Comportamiento Biológico de algunos microorganismos	18
2.3 Procesos relacionados a los fármacos	19
2.4 Complejidad actual de la resistencia microbiana	20
Capítulo III. Materiales y Métodos	21
3.1 Tipo de estudio.....	21
3.2 Área de estudio	21
3.3 Población de estudio	22
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	22
3.5 Fuente de informacion.....	¡Error! Marcador no definido.
3.6 Fuente de información.....	23
3.7 Fase de Campo y Análisis de los Datos.....	23
3.8 Aspecto Ética.	25
Capitulo IV. Resultados	26
Discusiones	32
Conclusiones.....	36
Referencias Bibliográficas	37

Lista de tablas

Tabla 1 Frecuencia de aislados y porcentaje de resistencia por grupo bacteriano y por tipo de hospitalización.....	27
Tabla 2 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (+)	27
Tabla 3 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (-)	28
Tabla 4 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Enterobacterias.....	29
Tabla 5 Porcentaje de Resistencia por Familia de Antimicrobiano y Grupo de Bacteriano	30

Lista de figuras

Ilustración 1 Análisis de Correspondencias Simples (IC. 95%) de la Resistencia por Tipo Especie de Bacteria y tipo de hospitalización.....	31
--	----

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS)(1), ha creado estrategia enfocadas a contener la resistencia a los antibióticos mediante la prevención y control de la vigilancia y el uso racional de los antibióticos en las áreas hospitalarias(2,3).

La resistencia bacteriana se ha convertido en una preocupación a nivel global para la salud pública y entidades prestadoras de servicio debido al continuo surgimiento de microorganismos multirresistentes(4,5)esta problemática se ha incrementado gracias al uso y a la administración irracional de antibióticos por parte de la comunidad y en instancias hospitalarias (6–8).

En países de la unión Europa se calculan 400.000 infecciones y 25.000 muertes atribuibles a microorganismos fármacoresistentes y en USA más de 2 millones de personas al año se ven infectadas por estos microorganismos y fallecen 23.000 personas cada año (9). Son muchas las infecciones secundarias a microorganismos multirresistentes que ocurren en distintas áreas de hospitalización y cerca de la mitad son en pacientes críticos(3). La apropiada administración de la terapia antibiótica en primera instancia es un determinante clave para el desenlace de un paciente con infección grave, aunque, debe existir un equilibrio entre la terapia antibiótica inicial y la prevención del uso innecesario de antibióticos(10).

Uno de los factores asociados al incremento de la morbimortalidad, es el tiempo de hospitalización y el tipo de hospitalización, además de los sobre costos sanitarios. Debido a que es un potencial factor de riesgo de la mortalidad dentro del área hospitalaria (11), lo que coincide con el trabajo de Petty et al. (2019)

donde describen que los antibióticos prescritos en entornos de atención ambulatoria y a largo plazo no mejoran y pueden provocar eventos adversos (12), lo que puede generar un incremento en la prevalencia de microorganismos resistentes que conlleva a desenlaces en pacientes gravemente enfermos (13–16). En Colombia se ha identificado la presencia de diferentes problemas relacionados al uso de antibióticos parenterales, es de hasta un 34.6% de los casos, además de muchas patologías profundas y duraderas que favorecen el desarrollo de infecciones microbianas (17,18).

Teniendo en cuenta lo descrito con antelación resulta importante hacer una descripción con respecto a la resistencia microbiana presentada en las distintas áreas de hospitalización de la Clínica General del Norte. A su vez describir el desarrollo de los grupos de microorganismos resistentes a los antibióticos, teniendo en cuenta la distribución hospitalaria, siendo determinante poseer conocimiento de cómo esta fluctuando la resistencia hacia los antibióticos en nuestra población de estudio con la finalidad de generar un aporte científico dentro del área médica, prevenir desenlace nada favorable y servir de apoyo en la toma de decisiones.

Capítulo I. Planteamiento de la Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

La resistencia bacteriana a los antibióticos (ATB) se ha convertido en una preocupación a nivel mundial para la salud pública y las entidades prestadoras de servicios a la salud (5,8), debido a que constituye una amenaza creciente para la salud pública, puesto que en los últimos años se ha generado un declive en la eficacia de los tratamientos, porque al adquirir estas infecciones hay un mayor riesgo de multiresistencia y diseminación hacia otras áreas hospitalarias (19).

La mortalidad y morbilidad es causada por este factor de riesgo hospitalario que conlleva a sobre costo, que es de carácter complejo y global que, incluyendo un gran número de especies bacterianas de mucha importancia médica, y siendo de difícil control por su respectiva multicausalidad. Además, el uso y la administración irracional de antimicrobianos han contribuido a la resistencia bacteriana, debido a que el 70% de las bacterias en la actualidad son responsables de las infecciones nosocomiales y son resistentes a uno de los antibióticos más frecuentemente utilizados para tratarlas (8).

el uso clínico de cada antibiótico nuevo ha sido seguido progresivamente por el aumento de la resistencia antes de la aplicación del primer antibiótico a un paciente. En las últimas décadas, esto se ha convertido en una coacción urgente, con bacterias encontradas en muchas partes del mundo que son resistentes a casi todo, o de hecho a todos los antibióticos actualmente disponibles (20).

En España se evidencia en la actualidad que las cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles del 5 al 10 % a la penicilina, la *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son 13 y 16% hoy día resistentes a la cefotaxima, la *E. coli* presenta 34% de resistencia a las fluoroquinolonas, esto desde la introducción de la penicilina en la práctica clínica. En Sudáfrica la resistencia de la tuberculosis a los antibióticos representa el 3% de los casos, pero consumen un tercio de los recursos asignados a la enfermedad(9).

En Estados Unidos alrededor de 2 millones de personas adquieren infecciones graves causadas por bacterias resistentes al menos a un antibiótico recomendado cada año (21). En Ecuador se ha reportado para el año 2007 resistencia acumulada *E. coli* de 59 al 68% para sulfa-trimetopim de 41 al 59 % para Ciprofloxacina y de 72 al 82 % para ampicilina dependiendo si fue aislada en muestras de hospital o de la comunidad (22). En Colombia se crean grupos de vigilancia que han descrito de manera detallada las resistencias de microorganismos a los antibióticos en instituciones de las ciudades de Bogotá, Cali, Medellín y Villavicencio(23), con el propósito de tener resultados de la resistencia bacteriana que evita el éxito en los tratamientos de las enfermedades infecciosas por la presencia de microorganismos resistentes tales como *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y bacilos Gram negativos resistentes a tres o más familias de antimicrobianos en ambientes hospitalarios (24).

