



**Perfil de Resistencia Bacteriana en las Unidades de
Cuidados Intensivos en una Red de Hospitales de
Barranquilla entre los años 2016 – 2018**

**María Jaraba-Coronado
Emerson Ramos-Guerrero
Juan Zuluaga-Galeano**

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Barranquilla (Atl), Colombia
2020

Perfil de Resistencia Bacteriana en las Unidades de Cuidados Intensivos en una Red de Hospitales de Barranquilla entre los años 2016 – 2018

**María Jaraba-Coronado
Emerson Ramos-Guerrero
Juan Zuluaga-Galeano**

Informe Final de Ejercicio de Investigación en la Especialidad Médica:

Medicina Critica y Cuidado Intensivo

Tutor Disciplinar:

Felipe González-Cortez¹
MD., Spcs Medicina Interna

Tutor Metodológico:

Henry J. González-Torres

Bio., Spc. App Stat., MSc Bio (GenPop)., DrSc (S) BioMed

Universidad Simón Bolívar

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Especialidad Médica en Medicina Critica y Cuidado Intensivo

Barraquilla (Atl), Colombia

2020

Dedicatoria

Para nuestros docentes de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos que fueron luz en este arduo camino, que nos brindaron sus enseñanzas para ahora permitirnos brillar con luz propia.

Para nuestros pacientes, que en sus momentos más críticos, fueron testigos de nuestro proceso y a quienes gracias hoy podemos llamarnos intensivistas

Pero sobre todo para nuestras familias, quienes junto a nosotros vivieron los días buenos y los no tan buenos, brindaron por nuestros triunfos pero también secaron nuestras lágrimas, que nos acompañaron en la esperanza y en la desesperación, quienes de manera abnegada fueron pacientes en éste camino a veces escabroso, pero que al final valió cada segundo.

Resumen

Objetivo: Realizar el perfil de resistencia bacteriana en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en una red de hospitales de Barranquilla entre los años 2016 – 2018.

Metodología: Estudio retrospectivo, multicéntrico, red de hospitales de la Organización Clínica General del Norte (Clínica Murillo, Clínica MEDIESP, Fundación Rehabilitar) analítico en UCI de una red de hospitales de Barranquilla (Atl, Col), durante el periodo de 2016-2018. Se realizó un sumario estadístico de los aislamientos bacterianos por grupos bacterianos (Gram positivas y Gram negativos), Tipo de UCI (polivalente, coronaria, cardiovascular y quirúrgica) y resistencia bacteriana según fenotipo.

Resultados: Se revisaron 1542 aislados en cuatro tipos de UCI Adultos: Polivalente (n: 942), Cardiovascular (n: 478), Coronaria (n: 102) y Quirúrgica (n: 20). Se identificaron 20 microorganismos, 8 especies para las Gram (+), 7 para las Gram (-) y 5 para las Enterobacterias. Las UCI Polivalente y Coronaria los Gram (-) fueron más prevalentes, 38.3% y 47%; y las Enterobacterias en la Cardiovascular (43.7%) y Quirúrgica (35%). Se encontró que para la Polivalente y Cardiovascular, las Gram (-) fue significativamente mayor ($p < 0.05$), mientras que para la Coronaria fueron las Gram (+) ($p < 0.05$); para la Quirúrgica ningún grupo fue significativo ($p > 0.05$). La resistencia global fue del 29,1%. La resistencia para UCI polivalente fue 31.1%, Coronaria 27.7%, la Cardiovascular 29.7% y Quirúrgica 29,2%.

Conclusiones: Los microorganismos que continúan estando en mayor proporción son los Gram (-), el origen de la muestra en mayor medida fue la de orina, así mismo, en la UCI cardiovascular se presentó un significativo porcentaje de resistencia (29%), *S. marcescens*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* presentaron resistencias moderadas a altas.

Palabras Clave

Resistencia Bacteriana; Infección Nosocomial; Bacteriemia; Unidades de Cuidados Intensivos; Antibacterianos; Control de infecciones.

Abstract

Objective: To carry out the profile of bacterial resistance in intensive care units (ICU) in a network of hospitals in Barranquilla between the years 2016 - 2018.

Methodology: Retrospective, multicenter, hospital network of the Organización Clínica General del Norte (Clínica Murillo, Clínica MEDIESP, Fundación Rehabilitar) analytical study in ICU of a network of hospitals in Barranquilla (Atl, Col), during the period 2016-2018. A statistical summary of bacterial isolations by bacterial groups (Gram-positive and Gram-negative), type of ICU (polyvalent, coronary, cardiovascular and surgical) and bacterial resistance according to phenotype was made.

Results: We reviewed 1542 isolates in four types of adult ICU: Polyvalent (n: 942), Cardiovascular (n: 478), Coronary (n: 102) and Surgical (n: 20). Twenty microorganisms were identified, 8 species for Gram (+), 7 for Gram (-) and 5 for Enterobacteria. Polyvalent and Coronary Gram (-) ICUs were more prevalent, 38.3% and 47%; and Enterobacteria in Cardiovascular (43.7%) and Surgical (35%). It was found that for Polyvalent and Cardiovascular, Gram (-) was significantly higher ($p < 0.05$), while for Coronary, Gram (+) ($p < 0.05$); for Surgical no group was significant ($p > 0.05$). Overall resistance was 29.1%. Resistance for polyvalent ICU was 31.1%, Coronary 27.7%, Cardiovascular 29.7% and Surgical 29.2%.

Conclusions: The microorganisms that continue to be in greater proportion are the Gram (-), the origin of the sample in greater measure was the urine, likewise, in the cardiovascular UCI a significant percentage of resistance was presented (29%), *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* presented moderate to high resistance.

Keywords

Bacterial resistance; Nosocomial infection; Bacteremia; Intensive Care Units; Antibacterial; Infection control.