El consumo elevado de antibióticos sin la debida prescripción médica, el constante flujo de especies patógenas, en el entorno comunitario favorece el desarrollo a la resistencia y amenaza el éxito de los tratamientos a nivel hospitalario en múltiples niveles de atención en salud, desarrollando un entorno propicio para la transferencia de genes de resistencia a partir de la propagación de las bacterias (25). Otro problema son las enfermedades infecciosas por microorganismos multiresistentes, como los bacilos Gram negativos, que resistentes a tres o más familias de antimicrobianos en ambientes hospitalarios y sumado el *Enterococcus* spp., resistentes a la vancomicina, también resistentes en este tipo de espacio ejerciendo una prioridad para la salud (26).

El aumento de la resistencia bacteriana ha surgido no solo para las bacterias Gram-negativas sino también para las Gram-positivas, debido a la alta incidencia de infecciones de origen nosocomial, sumándose a la morbilidad en pacientes que presentan un grado de complejidad (27). También a causa de estancia hospitalaria largas, hospitalización previa, terapias antibióticas previas y días de estancia hospitalaria, dentro del mismo hospital la distribución a la resistencia cambia entre los diferentes servicios; otro problema es la población que posee factores de riesgo debido a la diversidad de los contextos asociados a cada persona (comorbilidades, edad, inmunosupresión, entre otros) (28).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente se propone la presente investigación para dar respuesta al siguiente interrogante: ***¿Cuál es el perfil de***

***resistencia microbiana en una red de apoyo hospitalario en el Litoral Caribe
(Sta Marta, Mag, Cart, Bol., Baq, Atl) durante los años 2016 a 2018?***

1.2 Objetivos

1.2.1 General

Evaluar el perfil de resistencia bacteriana en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.

1.2.2. Especifico

1. Caracterizar los microorganismos presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.
2. Determinar la tasa de resistencia de los microorganismos presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.
3. Comparar la tasa de resistencia presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.

Capítulo II. Marco Teórico

2.1 Antecedentes de la investigación

El primer gran descubrimiento para combatir y radicar una infección causada por microorganismos fue hecho por Paul Ehrlich a principios del siglo XX. Este médico llegó a disponer de las mejores fuentes de la industria química sintética y de un equipo pluridisciplinar, y sus esfuerzos se centraron en los compuestos arsenicales con el objetivo de encontrar la bala mágica como le llamaba contra la espiroqueta causante de la sífilis (*Treponema pallidum*) pero que también era tóxico para las células humanas. Ehrlich trabajó en la idea de que el arsénico podía incorporarse dentro de compuestos orgánicos de tal manera que perdiera su toxicidad para las células humanas manteniendo sus propiedades antimicrobianas. Después de ensayar 605 sustancias con estas características encontró un compuesto, el 606, que cumplía estos requisitos. A esta sustancia la llamó Salvarsan y fue el primer compuesto químico sintetizado en laboratorio que podía curar una enfermedad sin ser tóxico para el paciente(29).

El microbiólogo inglés Alexander Fleming en 1928 observó en una placa de agar inoculada con *Staphylococcus aureus* que estaba contaminada con el hongo *Penicillium notatum*, las colonias de *Staphylococcus* eran destruidas por alguna actividad de las colonias del hongo. A partir de este hongo realizó la extracción de un compuesto que era el responsable del efecto inhibitorio al que llamó Penicilina. Si bien Fleming reconoció el enorme potencial terapéutico de la penicilina, encontró serios problemas para aislarla y purificarla. El primer ensayo clínico con

una preparación cruda de penicilina se llevó a cabo el 12 de febrero de 1941. El paciente era un policía de Oxford que se estaba muriendo por una infección con *Staphylococcus* (septicemia). Desde ese mismo momento los antibióticos fueron aumentando y vinieron a revolucionar el manejo de las enfermedades infecciosas(30).

En las bacterias patógenas u oportunistas la resistencia antimicrobiana es un fenómeno progresivo que aparece luego de la introducción de los distintos antimicrobianos, se genera y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multiresistencia y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad.

El efecto y la capacidad de resistencia de algún antimicrobiano están presente en forma infrecuente en una población bacteriana antes de la exposición al compuesto. “La frecuencia de este fenómeno es muy baja y oscila entre 10^{-6} a 10^{-7} (una bacteria dotada con la capacidad de resistir un compuesto determinado cada un millón o 10 millones de individuos en una población). Ante una exposición al producto, estas bacterias resistentes son seleccionadas, manteniendo su capacidad replicativa y reemplazando a la población original con una nueva población resistente. Los individuos resistentes no son más virulentos que los originales y en algunos casos, su capacidad replicativa es más lenta”. Por lo cual, si la presión selectiva se suspende, la población nativa puede en teoría recolonizar al paciente ser reemplazada luego de algún tiempo por la población resistente. Claramente explica por qué la resistencia antimicrobiana es menos frecuente en la comunidad, pero es común en los hospitales, donde nunca cesa la presión

selectiva(31).

Se han testimoniado el surgimiento y la diseminación de la resistencia antimicrobiana por bacterias patógenas en la última década del siglo XX y la primera década del siglo XXI. En 1948 se evidencia el primer caso de resistencia a la penicilina y hoy prácticamente todos los microorganismos conocidos desarrollan resistencia a uno o más antibióticos utilizados en clínica(26).

Conforme pasan las décadas se ha ido desarrollado múltiples reportes enfocada a determinar, ¿porque al tratar un paciente con el antibiótico previamente estudiado su alcance de combatir el microorganismo, el paciente no mejora? lo cual ha llevado a realizar investigaciones hospitalarias basadas en la resistencia microbiana yendo estas cada día en aumento.

En Costa de Ponent, España durante los periodos de 1993 a 1996 y segundo periodo año 2000 al 2002 se evidencia el elevado consumo de antibióticos (CAB) para ambos periodos, la penicilina predominó todos los años, aunque durante el primer periodo se evidencia el 46.9% de consumo y durante el segundo periodo un aumento de 57,8%. Los macrólidos, quinolonas, cefaloporinas, sulfamidas y tetraciclina tuvieron un mayor consumo durante el primer periodo de estudio(32). En Malasia durante el año 2013 se evalúa los factores que influyen en el patrón de uso de drogas y los patrones de adquisición de antibióticos en entornos de atención primaria, Las infecciones del tracto respiratorio fueron las más comúnmente tratadas, los antibióticos más usados fueron la amoxicilina con un 35.2%, la cloxacilina fue administrada 26,3%, la eritomicina un 22.3%, la

bacampicilina un 7.2%, la cefalexina 6.9%, y lo más preocupante en el estudio fue la preferencia de los médicos por tratar las infecciones con amoxicilina. El 18% de todas las prescripciones de amoxicilina fueron consideradas inapropiadas de acuerdo con las pautas antibióticas de la OMS(33).

2.2 Comportamiento Biológico de algunos microorganismos

Los microrganismos poseen mecanismos que les confieren comportamientos de resistencia un ejemplo claro son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que son enzimas que se transmiten por medio de plásmidos; estos organismos productores de este tipo de enzimas se encuentran en la familia de las enterobacterias, especialmente miembros del género *Klebsiella* y *E. coli*(34).

Las BLEE hidrolizan un amplio espectro de antibióticos betalactámicos, no solo aminopenicilinas, ureido penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido, sino además las cefalosporinas de amplio espectro y el aztreonam.

A nivel hospitalario encontramos la *Pseudomonas aeruginosa* microorganismo que cobra mayor fuerza cada día debido a que es endémico de los centros de salud. Es un bacilo que se caracteriza por la capacidad de recuperarse en ambientes y hospederos (suelo, agua, animales y humano), otra ventaja que poseen es el requerimiento mínimo nutricional y pueden adquirir resistencia por múltiples mecanismos que incluyen la presencia de betalactamasas tipo AmpC, de espectro extendido y mecanismos de pérdida de la permeabilidad a los antibióticos(34).

2.3 Procesos relacionados a los fármacos

Los antibióticos a partir de la administración intravenosa por vía parenteral alcanzar altas concentraciones plasmáticas. Antibióticos como la ceftriaxona a nivel intramuscular consigue concentraciones plasmáticas elevadas, con niveles terapéuticos durante 24 h, mientras que las penicilinas procaína y benzatina se depositan a nivel muscular y se reabsorben lentamente (35).

Los antibióticos de derivados sintéticos o semisintéticos (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales) poseen absorción rápida muy distinto ocurre con las sustancias nativas que poseen absorción lenta o nada por vía digestiva. En la sangre circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; sólo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo bilis y líquido³²sinovial. la cloxacilina y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta hasta el 10-30%, mejorando la inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR). Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25-50% de las concentraciones plasmáticas(35).

Los betalactámicos poseen un metabolismo es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal. La cefoperazona más ceftriaxona predominan en la excreción por vía biliar, la cefalotina más la cefotaxima pocos sufren desacetilación en el metabolismo, pero la imipenem sufre de la inactivación por las hidroxipeptidasas renales. Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal(35).

2.4 Complejidad actual de la resistencia microbiana

La resistencia bacteriana es un fenómeno donde los microorganismos resistentes no sean susceptibilizados a ser eliminados o contenidos, basándose en la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)(36,37). Debido a la emergencia en los ambientes clínicos de los fenotipos multirresistentes (38), va en aumento la preocupación de los expertos por la aparición de las llamadas superbacterias (“superbugs”), estas son bacterias con elevados niveles de resistencia a la mayoría de los antibióticos recomendados para el tratamiento de las infecciones que producen y con altos índices de morbilidad y mortalidad(39).

Capítulo III. Materiales y Métodos

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio es descriptivo, retrospectivo, longitudinal, donde se explora la resistencia microbiana a los antibióticos de la población atendida en la clínica de cuarto nivel de complejidad General del Norte en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 -2018.

3.2 Área de estudio

La Organización Clínica General del Norte (OCGN) se encuentra ubicada en el Barrio Colombia en la ciudad de Barranquilla, la cual se encuentra ubicada en el departamento del Atlántico a 13 km de la desembocadura del río Magdalena, al noreste de Colombia dentro del rango de las coordenadas 10° 58' Latitud Norte y a los 74° 47' Longitud Oeste. La temperatura de la ciudad de Barranquilla corresponde a la zona costera tropical, con una temperatura que oscila alrededor de los 30° C, con dos temporadas climáticas, una temporada lluviosa y una temporada seca. Es considerada la cuarta ciudad más importante de Colombia.

La OCGN es una institución privada de mayor impacto y crecimiento en la costa norte colombiana. En la actualidad esta IPS posee una capacidad instalada en área de construida de 30.000 metros cuadrados, tiene una oferta disponible que supera las 500 camas y un cuerpo médico de más de 500 especialistas en las diferentes especialidades y sub especialidades de la medicina. Cuenta con un

completo portafolio de servicios ambulatorios y hospitalarios, tanto de tipo diagnóstico, terapéutico y de rehabilitación, destacándose el servicio de imágenes diagnósticas, la capacidad resolutoria en el área quirúrgica (cirugía de mediana y alta complejidad), y el Servicio Integral de Medicina Crítica (Urgencias, Unidades de Cuidados Intensivos de Adulto, Pediátrico y Neonatal).

3.3 Población de estudio

Fue seleccionada todos los registros de resistencia microbiana de la base de datos de la Clínica General del Norte atendidos en el área de hospitalización durante los años 2016 y 2018.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Compromiso de la dirección de la clínica General del Norte en la participación y aceptación de la estrategia de intervención.
2. Que la clínica General del Norte cuente con un sistema de registro de información sobre los antibióticos dispensados.
3. Que la clínica General del Norte realice perfiles de resistencia y sensibilidad a antibióticos (antibiograma).

Criterio de exclusión:

1. Que la OCGN no acepte la realización del estudio.
2. Que la OCGN no se prescriban/dispensen antibióticos.

3. La OCGN no realice perfiles de resistencia y sensibilidad a antibióticos (antibiograma).

Para el desarrollo del estudio se organizó una base de datos con registro de los resultados de estudios microbiológicos (cultivos) comprendidos entre los años 2016 a 2018 de bacterias Gram positivas, Gram negativas y Enterobacterias de 3 tipos de hospitalización (hemodinamia, hospitalización adulto y hospitalización medicina interna).