Contenido

1. Problema de Investigación.....	11
1.1 Planteamiento del Problema.....	11
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo General.....	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. Marco Teórico	17
3.1 Resistencia Bacteriana	17
3.2 Tolerancia Antimicrobiana.....	18
3.3 Epidemiología.....	19
3.4 Resistencia Bacteriana en UCI.....	20
3.5 Epidemiología de la Resistencia Bacteriana en UCI.....	21
4. Diseño Metodológico	23
4.1 Tipo de Estudio	23
4.2 Población:	23
4.3 Fuente de información:	24
4.4 Área de Estudio	24
4.5 Fase de Campo y Análisis de Datos	24
5. Resultados y Discusiones.....	25

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 1 Análisis de Correspondencias Simples (IC. 95%) de la Resistencia por Tipo y Especie de Bacteria por tipo de Unidad de Cuidado Intensivo.....	28

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1 Frecuencia de aislados y porcentaje de resistencia por grupo bacteriano por tipo de UCI	25
Tabla 2 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (+)	26
Tabla 3 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Gram (-)	27
Tabla 4 Porcentaje de Resistencia Bacteriana por Bacteria y Antibiótico para las Enterobacterias.....	27
Tabla 5 Porcentaje de Resistencia por Familia de Antimicrobiano y Grupo de Bacteriano	27

1. Problema de 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 (1-3), debido al aumento en los últimos años de los gérmenes implicados en las infecciones hospitalarias, al gran impacto que conlleva en la mortalidad y morbilidad además de los sobre costo que genera, esto se debe a la resistencia de los microorganismos patógenos a los antibióticos, que es de carácter complejo y global, incluyendo un gran número de especies bacterianas de mucha importancia médica, siendo de difícil control por su respectiva multicausalidad. El uso indiscriminado en procesos infecciosos de tipo viral y la utilización de los últimos productos que salen como novedad al mercado es muy observado en los últimos años y ha influido considerablemente en esta situación, además la administración irracional de antimicrobianos han contribuido a la resistencia bacteriana y por supuesto a la gravedad de la situación que eso representa en la actualidad (1).

Los efectos adversos y la falta de eficacia en los tratamientos a causa de las bacterias resistentes a los medicamentos, incluso antes de la aplicación del primer antibiótico a un paciente, y el uso clínico de cada antibiótico nuevo ha sido seguido frecuentemente por el aumento de las bacterias resistentes asociadas. 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 (4).

En Estados Unidos 2 millones de personas al año se ven infectadas por bacterias multirresistentes, y mueren 23.000 personas cada año. En Europa durante el 2007 por bacterias multirresistentes se calcularon 400.000 infecciones y 25.000 muertes atribuibles. En la Actualidad son menos del 5 al 10% de cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a la penicilina, la *Echericha coli* y *Klebsiella pneumoniae* son 13 y 16% hoy día resistentes a la cefotaxima, la E. coli presenta 34% de resistencia a las fluoroquinolonas en España, 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 (5).

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 (6). En Colombia se han creado grupos de vigilancia que han descrito de manera detallada las resistencias de microorganismos a los antibióticos en instituciones como el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) de Cali, y Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Cuidados Intensivos (GRUVECO) de Medellín y Villavicencio (7), 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 metilino* resistente y bacilos gram-negativos resistentes a tres o más familias de antimicrobianos en ambientes hospitalarios (8).

En una de estas instituciones en Colombia, GREBO, expidió en el año 2019 su décimo boletín, dónde es posible evidenciar que los datos recolectados en el año 2017 el microorganismo más frecuente en las unidades de cuidado crítico fue la E. coli (>15%) y el tipo de muestra fue en sangre (>20%) (2).

El consumo elevado de antibióticos sin la debida prescripción médica, el constante flujo de especies patógenas, en el entorno médico favorece el desarrollo a la resistencia y amenaza el éxito de los tratamientos 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 (9). Aunque en la actualidad se han identificado factores resistentes para contraer una infección por bacterias multiresistentes, como la terapia de inmunosupresión, antibiótica previa, hospitalización previa 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) (10).

Basados en los datos epidemiológicos expuestos, se hace necesario conocer ¿cuál es el perfil de Resistencia de la Unidad de Cuidado Critico en una Institución de cuarto nivel de la ciudad de Barranquilla durante los años 2016 a 2018?

1.2 JUSTIFICACIÓN

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 se puede afirmar que en exámenes laboratorios frecuentes como el hemocultivo o el urocultivo los microorganismos aislados con mayor resistencia suelen ser la *E. coli* con resistencias entre el 70 al 90% según el antibiótico (ampicilina, cefazolina y piperazilina/tazobactam), o *K. pneumoniae* con resistencia del 46% (3). La resistencia antimicrobiana en este sentido se ha convertido en prioridad para la salud pública, debido a que se constituyen en una limitación creciente para los tratamientos de enfermedades infecciosas por microorganismos multirresistentes, ejemplo claro son los bacilos gram negativos, porque son resistentes a tres o más familias de antimicrobianos en ambientes hospitalarios y se suma el *Enterococcus spp.*, resistentes a la vancomicina, también resistentes en este tipo de espacio hospitalarios (11).

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 que se atribuye a la resistencia a los múltiples antibióticos, por lo cual las infecciones de bacterias invasivas como el *Staphylococcus aureus*, que se caracteriza por generar reingresos hospitalarios y graves complicaciones en pacientes que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas o que cursan con procesos crónicos como las complicaciones de la diabetes, son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes que presentan un grado de complejidad en su patología de base o tratamiento de elección (12).

Basado en los reportes e investigaciones hospitalarias la resistencia microbiana va en aumento. En Malasia durante el año 2013 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 (4). Así mismo, en el 2019, se evaluó el comportamiento de la sepsis en una unidad de cuidados intensivos, obteniendo que para la piperacilina/tazobactam y la amikacina, la E. coli fue el microorganismo que presentó menor resistencia, sin embargo, para otros agentes los porcentajes de resistencia fueron bastante elevados, el Enterobacter Aerogenes presentó 100% resistencia para la piperacilina/tazobactam y 97% para el cefepime, para el Staphylococcus Aureus la resistencia frente a la piperacilina/tazobactam fue del 61% y para la cefotaxima del 100% (5).

Por estas razones el propósito de la investigación es a partir del perfil de resistencia bacteriana en las UCIs de una clínica de cuarto nivel de la ciudad de Barranquilla ayudar a generar planes de prevención con la finalidad de disminuir las tasas de resistencia y mejorar la certeza en los tratamientos antimicrobianos empíricos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Caracterizar el perfil de resistencia bacteriana en las Unidades de Cuidados Críticos de una red de hospitales en una Clínica de alto nivel de complejidad en Barranquilla durante los años 2016 a 2018.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los microorganismos presentes en las Unidades de Cuidados Críticos de la red de hospitales de una Clínica de alto nivel de complejidad en Barranquilla durante los años 2016 a 2018.
- Determinar la tasa de resistencia de los microorganismos presentes en las Unidades de Cuidados Críticos de una Clínica de alto nivel de complejidad en Barranquilla durante los años 2016 a 2018.
- Comparar la tasa de resistencia presentes en las Unidades de Cuidados Críticos de una Clínica de alto nivel de complejidad en Barranquilla durante los años 2016 a 2018.

3. Marco Teórico

3.1 Resistencia Bacteriana

Cómo bien se conoce, las bacterias son microorganismos capaces de producir infecciones que con el paso del tiempo y los diferentes avances en la química farmacéutica tienen la posibilidad de mutar y adaptarse de tal manera que algunos de los antibióticos comercializados no tienen efecto sobre ellas.

La resistencia a los antibióticos, es un fenómeno natural que se produce principalmente por el uso inadecuado de los antibióticos, pobre calidad en la medicina, por la escasez o deficientes programas para la prevención y control de infecciones, laboratorios con insuficientes recursos para hacer buenos exámenes de resistencia y por último una inadecuada regulación del uso de antimicrobianos incluso en la industria alimentaria (6).

Una de las consecuencias relevantes por la resistencia a los antibióticos es la capacidad que desarrollan las bacterias para transmitir su información genética a otras bacterias a través del mecanismo de transferencia horizontal denominada conjugación o conjugación bacteriana (CB), este proceso se lleva a cabo por el vínculo con la incidencia generalizada de la resistencia a antibióticos. Puesto que, los genes que codifican la resistencia a una variedad de antibióticos como la penicilina y la tetraciclina se encuentran en los plásmidos (7).

De los factores desencadenantes de una resistencia bacteriana, uno de los más importantes es el uso inadecuado de los antibióticos, tanto que ha llegado a crear situaciones alarmantes en la actualidad, a su vez esta situación es causada por varias circunstancias por parte de la población en general como la venta libre de ellos sin prescripción médica (30%), el tiempo inapropiado para el consumo, el incumplimiento de los horarios de administración y la dosis insuficientes. Por parte del médico se encuentran la prescripción innecesaria (8,9).

3.2 Mecanismos de resistencia antimicrobiana

Habitualmente, los resultados de las pruebas de sensibilidad ya sea del patógeno implicado en la infección o a través de la recolección de datos de diferentes microorganismos en situaciones similares permiten orientar al personal para elegir el medicamento necesario. En estas pruebas, los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) o halos de inhibición obtenidos se interpretan según los puntos de corte establecidos por diferentes comités internacionales, específicamente el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing), a través de ellos se recogen informes de laboratorio (10). Las categorías representadas por estas delegaciones representan la probabilidad de éxito (sensibilidad) o fracaso (resistencia) terapéutico al realizarse las pruebas antimicrobianas estudiados con la dosificación y regímenes terapéuticos de forma estándar (11).

De los principales mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias se encuentran:

Bombas de eflujo o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana: aquí sucede una expulsión del antimicrobiano hacia el exterior de la célula sin causar ninguna modificación ni acción antimicrobiana, para tal efecto, la bacteria utiliza bombas de expulsión dependientes de energía, lo cual es útil para como sistema de eliminación de uno o varios antibióticos (12).

Modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas: Éste, es el mecanismo más frecuente desarrollado, y se encuentra determinado en gran medida por la producción de enzimas que tienen como función hidrolizar al antimicrobiano, entre estos se encuentran las betalactamasas, encargadas de hidrolizar el anillo betalactámico de la molécula, en este grupo también se encuentran los aminoglucósidos. Dentro de esta categoría se encuentra una clasificación acerca de las betalactamasas conformada de la siguiente manera: Clase A; Penicilinasas, Clase B; Betalactamasas, Clase C; Cefalosporinas, Clase D; Oxacilinas. (13).

Bloqueo de la penetración del antibacteriano por modificación del sitio activo: al modificarse el sitio de unión del antimicrobiano se da lugar a la pérdida de la afinidad evitando su acción, tan solo la modificación de un aminoácido hace que se genere un objetivo diferente disminuyendo la afinidad. Aquí se encuentran 2 tipos de modificaciones del sitio activo, uno es por modificación de PBP (Penicilin-Binding-Protein) y el otro por modificación ribosomal (14).

Alteración o disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana: en esta categoría, lo que sucede es un cambio en cuánto al diámetro y/o número de porinas que conllevan al bloqueo de del ingreso del antibiótico a la bacteria, de tal manera que éste no puede atravesar la superficie bacteriana y llegar al núcleo celular. Es uno de los mecanismos más comunes de la resistencia natural, en especial de las bacterias gramnegativas (15).

3.3 Epidemiología

En España, hacia los últimos años, se ha evidenciado un descenso significativo en la sensibilidad a los antibióticos, como consecuencia, en muchos casos, la aparición de resistencia a betalactámicos y fluoroquinolonas, se observa una mayor frecuencia de patógenos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas (KPC y NDM) (16).

Tras la dispersión de las BLEE y carbapenemasas (KPC y NDM) en los servicios de salud de las Américas, la Organización Panamericana de Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han emitido 5 alertas epidemiológicas en los últimos años, la más reciente ha sido sobre la aparición de la resistencia transferible a colistina con hallazgos en países como Brasil, Colombia, Argentina, Estados Unidos, y Canadá (17).

Por otra parte, en Latinoamérica el serotipo más común de *Streptococcus pneumoniae* es el 19A. Se ha demostrado mediante datos epidemiológicos que para el año 2011 a 2014 el 12,8% de las cepas fueron resistentes a penicilina. En México y Venezuela la resistencia a este antibiótico se pudo demostrar con una concentración inhibitoria mínima mayor o igual a cuatro microgramos por mililitro. Así mismo, en cuánto a microorganismos productores de carbapenemasas, resulta de especial interés la bacteria *Acinetobacter baumannii*. Debido a su resistencia a

los antibióticos carbapenémicos, la OMS lo ha clasificado como un agente infeccioso de gran importancia epidemiológica (18).