3.6 Fuente de información

Los datos se tomaron de una fuente de información secundaria; sistema de registro WHONET del servicio de laboratorio clínico de la CGN.

Luego se organizó una base de datos con registro de los resultados de estudios microbiológicos (cultivos) comprendidos entre los años 2016 a 2018 de bacterias Gram positivas, Gram negativas y Enterobacterias de 3 tipos de hospitalización (hemodinamia, hospitalización general adulto y hospitalización medicina interna).

3.7 Fase de Campo y Análisis de los Datos

- Se Caracterizó la flora de los microorganismos presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización general adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.

- Se recolectaron los datos del WHONET mediante una script ALL INCLUSIVE, bajo un perfil genérico a ALL PROCEDURE, ALL ATB, ALL MICRO, ALL SAMPLE, ALL SITE, ALL PROCEDURE.
- Se determinó la tasa de resistencia de los microorganismos presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización general adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.
- Se realizó la frecuencia y porcentaje por microorganismo y por ATB que fueron resistente.
- Se compararon las tasas de resistencia presentes en los servicios de Hemodinamia, Hospitalización general adulto y Hospitalización medicina interna en una clínica de cuarto nivel en Barranquilla (ATL, COL) entre los años 2016 – 2018.
- Para finalizar, se efectuaron pruebas comparativas de proporciones entre las variables con significancias estadísticas y epidemiológica. Y se realizó una serie de tiempo para comparar el comportamiento de las tasas de resistencia.

Para el análisis de los datos se tuvo en cuenta porcentajes, media y rangos intercuartílicos, a su vez se realizó la asociación entre el lugar de la muestra y el grupo de microorganismo a partir del χ^2 y la relación global se realizó con un análisis de correspondencias simples. Los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete R.

3.8 Aspecto Ético.

Los nombres y datos de afiliación de los pacientes se mantendrán ciegos, se reportarán los resultados a nivel central y en caso de publicar los resultados serán genéricos para no comprometer el nombre de los pacientes participantes.

Capítulo IV. Resultados

Se revisaron 3032 aislamientos bacterianos, de los cuales se analizaron un total de (n: 3026) aislados en hospitalización. El grupo de bacterias más frecuentes fueron las Enterobacterias (n: 5 spp) con un número de aislados de 50,6% y Gram (-) (n: 7 spp) con una representación en número de aislados del 27,6% y 21,6% para las Gram (+) (n: 8 spp). Para hemodinamia y hospitalización en medicina interna las Enterobacterias fueron las de mayor prevalencia, 50,4% y 56,1%, respectivamente; mientras que las bacterias Gram (-) en hemodinamia tuvieron una prevalencia de 33% y hospitalización adulta con el 27,6%. No se encontró asociación entre el tipo de hospitalización con el tipo de bacteria ($p < 0.2186$).

Al comparar la resistencia bacteriana entre áreas de hospitalización, se encontró que, tanto para la hospitalización adulto general como para la hospitalización en medicina interna hubo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$),

Las muestras biológicas más frecuentes para los microorganismos aislados fueron: Orina (35%), Sangre (30%), y heces fecales (17%), respectivamente. El tipo de muestra biológica predominante fue la orina, en hospitalización de medicina interna con un 46%. Tabla 1.

Tabla 1 Frecuencia de aislados y porcentaje de resistencia por grupo bacteriano y por tipo de hospitalización.

Tipo de Microorganismo	Tipo de Hospitalización			TOTAL
	Hemodinamia	Hospitalización General Adulto	Hosp. Medicina Interna	
Enterobacteria	61 (50,41%)	1348 (50,22%)	124 (56,11%)	1533 (50,66%)
Gram -	40 (33,06%)	742 (27,65%)	55 (24,89%)	837 (27,66%)
Gram +	20 (16,53%)	594 (22,13%)	42 (19,00%)	656 (21,68%)
TOTAL	121 (100,00%)	2684 (100,00%)	221(100,00%)	3026 (100,00%)

En cuanto a los Gram (+), las bacterias que presentaron una resistencia mayor al 50% de acuerdo al ATB fueron: *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococos fision*, *Staphylococcus aureus*, *Stapylococcus coagulasa negativo*, *Stapylococcus epidermidis* para Oxacilina; *Enterococcus faecalis*, *Enterococos fision*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pneumoniae* para la Clindamicina; *Stapylococcus coagulasa negativo*, *Stapylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococos fision* para Eritromicina; el *Enterococcus avium* fue resistente al linezolid; *Stapylococcus coagulasa negativo* para Trimetoprim sulfametoxazol (Tabla 2).

Tabla 2 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (+)

Gram(+)	CLI	ER	LNZ	OXA	ST
eav (n:2)	50%	50%	100%	100%	-
efa (n:128)	91%	40%	2%	100%	12%
efm (n:14)	69%	57%	7%	93%	-
sap (n:5)	-	50%	-	-	50%
sau (n:356)	8%	31%	2%	55%	7%
scn (n:10)	25%	75%	-	90%	63%
sep (n:140)	51%	73%	15%	71%	47%

spn (n:2)	100%	100%	-	-	50%
-----------	------	------	---	---	-----

eav: *Enterococcus avium*, **efa:** *Enterococcus faecalis*; **efm:** *Enterococcus faecium*;

sap: *Staphylococcus saprophyticus*; **sau:** *Staphylococcus aureus*;

scn: *Staphylococcus coagulans* negativo; **sep:** *Staphylococcus epidermidis*;

spn: *Streptococcus pneumoniae*.

CLI: Clindamicina; **ER:** Eritromicina; **LNZ:** Linezolid; **OXA:** Oxacilina; **ST:** trimetoprim sulfametoxazol

Para las bacterias Gram (-), las bacterias que tuvieron una resistencia mayor o igual al 50% por ATB, fueron *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Serratiamarcescens*, paracefoxitin; en el caso del *Propidium monoazide* fue resistente para los ATB cefepime, ceftazidima, imipenem y meropenem (Tabla 3).