En Colombia, existen grupos encargados de documentar y caracterizar la resistencia bacteriana. Dentro de estos grupos más conocidos, se encuentran el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Clínicas (CIDEIM) de Cali y el Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Cuidados Intensivos (GRUVECO) de Medellín. La multiresistencia a los antibióticos MRSA ha sido estudiado por varios grupos donde se han reportado porcentajes de resistencia entre 40% y 61% en hospitales de tercer nivel (19).

3.4 Resistencia Bacteriana en UCI

Las infecciones nosocomiales son adquiridas en los centros hospitalarios a través de la flora que habita comúnmente en ellos, que puede estar condicionada por la presencia del personal de salud o del mismo paciente, lo que conlleva un grave problema de salud, puesto que condicionan mayores tasas de morbilidad y mortalidad con extensión de los días de hospitalización y mayor gasto económico. La situación actual plantea un incremento multifactorial de las infecciones en las UCI. Constituyen áreas de alto riesgo, dos a cinco veces mayor que otras áreas del hospital, por estar relacionada con el uso de métodos invasivos (20).

Con mayor frecuencia las bacterias multirresistentes que se encuentran en áreas de cuidados intensivos son la *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, por otro lado el personal de salud presenta en su mayoría una colonización por cocos gram positivos específicamente el *Staphylococcus* (21). El *Acinetobacter baumannii*, se ha distinguido por causar neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVME). De los antibióticos más utilizados para este agente, se presentan cifras significativas de resistencia hasta de un 40,0% para el 2015 y ha aumentado consecutivamente con el paso de los años (22).

La elevada incidencia de farmacoresistencia que son encontradas en las UCI, son atribuibles a múltiples factores relacionados tanto con el médico como con el paciente, como lo son los antecedentes de prescripción innecesaria de antibióticos de amplio espectro, sea por razones de indicaciones incorrectas o por pautas

inadecuadas (30-50%), un mayor número de procedimientos invasivos, como la disposición de ventilación mecánica y catéteres, estancia hospitalaria prolongada y el aumento del riesgo de transmisión cruzada entre los microorganismos (23).

Así mismo, La circular 045 de 2012 del Ministerio de Salud y Protección Social, el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021, enuncian la política que facilitará la implementación de programas de uso prudente de antibióticos, la cuál conllevará a una rigurosa monitorización de antibióticos para la mejora de sus indicaciones, minimizar los efectos adversos (las multiresistencias) y el ajuste económico para todos los pacientes (24).

3.5 Epidemiología de la Resistencia Bacteriana en UCI

Como se ha descrito anteriormente, la fármacoresistencia ha sido una problemática que ha avanzado rápida y drásticamente al paso de los años. En Turquía, evidenció que los pacientes que requieren manejo en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) presentan un mayor número de procesos infecciosos por microorganismos fármacoresistentes, (entre el 10 y 16%), en comparación con los aislamientos extrahospitalarios o en otras salas (entre el 0,1 y 3,9%) (25).

A nivel mundial, la prevalencia de infecciones de origen intrahospitalario oscila entre el 3,8 y el 18,6% mientras que en una unidad de cuidados intensivos oscila en el 20%, teniendo en cuenta que los pacientes que se encuentran en este tipo de unidades, sin el adecuado control de estas infecciones, se evidencia mayor tiempo de estancia hospitalaria generando mayores costos para los sistemas de salud e incluso el aumento de la mortalidad hasta en un 30% (26).

Por otro lado, en Europa, se estima una inversión económica que oscila alrededor de 1,5 billones de euros anualmente a causa de los costos de cuidados médicos y pérdidas laborales ocasionados por microorganismos multiresistentes, al igual que a nivel global existe una pérdida entre 60 y 100 trillones de dólares entre el año 2018 y el 2050. Según la “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), al menos 2 millones de personas se infectan anualmente por microorganismos multi-resistentes, de los cuales al menos 23.000 mueren (27).

En Colombia, para el año 2015, se ha demostrado que para la E. Coli la mayor resistencia está en la ampicilina, cefazolina, piperacilina tazobactam y trimetoprim sulfametoxazol con 95, 75, 70 y 65% respectivamente. K. Pneumoniae presenta mayores resistencias para ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam y cefazolina, con 46% de resistencia. P. Aeruginosa, encontró una alta prevalencia de resistencia para ceftazidima, cefepime y piperacilina tazobactam con 60, 60 y 50% respectivamente. También Se evidenció una importante aparición de bacterias Gram negativas con múltiples mecanismos de resistencia, de los cuales el más prevalente fue el desarrollo de β -lactamasas tipo AmpC, en un 32%, β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un 16%, y β -lactamasas de Espectro Ampliado (BLEA) en un 14% (5).

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Estudio analítico, multicéntrico, retrospectivo, transversal entre los años 2016 y 2018.

4.2 Población:

Realizado en una red de apoyo hospitalario en Barranquilla.

Criterios de inclusión:

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

Criterio de exclusión:

Que el CEI de la OCGN no acepte la realización del estudio, que no se prescriban/dispensen antiinfecciosos del grupo J01.

4.3 Fuente de información:

Sistema de registro WHONET del servicio de laboratorio clínico, en archivos *.sir por cada IPS que constituye la red de apoyo hospitalario.

4.4 Área de Estudio

Una red de apoyo hospitalario de la Organización Clínica General del Norte de la ciudad de Barranquilla de alto nivel de complejidad, esta cuenta con diferentes especialidades y es de cuarto. De orden privado, pero cuenta con convenios a nivel nacional con el sector público de salud o empresas del régimen subsidiado, para la atención de los pacientes de todos los regímenes en salud. Barranquilla se constituye en los centros urbanos más grandes de la Región Caribe colombiana donde se hacen las remisiones médicas de dicha región, entre las tres ciudades tienen el 70% de la población de toda la región.

4.5 Fase de Campo y Análisis de Datos

Para caracterizar la fauna de los microorganismos presentes, se recolectarán 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, más variables sociodemográficas.

Para determinar la tasa de resistencia de los microorganismos presentes en las UCI Se determinará la frecuencia y porcentaje por microorganismo y por ATB que es resistente.

Para comparar la tasa de resistencia, se realizará pruebas comparativas de proporciones entre las variables con significancia estadística y epidemiológica. Y se realizará una serie de tiempo para comparar el comportamiento de las tasas de resistencia.

Los análisis estadísticos serán realizados en el paquete R.

5. Resultados y Discusiones

Se revisaron 9275 aislamientos bacterianos, de los cuales se analizaron un total de 1542 aislados pertenecientes a cuatro tipos de Unidades de Cuidado Intensivo de Adultos: Polivalente (n: 942), Cardiovascular (n: 478), Coronaria (n: 102) y Quirúrgica (n: 20). El grupo de bacterias más frecuentes fueron las Enterobacterias (n: 5 spp) y Gram (-) (n: 7 spp) con una representación en número de aislados del 39% para ambos grupos y 22% para las Gram (+) (n: 8 spp). Para las UCI Polivalente y Coronaria las bacterias Gram (-) fueron las de mayor prevalencia, 38.3% y 47%, respectivamente; mientras que las Enterobacterias para las UCI Cardiovascular (43.7%) y Quirúrgica (35%). Se encontró asociación entre el tipo de UCI con el tipo de bacteria ($p < 0.008815$).

Los tipos muestra biológica más frecuente para los aislados fueron: Sangre (41%), Orina (25%), Secreción bronquial (17%) y Herida (6%). El resto de las muestras biológicas (n: 22) no superaron el 2% de aporte.

En cuanto al tipo de UCI la muestra biológica más frecuente fue la sangre, solo superado en la UCI cardiovascular, donde la Orina fue superior en frecuencia (34.5%).

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

Tipo de Microorganismo	Tipo de UCI				TOTAL
	Polivalente	Coronaria	Cardiovascular	Quirúrgica	
Enterobacteria	351 (23,9%)	33 (20,4%)	209 (31,1%)	7 (32,0%)	600 (24,5%)
Gram (-)	361 (44,3%)	48 (36,0%)	189 (32,7%)	6 (44,6%)	604 (39,3%)
Gram (+)	230 (24,0%)	21 (20,7%)	80 (24,5%)	7 (11,6%)	338 (23,3%)
TOTAL	942 (30,7%)	102 (25,7%)	478 (29,4%)	20 (29,4%)	1542 (29,1%)

Al comparar la resistencia bacteriana entre UCIs, se encontró que, tanto para la Polivalente como para la Cardiovascular, el grupo Gram (-) fue significativamente mayor ($p < 0.05$), mientras que para la Coronaria el grupo que mostró diferencia y fue por debajo del promedio global, fueron las Gram (+) ($p < 0.05$); para la Quirúrgica ningún grupo fue significativo ($p > 0.05$). La resistencia global en las UCIs fue del 29,1%. La resistencia para la UCI polivalente fue 31.1%, la Coronaria 27.7%, la Cardiovascular 29.7% y 29,2% para la Quirúrgica. Se utilizaron en total 55 antibióticos y 27 como marcadores en el antibiograma.

En cuanto a los Gram (+), las bacterias que presentaron una resistencia mayor al 50% de acuerdo al atb fueron: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus coagulans* negativo para la Clindamicina; *Enterococcus faecium*, *S. coagulans* negativo, *Staphylococcus epidermidis* y *S. pneumoniae* para Eritromicina; *S. epidermidis*, *S. coagulans* negativo y *Staphylococcus aureus* para Oxacilina; *S. epidermidis* para Trimetoprim sulfametoxazol (Tabla 1).

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

Gram (+)	CLI	ER	LNZ	OXA	ST	VAN
efa (n: 78)	86,4%	43,8%	2,6%	-	6,5%	0,0%
efm (n: 7)	-	83,3%	0,0%	-	0,0%	14,3%
sap (n: 3)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%
sau (n: 147)	4,9%	28,5%	0,7%	51,0%	6,9%	0,0%
scn (n: 15)	53,8%	78,6%	13,3%	60,0%	33,3%	0,0%
sep (n: 82)	48,6%	72,1%	11,1%	79,3%	61,7%	0,0%
spn (n: 5)	60,0%	60,0%	0,0%	-	20,0%	0,0%

CLI: clindamicina; **ER:** eritromicina; **LNZ:** linezolid; **OXA:** oxacilina; **ST:** trimetoprim sulfametoxazol; **VAN:** vancomicina; **efa:** *Enterococcus faecalis*; **efm:** *enterococcus fisión*; **sap:** *staphylococcus saprophyticus*; **sau:** *Staphylococcus aureus*; **scn:** *staphylococcus coagulans* negativo; **sep:** *staphylococcus epidermidis*; **spn:** *streptococcus pneumoniae*.

Para las Gram (-), las bacterias que tuvieron una resistencia mayor o igual al 50% de acuerdo al atb, fueron *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens* para cefoxitin; en el caso de *Citrobacter freundii* fue resistente para los atb ceftazidima, ciprofloxacina; gentamicina; imipenem; meropenem; piperacilina tazobactam y cefepime (Tabla 3). La Enterobacterias que tuvieron una resistencia igual o mayor al 50% por atb fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* para ampicilina sulbactam; *Enterobacter cloacae* y *K. pneumoniae* para cefazoline; *Morganella morganii* para imipenem y *E. coli* para trimetoprim sulfametoxazol (Tabla 4).

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

Gram (-)	AMK	FEP	FOX	CAZ	CI	GEN	IM	MEM	TZP
aba (n: 54)	14,8%	34,6%	-	27,8%	37,0%	35,2%	48,1%	49,0%	35,2%
cfr (n: 4)	0,0%	50,0%	-	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
eae (n: 17)	0,0%	18,8%	94,1%	35,3%	11,8%	17,6%	0,0%	0,0%	23,5%
pae (n: 295)	6,8%	14,8%	94,9%	21,6%	23,4%	23,0%	36,2%	32,1%	14,7%
pmi (n: 86)	1,2%	7,3%	1,2%	7,0%	4,7%	9,3%	-	1,2%	0,0%
sma (n: 60)	21,7%	20,3%	65,0%	11,7%	25,0%	31,7%	34,0%	25,0%	28,3%

AMK: amikacina; **FEP:** cefepime; **FOX:** cefoxitin; **CAZ:** ceftazidima; **CI:** ciprofloxacina; **GEN:** gentamicina; **IM:** imipenem; **MEM:** meropenem; **TZP:** piperacilina tazobactam; **aba:** *Acinetobacter baumannii*; **cfr:** *Citrobacter freundii*; **eae:** *Enterobacter aerogenes*; **pae:** *Pseudomonas aeruginosa*; **pmi:** *Proteus mirabilis*; **sma:** *Serratia marcescens*.