Tabla 3 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (-)

Gram (-)	FEP	FOX	CAZ	CI	GEN	IM	MEM	TZP
aba (n:63)	15%	95%	13%	19%	13%	15%	15%	19%
cfr (n:13)	31%	100%	38%	23%	15%	18%	8%	23%
eae (n:32)	19%	97%	19%	9%	6%	13%	6%	22%
pae (n:456)	13%	94%	19%	22%	19%	29%	23%	13%
pma (n:34)	85%	100%	38%	29%	47%	100%	100%	-
pmi (n:157)	5%	3%	5%	8%	12%	-	1%	1%
sma (n:82)	16%	56%	12%	13%	16%	19%	15%	21%

AMK: Amikacina; **FEP:** Cefepime; **FOX:** Cefoxitin; **CAZ:** Ceftazidima; **CI:**

Ciprofloxacin; **GEN:** Gentamicina; **IM:** Imipenem; **MEM:** Meropenem; **TZP:**

Piperacilina tazobactam

aba: *Acinetobacter baumannii*; **cfr:** *Ciprofloxacin* *freundii*; **eae:** *Enterobacter aerogenes*; **pae:** *Pseudomonas aeruginosa*; **pmi:** *Proteus mirabilis*; **sma:** *Serratia marcescens* y **pma:** *Propidium monoazide*

Las Enterobacterias que tuvieron una resistencia igual o mayor al 50% en los ATB fueron: El 93% de la *Morganella morganii* fue resistente para imipenem; la *Klebsiella pneumoniae* presento el 61% de resistencia a la ampicilina sulbactam y para el ATB piperacilina tazobactam la *Escherichia coli* fue resistente el 54%. (Tabla 4).

Tabla 4 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Enterobacterias

Enterobacteria	SM	FEP	CRO	CI	ETP	GEN	IM	MEM	TZP	ST
ecl (n: 95)	44%	19%	33%	19%	19%	17%	16%	10%	17%	21%
eco (n: 841)	41%	41%	54%	2%	31%	2%	1%	12%	59%	-
kpn (n: 530)	61%	49%	50%	26%	12%	25%	10%	9%	33%	40%
mmo (n: 57)	42%	5%	9%	18%	6%	30%	93%	-	4%	46%
sal (n: 9)	-	-	-	-	-	11%	-	-	-	11%

AMK: amikacina; **SM:** ampicilina sulbactam; **CZO:** cefazoline; **FEP:** cefepime; **CRO:** ceftriaxona; **CI:** ciprofloxacina; **ETP:** ertapenem; **GEN:** gentamicina; **IM:** imipenem; **MEM:** meropenem; **TZP:** piperacilina tazobactam; **ST:** Trimetoprim sulfametoxazol. **ecl:** *Enterobacter cloacae*; **eco:** *Escherichia coli*; **kpn:** *Klebsiella pneumoniae*; **mmo:** *Morganella morganii*; **sal:** *salmonella*.

El porcentaje de resistencias más alto fueron las Gram (+) con respecto a la Penicilinas (42,2%) y Macrólidos (24,5%). En cuanto a la Gram (-) la resistencia

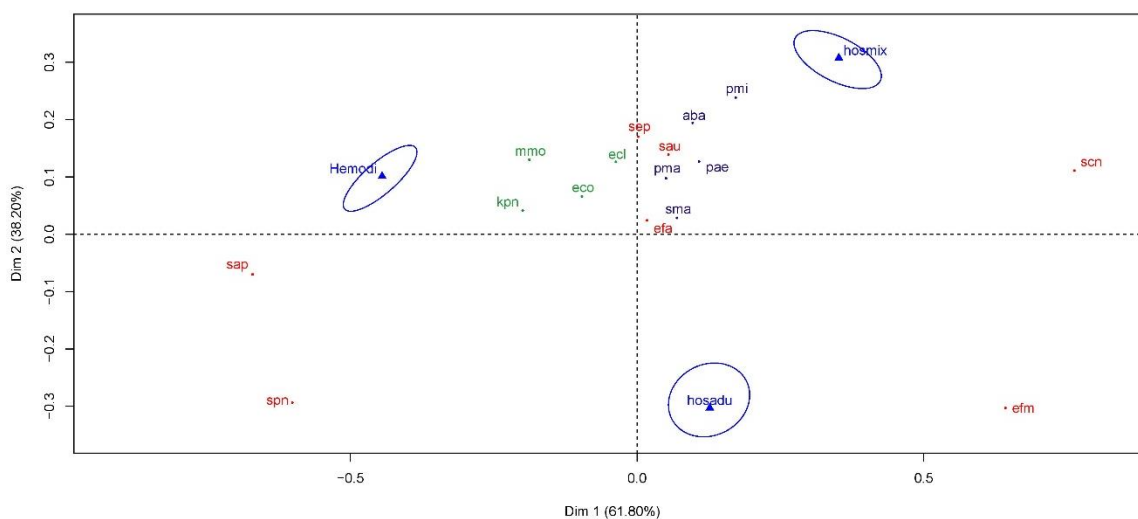
más alta fue para Carbapenémicos (19,2%) y Liconsamida (11,3%); y para las Enterobacterias las resistencias de mayor porcentaje fueron para Sulfamidas (19,4%) y Penicilina más Inhibidores de β -lactamasa(15,9%) (Tabla 5).

Tabla 5 Porcentaje de Resistencia por Familia de Antimicrobiano y Grupo de Bacteriano

Antimicrobiano	Gram (+)	Gram (-)	Enterobacterias
Aminoglucósidos	-	9,4%	10,9%
Carbapenémicos	-	19,2%	7,0%
Cefalosporinas 1ra generación	-	-	15,1%
Cefalosporinas 3ra generación	-	-	-
Cefalosporinas 4ta generación	-	6,1%	15,7%
Glicopéptido	-	-	-
Liconsamida	19,6%	11,3%	-
Macrólidos	24,5%	-	-
Oxazolidinonas	3,2%	-	-
Penicilina	42,2%	6,0%	-
Penicilinas + Inhibidores de β -lactamasa	-	-	15,9%
Quinolonas	-	10,1%	15,8%
Sulfamidas	10,4%	-	19,4%

Las familias de ATB que menos resistencia presentaron fueron Aminoglucósidos (9,4%) y Oxazolidinonas (3,2%) para las Gram (+). Aminoglucósidos fueron los que presentaron menores porcentajes de resistencia, para las Gram (-) y los Carbapenémicos (7,0%) copara las Enterobacterias (Tabla 5).

Ilustración 1 Análisis de Correspondencias Simples (IC. 95%) de la Resistencia por Tipo Especie de Bacteria y tipo de hospitalización.



Gram (+): efa: *Enterococcus faecalis*; efm: *enterococcus faecium*; sap: *Staphylococcus saprophyticus*; sau: *Staphylococcus aureus*; scn: *Staphylococcus coagulans* negativo; sep: *Staphylococcus epidermidis*; spn: *Streptococcus pneumoniae* ; Eav: *enterococcus avium*, **Gram (-):** aba: *Acinetobacter baumannii* ; cfr: *Citrobacter freundii* ; eae: *Enterobacter aerogenes* ; pae: *Pseudomonas aeruginosa* ; pmi: *Proteus mirabilis* ; sma: *Serratia marcescens*, **Enterobacterias:** ecl: *Enterobacter cloacae* ; eco: *Escherichia coli* ; kpn: *Klebsiella pneumoniae* ; mmo: *Morganella morganii* ; sal: *Salmonella*

Discusiones

La flora bacteriana predominante en las hospitalizaciones evaluadas fueron las Enterobacterias, Gram (-) y por ultimo las Gram (+), siendo el 78,32%, de estas *E. coli*, *K. pneumoniae* *P. aeruginosas* y *S. aureus*, las de mayor frecuencia. Esto coincide con los resultados de Vicent et al. (2009) (40) y Molina et al., (2011)(41) quienes reportaron que para las bacterias Enterobacterias y Gram (-) son las de mayor prevalencia en algunas de las áreas de hospitalización, esto debido al volumen de pacientes de origen extra-hospitalario, lugar de origen de la infección y co-morbilidades, sin embargo, es de observar que la frecuencia de estos microorganismos varia de lugar a lugar(42). En el estudio Pertuz et al., (2016)(43), encontró que las mayor frecuencia fue para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosas*, en nuestro estudio, estos microorganismos ocuparon el primero, segundo y tercer lugar coincidiendo respectivamente.

El porcentaje de resistencia de las Gram (-) fue alto (15 – 100%). Se ha evidenciado que las Gram (-) y las Enterobacterias son las que presentan las mayores tasas de resistencia (DR, MDR, XMDR) (44). Erdem et al (2008)(45), Molina et al. (2009)(41) y Gupta et al., (2017)(46) mostraron resultados similares a los aquí reportados. Sin embargo, Rubio et al (1994)(47) y Rice (2006)(48) encontraron que para algunas UCI las Gram (+) presentaron una mayor resistencia, aquellas enfocadas al paciente Hematológico y/o Inmunosuprimido(47). Las Enterobacterias fueron las de menor frecuencia, pero, la resistencia asociada a las mismas fue aproximadamente moderada, esto concuerda con los datos de Sligl (2015)(49) y Fariñas et al (2013)(50).

En cuanto al origen del tipo de muestra para obtener los aislados, los procedentes de orina son lo que mayoritariamente han sido reportados (40,41,43). En este caso, fue igual a lo reportado la orina fue el principal medio para obtener los aislados (34%). Esto responde a la hospitalización estudiada. En los estudios de deSligl (2015)(49) y Vincent (40), la muestra mayoritariamente fue colectada de secreción bronquial, 33 y 64%, respectivamente. De acuerdo a nuestros datos, la secreción bronquial, fue la tercera fuente de muestra 17%.

En el caso de la hospitalización en medicina interna, el mayor número de aislamiento bacteriano fue en la orina (46,2%). Estos hallazgos podrían estar relacionados con la presencia de factores de riesgo propios del huésped, comorbilidades, estancia prolongada, requerimiento de dispositivos invasivos, así como tiempo de permanencia de estos y al incumplimiento de importantes medidas de bioseguridad como lo es el lavado de manos(40,51).

La resistencia bacteriana en hemodinamia fue mayor a la esperada (33.9%), teniendo en cuenta que en este tipo de hospitalización no se deberían presentar aislamiento no propios que a la microbiota intrahospitalaria y/o al sitio de muestra para aislamiento (sangre)(49,52). Esto se puede explicar por la cateterización vesical y el tiempo de la misma (mayor a 48 horas), lo que predispone la colonización del dispositivos por bacterias nosocomiales(53,54).

La bacteriemia más frecuente fue la Ecoli. Este grupo de bacterias presentó una resistencia del 54,8%. Este valor podría asociarse al alto uso de catéteres (53,55). En cuanto a la resistencia de Gram (+), el *S. aureos* (n 354), presenta una resistencia a oxacilina del 55%, *S. epidermidis* (n: 140) con resistencia a

oxacilina del 71%, y *E. faecalis* (n: 128), con una resistencia a oxacilina del 100%. Esto se traduce en la expresión de la proteína PBP2A, codificada por el gen *mecA* (patrón de resistencia a meticilina) (56,57). Para el *S. aureus* resistente a meticilina, se evidencia la presencia de resistencia a clindamicina del 4,9% y eritromicina del 28,5%, lo que se traduce en la presencia de resistencia inducible a clindamicina dado por el patrón MLEs(58,59).

La frecuencia con que se rotan a los pacientes y personal, hacer difícil controlar la asepsia, el lavado de manos, el retiro de dispositivos en un tiempo adecuado y oportuno; el optimizar tiempos de estancia y vigilancia en la administración de antibióticos; podrían ser medidas a implementar(64), ya que podrían estar relacionados con el aumento en la frecuencia de aislamientos y el incremento de resistencia(65).

Se hace evidente que antibióticos como el oxacilina y la eritromicina poseen bajas tasas de resistencia frente a Gram (+), siendo esto favorable, ya que funcionan como una línea fármaco-terapéutica alternativa para los Gram (+) resistente a la meticilina; Al igual que en otros estudios de flora bacteriana intrahospitalaria, la clindamicina y eritromicina presentaron tasas de resistencias moderadas y altas (66,67). Sin embargo, para el *S. saprophyticus* la resistencia global fue baja, al contrario de *S. epidermidis* quien mostró una resistencia moderada a eritromicina, oxacilina y resistencia baja frente al linezolid. Resultados concordantes con estudios ya mencionados (43,54).

Se evidencia los valores de resistencia para *C. freundii* y *A. baumannii* con respecto a los carbapenémicos, la cual estuvo por debajo del 50%. Es de suma importancia

el manejo oportuno a estos microorganismo ya que son oportunistas y tienen la capacidad de desarrollar rápidamente resistencia a distintos grupos farmacológicos(68,69).