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

Enterobacterias	AMK	SAM	CZO	FEP	CR	CI	ETP	GEN	IM	MEM	TZP	ST
ecl (n: 52)	0,0%	45,9%	92,3%	23,5%	39,2%	11,8%	24,5%	9,6%	18,8%	14,3%	28,8%	36,5%
eco (n: 235)	0,4%	55,8%	44,6%	35,1%	35,0%	46,4%	5,0%	28,9%	5,2%	4,8%	14,5%	58,1%
kpn (n: 288)	1,0%	62,9%	55,9%	47,1%	49,3%	21,0%	18,5%	19,5%	15,1%	14,3%	32,9%	35,2%
mmo (n: 19)	0,0%	46,2%	-	5,6%	15,8%	10,5%	6,3%	5,3%	92,9%	5,6%	5,3%	21,1%
sal (n: 6)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

AMK: amikacina; **SAM:** ampicilina sulbactam; **CZO:** cefazoline; **FEP:** cefepime; **CR:** 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 para las Gram (+) se presentó en las Penicilinas (47,6%) y Macrólidos (45,8%). En cuanto a las Gram (-) la resistencia más alta fue para Cefalosporina 3ra generación (44,7%) y Carbapenémicos (30%); y para las Enterobacterias las resistencias de mayor porcentaje fueron para Cefalosporinas 1ra generación (48,2%) y 3ra generación (31,2%) (Tabla 5).

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

Antimicrobiano	Gram (+)	Gram (-)	Enterobacterias
Aminoglucósidos	-	17,6%	8,2%
Carbapenémicos	-	30,0%	15,0%
Cefalosporinas 1ra generación	-	-	48,2%
Cefalosporinas 3ra generación	-	44,7%	31,2%

Cefalosporinas 4ta generación	-	24,3%	22,3%
Glicopéptido	1,8%	-	-
Liconsamida	36,3%	-	-
Macrólidos	45,8%	-	-
Oxazolidinonas	3,5%	-	-
Penicilina	47,6%	-	-
Penicilinas + Inhibidores de β -lactamasa		25,3%	29,3%
Quinolonas		25,3%	17,9%
Sulfamidas	23,1%	-	30,2%

Las familias de atb que menos resistencia presentaron fueron Oxazolidinonas (3,5%) y Glicopéptido (1,8%) para las Gram (+). Aminoglucósidos fueron los que presentaron los menores porcentajes de resistencia, tanto para las Gram (-) (17,6%) como para las Enterobacterias (8,2%) (Tabla 5).

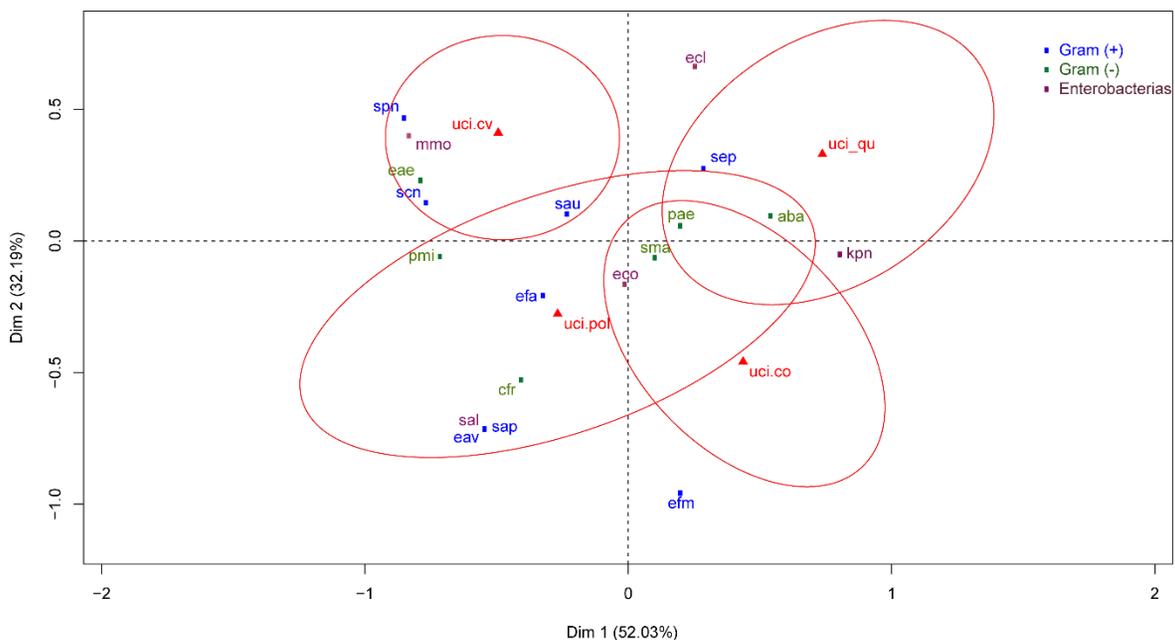


Ilustración 1 Análisis de Correspondencias Simples (IC. 95%) de la Resistencia por Tipo y Especie de Bacteria por tipo de Unidad de Cuidado Intensivo.

efa: Enterococcus faecalis; **efm:** enterococos fisión; **sap:** stapylococcus saprophyticus; **sau:** Staphylococcus aureus; **scn:** stapylococcus coagulasa negativo; **sep:** stapylococcus epidermidis; **spn:** streptococcus pneumoniae; **eav:** enterococcus aviun; **aba:** Acinetobacter baumannii; **cfr:** citrobacter freundii; **eae:** Enterobacter aerogenes; **pae:** Pseudomonas aeruginosa; **pmi:** Proteus mirabilis; **sma:** Serratia marcescens; **ecl:** Enterobacter cloacae; **eco:** Escherichia coli; **kpn:** Klebsiella pneumoniae; **mno:** Morganella morgani; **sal:** salmonella.

Discusiones

La flora bacteriana predominante en las UCIs evaluadas fueron las Gram (-) y Enterobacterias, 78% de los aislados, de estas *P. aeruginosas*, *K. pneumoniae* y *E. coli*, fueron las de mayor frecuencia. Esto coincide con los resultados de Vicent et al. (2009)(28) y Molina et al., (2011)(29) quienes reportaron que las bacterias Gram (-) y Enterobacterias son las de mayor prevalencia en las UCIs, 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 varía de lugar a lugar(30). En el estudio Pertuz et al., (2016)(31) encontró que las mayor frecuencia fue para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosas*, en nuestro estudio, estos microorganismos ocuparon el tercer, segundo y primer lugar, respectivamente.

El porcentaje de resistencia de las Gram (-) fue moderado (20 – 50%). Se ha evidenciado que las Gram (-) y las Enterobacterias son las que presentan las mayores tasas de resistencia (MDR, XDR, PDR)(32). Erdem et al (2008)(33), Molina et al. (2009)(29) y Gupta et al., (2017)(34) mostraron resultados similares a los aquí reportados. Sin embargo, Rubio et al (1994)(35) y Rice (2006)(36) encontraron que para algunas UCIs las Gram (+) presentaron una mayor resistencia, aquellas con enfoque en el paciente Hematológico y/o Inmunosuprimido(35). 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)(37) y Fariñas et al (2013)(38).

En cuanto al origen del tipo de muestra para obtener los aislados, los procedentes de orina son lo que mayormente han sido reportados (28,29,31). En este caso, la sangre fue el principal medio para obtener los aislados (41%). Esto responde a la población por cada UCI estudiada; en la Polivalente es donde el choque séptico es más frecuente y por guía de manejo de primer enfoque, el hemocultivo es mandatorio(39,40). Así mismo, mayoritariamente el tipo de paciente que recibe este tipo de UCI son pacientes foráneos a las instituciones(40–42). En los estudios de de Sligl (2015)(37) y Vincent (28), la muestra colectada con mayor frecuencia fue de secreción bronquial, 33 y 64%, respectivamente. De acuerdo con nuestros datos, la secreción bronquial, fue la tercera fuente de muestra 17%.

En el caso de la UCI Cardiovascular, el mayor número de aislamiento bacteriano fue en la orina (34,5%). 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 el incumplimiento de importantes medidas de bioseguridad como lo es el lavado de manos(28,39).

La resistencia bacteriana en la UCI Cardiovascular fue mayor a la esperada (29.9%), teniendo en cuenta que en este tipo de UCI no se deberían presentar aislamientos propios que a la microbiota intrahospitalaria y/o al sitio de muestra para aislamiento (orina)(37,43). 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(44,45).

La bacteriemia más frecuente fue la staphylococcica. Este grupo de bacterias presentó una resistencia del 29,4%. Este valor podría asociarse al alto uso de catéteres (44,46). En cuanto a la resistencia de Gram (+), el *S. aureus* (n 147), presenta una resistencia a oxacilina del 51%, *S. epidermidis* (n: 82) con resistencia a oxacilina del 79,3%, y *S. coagulasa negativo* (n: 15), con una resistencia a oxacilina del 60%. Esto se traduce en la expresión de la proteína PBP2A, codificada por el gen *mecA* (patrón de resistencia a meticilina) (47,48). 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 (49,50).

La diferencia de las resistencias encontradas entre las UCIs, especialmente en la UCI Polivalente, posiblemente estuvo mediada en que en esta UCI hay una alta tasa de pacientes con sepsis procedentes de otros servicios del centro hospitalario (51–54). Así mismo, los cambios en la frecuencia de rotación de los pacientes y personal, hace más difícil controlar aspectos tales como el lavado de manos, medidas de asepsia y antisepsia, el retiro de dispositivos en un tiempo adecuado y oportuno; el control en la administración de antibióticos, y optimizar tiempos de estancia en UCI, podrían ser medidas a implementar y vigilar (55), ya que son factores que podrían estar relacionados con el incremento en la frecuencia de aislamientos y el aumento de resistencia(56).

Se hace evidente que antibióticos como el linezolid y vancomicina siguen con bajas tasas de resistencia frente a Gram (+), siendo esto favorable, ya que funcionan como una línea fármaco-terapéutica alterna 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 (57,58). Sin embargo, para el *S. saprophyticus* la resistencia global fue baja, al

contrario de *S. epidermidis* quien mostró una resistencia alta a eritromicina, oxacilina y trimetoprim sulfametoxazol y resistencia intermedia frente a clindamicina y linezolid. Resultados concordantes con estudios ya mencionados (31,45).

Es de notar los valores de resistencia para *C. freundii* y *A. baumannii* con respecto a los carbapenémicos, la cual estuvo cercana al 50%. Esto es un llamado de atención, ya que estos microorganismos son oportunistas y tienen la capacidad de desarrollar fácilmente resistencia a múltiples grupos farmacológicos(59,60).

S. marcescens, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* fueron bacterias que estuvieron aisladas en tres tipos de UCI (Polivalente, Cardiovascular y quirúrgica), en las tres presentaron resistencias de moderadas a altas, esto es importante, ya que estos tres microorganismos se caracterizan por desarrollar multidrogoresistencia y ser oportunistas (43,61,62), lo cual denota que se deben revisar los planes de contención para optimizar la respuesta ante un posible uso irracional de antibióticos que quizás están propendiendo por el aumento de la resistencia bacteria.

Conclusiones

- En las UCIs, los microorganismos encontrados en mayor proporción continúan siendo las Gram (-), enterobacterias
- En cuanto al origen del tipo de muestra para obtener los aislados, aquellos procedentes de orina presentan mayor frecuencia en los reportes
- La presencia de resistencia en la UCI cardiovascular superó las expectativas, encontrándose cifras del 29.9%
- La bacteremia presentada con mayor frecuencia fue la staphylococcica con una resistencia bacteriana del 29,4%
- Antibióticos como el linezolid y vancomicina continúan con bajas tasas de resistencia frente a Gram (+)
- La resistencia para *C. freundii* y *A. baumannii* respecto a los carbapenémicos presentó porcentaje de resistencia cercanas al 50%
- Microorganismos como *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* presentaron resistencias moderadas a altas.