P. aeruginosa, *Abaumannii* y *S. marcescens*, fueron bacterias que estuvieron en tres tipos de hospitalización (Hemodinamia, Hospitalización Adultos general y Hospitalización Medicina Interna), en las tres presentaron resistencias de bajas a moderadas, aunque para cefoxitin presentaron alta resistencia, es importante tener claro que desarrollan multidrogoresistencia y son oportunista (52,70,71), lo cual sustenta que a pesar de tener bajas resistencia a los antibióticos se debe seguir reforzando los planes de control para prevenir una respuesta ante un posible uso irracional de antibióticos que quizás permita el aumento de la resistencia bacteria.

Conclusiones

Se evaluó el perfil de resistencia bacteriana en los servicios de hospitalización Hemodinamia, Hospitalización general adulto y Hospitalización en medicina interna siendo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, las bacterias con mayor número de aislamientos durante el periodo del estudio.

- Los grupos de antibióticos a los cuales hubo mayor resistencia fueron: penicilina, macrolidos, liconsamida, sulfamidas y carbapenemicos.
- La muestra en la que mayor número de cultivos fueron aislados fue: Orina, seguido de, sangre y heces fecales.
- El servicio en el que más bacterias fueron resistentes a los antibióticos fue Hospitalización general adultos.

Referencias Bibliográficas

1. Amann S, Neef K, Kohl S. Antimicrobial resistance (AMR). *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2019 May;26(3):175–7.
2. Hernández-Gámez, O; Camacho-Romero, O; Gonzalez-Torres, HJ; Bolívar-González, S; Campo-Urbina, M; Zuluaga-De León I. Impacto sobre la resistencia bacteriana de la revisión previa de la prescripción de antibióticos por el servicio farmacéutico en hospitales del Atlántico-Colombia. *Salud Uninorte.* 2019;35(2):In press.
3. Brinkac L, Voorhies A, Gomez A, Nelson KE. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome. *Microb Ecol.* 2017;74(4):1001–8.
4. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *JMS - J Med Soc.* 2018;32(1):76–7.
5. Ye J, Rensing C, Su J, Zhu YG. From chemical mixtures to antibiotic resistance. *J Environ Sci (China).* 2017;62:138–44.
6. Mitgang EA, Hartley DM, Malchione MD, Koch M, Goodman JL. Review and mapping of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using diverse data to inform surveillance gaps. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(3):372–84.
7. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols. *Pharm (Basel, Switzerland).* 2019 Aug;7(3).
8. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2005;47(3):219–26.
9. Alós JI. Antibiotic resistance: A global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):692–9.
10. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017 Sep;43(9):1187–97.
11. Gómez F, Ma DR, Tena E. Clinical-epidemiological characteristics of inpatients in antibiotic treatment of restricted use in a second level hospital : analysis of presc. *Ars Pharm.* 2015;56(3):161–4.
12. Petty LA, Vaughn VM, Flanders SA, Malani AN, Conlon A, Kaye KS, et al. Risk Factors and Outcomes Associated with Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1519–27.
13. Arnold HM, Micek ST, Skrupky LP, Kollef MH. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(2):215–27.
14. Chiotos K, Tamma PD, Gerber JS. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: Challenges and opportunities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Jun;40(6):693–8.
15. Hernández-Gámez O, Camacho-Romero O, González-Torres HJ, Pajaro-González Y, Silva-Castro MM. Estudio de utilización de antibióticos en Hospitales de Mediana y Alta Complejidad del Departamento del Atlántico-Colombia entre el 2016 y 2017. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2018;37(5):311–5.
16. N.L. P, B.H.J. W, P.J. VD, M.J.M. B. Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics. *Future Microbiol.* 2015;10(3):391–406.
17. Cuervo-Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez-Rincón JC, Castillo JS, Sánchez R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años

- con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(4):186–96.
18. Atlántico-colombia D. En Hospitales de Mediana y Alta Complejidad Estudio de utilización de antibióticos. 2017;
 19. Gutiérrez Lesmes OA. Resistencia y susceptibilidad de microorganismos aislados en pacientes atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel, Villavicencio-Colombia, 2012. *Rev Cuid*. 2015;6(1):947.
 20. Stone MRL, Butler MS, Phetsang W, Cooper MA, Blaskovich MAT. Fluorescent Antibiotics : New Research Tools to Fight Antibiotic Resistance. *Trends Biotechnol*. 2018;36(5):523–36.
 21. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1364–76.
 22. Silva Cevallos JV, Montalvo T. A, Martínez R, Palma R, Delgado-Ron JA. Resistencia Bacteriana En Infecciones Hospitalarias Y Adquiridas Y Su Relación Con Hábitos De Prescripción De Antibióticos. *Tsafiqui*. 2012;(3):7.
 23. Pérez N, Pavas N, Isabel Rodríguez E. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la orinoquia colombiana. *Infectio*. 2010;14(3):167–73.
 24. 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.
 25. Castañeda J, Gómez K, Corrales L, Cortés S. Perfil de resistencia a antibióticos en bacterias que presentan la enzima NDM-1 y sus mecanismos asociados: una revisión sistemática. *Nova*. 2016;14(25):95.
 26. Soldatelli Pagno Paim R. ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA. *Rev Cuid*. 2014 Sep 18;5(2):757–64.
 27. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and Outcomes of Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection in Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2222–4.
 28. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015;19(4):161–7.
 29. Leitner R, Körte C, Edo D BM. Historia del tratamiento de la Sífilis – Revista Argentina de Dermatología. *Rev argentina dermatología*. 2007;88(1):6–19.
 30. D WL, Tyndall J, Fleming A. La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile. *Rev Chil Infect*. 2006;23(2):172–6.
 31. Fica A, Militar H, Asociado P. Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos , cocáceas Gram Implicancias terapéuticas. *REV MED CLIN CONDES*. 2014;25(3):432–44.
 32. López JS, Palomar GR, Vidoso VG, Juncadella E, Analizar O, El R. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región sanitaria Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los períodos inicial y final de la última década. *Atención Primaria*. 2004;34(3):128–34.
 33. Shamsuddin S, Akkawi ME, Zaidi STR, Ming LC, Manan MM. Antimicrobial drug use in primary healthcare clinics: a retrospective evaluation. *Int J Infect Dis*. 2016;52:16–22.
 34. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):933–51.
 35. Winokur PL, Canton R, Casellas J, Legakis N. Variations in the Prevalence of

- Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis*. 2001;32(s2):S94–103.
36. Martínez JL, Coque TM, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Feb 15;13(2):116–23.
 37. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35(5):977–91.
 38. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):S3–10.
 39. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia*. 1996;12(1):9–16.
 40. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323.
 41. Molina FJ, Díaz CA, 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). *Med Intensiva*. 2011 Mar;35(2):75–83.
 42. Srinivas P, Rivard K. Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Nov;19(11):38.
 43. Pertuz-Meza Y, Perez-Quintero C, Pabón-Varela Y. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados intensivos Santa Marta, Colombia. *Duazary*. 2016 Jul;13(2):126.
 44. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan;32(1):25–37.
 45. Erdem I, Ozgultekin A, Inan AS, Dincer E, Turan G, Ceran N, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis*. 2008 Sep;61(5):339–42.
 46. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Jun;9:47–50.
 47. Rubio M, Palau L, Vivas JR, del Potro E, Diaz-Mediavilla J, Alvarez A, et al. Predominance of Gram-Positive Microorganisms as a Cause of Septicemia in Patients with Hematological Malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994 Feb;15(2):101–4.
 48. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5):S11–9.
 49. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015 Aug;37:129–34.
 50. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Jun;31(6):402–9.
 51. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801.
 52. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Nov;27(11):1045–51.

53. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 May;32(5):320–7.
54. van Diepen S, Sligl WI, Washam JB, Gilchrist IC, Arora RC, Katz JN. Prevention of Critical Care Complications in the Coronary Intensive Care Unit: Protocols, Bundles, and Insights From Intensive Care Studies. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):101–9.
55. Toltzis P. *Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci*. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier; 2018. p. 706-712.e4.
56. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al. *Staphylococcus coagulasa-negativa* clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev Chil infectología*. 2013 Oct;30(5):480–8.
57. Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Treatment of gram - positive infections in critically ill patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec;14(1):92.
58. Osman K, Alvarez-Ordóñez A, Ruiz L, Badr J, ElHofy F, Al-Maary KS, et al. Antimicrobial resistance and virulence characterization of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from imported beef meat. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Dec;16(1):35.
59. Morales Parra GI GI, Yaneth-Giovanetti MC MC, Zuleta-Hernández A A. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia. *Ciencias la Salud*. 2016 Jul;14(2):223–31.
60. Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R431-6.
61. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care*. 2013 Sep;17(5):R212.
62. Seferian EG, Afessa B. Demographic and clinical variation of adult intensive care unit utilization from a geographically defined population. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2113–9.
63. Rhee C, Wang R, Zhang Z, Fram D, Kadri SS, Klompas M. Epidemiology of Hospital-Onset Versus Community-Onset Sepsis in U.S. Hospitals and Association With Mortality. *Crit Care Med*. 2019 May;1.
64. Masse J, Elkalioubie A, Blazejewski C, Ledoux G, Wallet F, Poissy J, et al. Colonization pressure as a risk factor of ICU-acquired multidrug resistant bacteria: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 May;36(5):797–805.
65. Champion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. 2018 Dec;33(12):647–55.
66. Que Y-A, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier Inc.; 2015. p. 2237–71.
67. Rupp ME, Fey PD. *Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2015. p. 2272–82.
68. Uwingabiye J, Lemnouer A, Baidoo S, Frikh M, Kasouati J, Maleb A, et al. Intensive care unit-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a Moroccan teaching hospital: epidemiology, risk factors and outcome. *Germs*. 2017 Dec;7(4):193–205.
69. Liu L, Lan R, Liu L, Wang Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Antimicrobial Resistance and Cytotoxicity of *Citrobacter* spp. in Maanshan Anhui Province, China. *Front Microbiol*.

- 2017 Jul;8.
70. Lujan D, Ibarra J, Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Peru. *Rev Biomed*. 2008;19(3):156–60.
 71. Ovalle M, Leal A. Análisis de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2015 Componente pediátrico y adulto. Co-producciones de carbapenemasas un fenómeno en aumento y de difícil detección en el laboratorio de microbiología con pruebas fenotípicas. 2016;(8):3–8.

Anexos

Anexo 1 Cronograma

Actividad	Responsable	Agosto-2017	Marzo-2017	Agosto-2017	Dic-2017	Enero-Abril-2018	Nov.-2018	Abril-2018	Mayo-2018	Junio-Julio-2018	Julio-Agosto-2018	Agosto-Oct-2018	Sep-Nov-2018	Noviembre-2018
1 ALISTAMIENTO PARA INICIO DEL ESTUDIO														
Revisión Bibliográfica	José Sánchez y Jorge Ucros													
Anteproyecto	José Sánchez y Jorge Ucros													
2 EJECUCIÓN PROYECTO														
Inicio y finalización de la búsqueda de artículos y lectura de los mismos	José Sánchez y Jorge Ucros													
Elaboración de la tabla de resultado.	José Sánchez y Jorge Ucros													
3 PROCESAMIENTO DE DATOS ANÁLISIS Y RESULTADOS														
Clasificación de artículos por evidencia	José Sánchez y Jorge Ucros													
Extracción y análisis de los datos	José Sánchez y Jorge Ucros													
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio	José Sánchez y Jorge Ucros													
4 DIVULGACIÓN														
Redacción de trabajo de grado	José Sánchez y Jorge Ucros													
Revisión de trabajo de grado	José Sánchez y Jorge Ucros													
Presentación de informe final	José Sánchez y Jorge Ucros													

Anexo 2 Presupuesto

RUBROS		VALOR	SUBTOTAL
Personal		Recursos propios	
Materiales		\$ 3.000.000,00	\$ 3.000.000
Material bibliográfico		No financiable	0
Servicios técnicos		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000
Software		\$ 1.2000.000,00	\$ 1.2000.000
MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR	SUBTOTAL
Equipo portátil	Trabajo completo	\$ 1.4000.000,00	\$ 1.400.000
Impresora	Informe y trabajo	\$ 300.000,00	\$ 300.000
Papelería	Informes	\$ 100.000,00	\$ 100.000
Cartuchos	Informes	\$ 200.000,00	\$ 200.000
Cds	Informe del proyecto	\$ 50.000,00	\$ 50.000
OTROS		VALOR	SUBTOTAL
Transporte asesores	reuniones con	\$ 150.000,00	\$ 150.000
Transporte instrumentó	aplicación del	\$ 300.000,000	\$ 300.000
Otros gastos		\$ 100.000,00	\$ 100.000
TOTAL			\$ 7.800.000