Referencias Bibliográficas

1. Valdés MÁ. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Habanera Ciencias Medicas*. 2017;16(3):402–19.
2. Leal-Castro AL, Álvarez CA. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana. 2019;10:1–16.
3. Gómez-González J, Sánchez-Duque J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. *Medicas UIS*. 2018;31(2):9–15.
4. Alarcón CT, Alonso MMÁ, Fernández VP, Garau AJ, García SJ, Gómez GJ, et al. Antibioticos criterios de uso racional guia terapeutica penicilinas by OPTOMETRIA Y SUPERACION - issuu [Internet]. 2014 [cited 2020 May 27]. p. 2–153. Available from: https://issuu.com/japhsion/docs/antibioticos_criteris_de_uso_racion/29
5. Rodríguez MHO, Sánchez LG. Sepsis, causas directas de muerte y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;23(6):936–41. Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/fvm939e.pdf>
6. Fariña N. Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud* [Internet]. 2016 May 10;14(1):4–7. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282016000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Saavedra TJS, Zúñiga CLF, Pinzón MV., López D. Conjugación bacteriana y resistencia a antibióticos. *ResearchGate*. 2019;(February 2020).
8. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: Consequences for infectious disease control. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2015;30(6):519–28.
9. Taramuel GE, Ortiz Ochoa GA, Muñoz Restrepo JN, Higuera Restrepo JO, Ceballos Borja KC. ANÁLISIS SOBRE LA AUTOMEDICACIÓN EN COLOMBIA UN PROBLEMA DE TODOS. 2011;11(2):10–4.
10. Courvalin P (Patrice), Leclercq R, Rice LB. *Antibiogram*. Portland Or. ;[Washington DC]: ESKA Pub.; 2010. 705 p.
11. Morosini MI, Cantón R. Tolerancia y heteroresistencia en microorganismos grampositivos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Dec;135:16–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775310700361>
12. Moreno MC, González ER, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello* [Internet]. 2011 Aug;69(2). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162009000200014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
13. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med*. 2007;38(2):149–58.
14. Cavagnaro SMF. Resistencia antibiótica en la infección urinaria: la historia sin fin. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2014 Nov;71(6):329–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665114615000064>
15. Oliveira AF de, Oliveira FH de. Microbiological species and antimicrobial resistance

- profile in patients with diabetic foot infections. *J Vasc Bras* [Internet]. 2014 Dec;13(4):289–93. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492014000400289&lng=en&tlng=en
16. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2019 Apr;219(3):116–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256518302340>
 17. Oliva MMM, Báez GAL. TEMA DE ACTUALIDAD Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos Silent epidemics from the XXI century. *MicrobialResistance to antibiotics* María Mayda Oliva Martínez,. *Rev Electrónica Medimay*. 2019;26(2):233–47.
 18. Latorre-Barragan MF, Zurita-Leal AC, Gudiño GJ ME. β -lactam antibiotics resistance in Latin American countries. *Medwave* [Internet]. 2019 Nov 30;19(10):e7729–e7729. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act>
 19. Guerrero VAF, Isaza A, Buitrago D. Microorganismos y perfiles de resistencia en aislamientos de infecciones quirúrgicas intraabdominales en un Hospital de Bogotá – Colombia, 2017 – 2018. *Int J Mach Tools Manuf* [Internet]. 2018;5(1):86–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/10426914.2018.1512126%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.jmatpr otec.2018.10.035%0Ahttps://doi.org/10.1007/s40430-018-1489-6%0Ahttps://doi.org/10.1007/s40436-018-0221-1%0Ahttps://doi.org/10.1080/21693277.2017.1357055%0Ahttp://dx.doi.org/10>
 20. Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Acceso a datos: archivo de mortalidad comprimido [Internet]. CDC / Centro Nacional de Estadísticas de Salud. 2018 [cited 2020 Mar 19]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data_access/cmhf.htm
 21. Aguilar GFR, Aguilar MSL, Cubas ADM, Coaguila Cusicanqui L, Fernández Valverde DA, Moreno Mantilla MC, et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Médico*. 2016;16(3):50–7.
 22. Perez L, Olivera Y et al. Infecciones Nosocomiales y Resistencia antimicrobiana en la UCI del Hospital J. Albarrán 2015-2016. *Cuba Salud*. 2018;
 23. Fihman V, Messika J, Hajage D, Tournier V, Gaudry S, Magdoud F, et al. Five-year trends for ventilator-associated pneumonia: Correlation between microbiological findings and antimicrobial drug consumption. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015 Nov;46(5):518–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857915002782>
 24. Guzmán-Terán C, Rodríguez-Rodríguez V, Calderón-Rangel A. Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. *Rev Médica Risaralda*. 2018;24(2):75–80.
 25. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017 Sep;31(3):535–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552017300429>
 26. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Moota G, Correa A, Maya JJ, de la Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomedica*. 2014;34(SUPPL.1):91–100.

27. Martínez-González NA, Coenen S, Plate A, Colliers A, Rosemann T, Senn O, et al. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jun 13;7(6):e016253. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-016253>
28. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323.
29. 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.
30. Srinivas P, Rivard K. Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Nov;19(11):38.
31. 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.
32. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan;32(1):25–37.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5):S11–9.
37. 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.
38. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multiresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Jun;31(6):402–9.
39. 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.
40. Ahmed SH, Daef EA, Badary MS, Mahmoud MA, Abd-Elseyed AA. Nosocomial blood stream infection in intensive care units at Assiut University Hospitals (Upper Egypt) with special reference to extended spectrum beta-lactamase producing organisms. *BMC Res Notes*. 2009 May;2:76.
41. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008 Jun;20(2).
42. Silva E, Pedro M de A, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CL de O, Janiszewski M, et

- al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.
43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Toltzis P. Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier; 2018. p. 706-712.e4.
 47. 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.
 48. Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Treatment of gram - positive infections in critically ill patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec;14(1):92.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R431-6.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.