

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

**UNIVERSIDAD DOCTOR JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ
DOCTORADO EN MEDICINA**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

**Incidencia de patógenos ESKAPE y resistencia antimicrobiana
en pacientes con dispositivos invasivos en Unidad de Cuidados
Intensivos del Hospital Nacional San Rafael**

**Tesis para optar al título de
Doctorado en Medicina**

**Autores: Karla María Hernández Sandoval, Tulio Saúl López Díaz,
Diego Mauricio Saca Navarro**

Asesor: Doctor Manuel Enrique Bello Quezada

**Antiguo Cuscatlán, La Libertad,
Enero 2016**

Dr. David Escobar Galindo
RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell
VICERRECTOR
VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DR.
LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ

Dr. William Andrés Hoyos Arango
COMITÉ EVALUADOR

Dra. Zayri Geraldine García
COMITÉ EVALUADOR

Dr. Manuel Enrique Bello Quezada
ASESOR

Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador,
Enero del 2016

CARTA DE APROBACIÓN

UNIVERSIDAD "DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO"
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ

2

ACTA DE EVALUACIÓN DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,
INCIDENTE 11 horas con 0 minutos del día 18 del mes de ENERO de 2016
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:
INCIDENCIA DE PATOGENOS ESKAPE Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON DISPOSITIVOS
INVASIVOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. Karla Maria Hernandez Sandoval
2. Tulio Saul Lopez Diaz
3. Diego Mauricio Saca Navarro

Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

- APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

Dr. Wilfredo Ramirez Peñate

Presidente

Dr. Javier Cerna

Primer Vocal

Dr. Manuel de Jesus Marroquin

Segundo Vocal

Tabla de Contenido

CARTA DE APROBACIÓN	2
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
Capítulo 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
Capítulo 3. JUSTIFICACIÓN.....	10
Capítulo 4. MARCO TEÓRICO.....	11
I. Patógenos ESKAPE	11
II. Incidencia nacional, regional, y mundial de patógenos ESKAPE	16
III. Fármaco-economía de las infecciones en UCI	19
IV. Uso de Antibióticos en UCI	21
V. Dispositivos invasivos	27
VI. Técnicas de estudio de sensibilidad a los antimicrobianos	32
VII. Mecanismos de resistencia bacteriana	35
VIII. Mortalidad por patógenos resistentes	37
IX. Epidemiología de la resistencia bacteriana	38
Capítulo 5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	39
I. Hipótesis de investigación	39
II. Hipótesis nulas	39
Capítulo 6. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	40
I. Tipo de estudio	40
II. Población y muestra del trabajo	40
III. Muestra	40
IV. Criterios de inclusión	41
V. Criterios de exclusión	41
VI. Operativización de variables	41
VII. Proceso de recolección de datos	45
VIII. Análisis estadístico	46
IX. Consideraciones éticas y legales	47
X. Cronograma de actividades	48
XI. Presupuesto	48
Capítulo 6. RESULTADOS.....	49
I. Datos Generales	49

II. Distribución de casos según variable demográfica	50
a. Distribución de casos según sexo	50
b. Distribución de casos según edad.....	51
III. Distribución de casos según servicio procedencia	53
a. Distribución de casos en general según servicio de procedencia.....	53
b. Distribución de cultivos ESKAPE según servicio de procedencia.....	54
IV. Distribución de casos según infecciones adquiridas en UCI	55
V. Distribución de casos según resultados de cultivos	55
VI. Distribución de casos según patógeno aislado	57
VII. Distribución de casos según la proporción ESKAPE de patógenos aislados	59
VIII. Distribución de casos ESKAPE y No ESKAPE según tipo de cultivo	60
a. Distribución de casos según tipo de cultivo.....	60
b. Distribución de casos ESKAPE según tipo de cultivo	0
IX. Distribución de casos según principal sitio de infección	1
X. Distribución de casos según susceptibilidad a antibióticos	3
a. Distribución de casos ESKAPE según susceptibilidad a antibióticos.....	3
b. Distribución de casos No ESKAPE según susceptibilidad a antibióticos	5
XI. Distribución de casos según resistencia a antibióticos	6
XII. Distribución de casos según uso de antibióticos	8
XIII. Distribución de casos según uso de dispositivos Invasivos	9
a. Distribución de casos de neumonía según uso de Tubo orotraqueal (TOT).....	10
b. Distribución de casos de infección de vías urinarias (IVU) según uso de Sonda transuretral (STU)	11
XIV. Distribución de casos según días de estancia en UCI	12
XV. Distribución de casos según Ventilación Mecánica y Días de estancia en UCI	13
XVI. Distribución de casos según mortalidad según sexo	14
XVII. Distribución de casos según mortalidad por patógenos ESKAPE	15
Capítulo 7. DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	21
RECOMENDACIONES	22
GLOSARIO	23
ANEXO 1. Instrumento de Recolección de Datos	26
.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

RESUMEN

Introducción. La mayoría de infecciones en las UCI son causadas por patógenos ESKAPE, los cuales muestran altas tasas de resistencia a antibióticos mundialmente. Esto aumenta los costos hospitalarios, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública. Por esta razón, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la incidencia de patógenos ESKAPE, su resistencia antimicrobiana y su asociación a dispositivos invasivos durante el primer año de funcionamiento de esta UCI del HNSR? **Materiales y Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico, incluyendo a todos los pacientes que ingresaron en la UCI de HNSR desde el 1 de enero al 31 de diciembre del año 2014. El análisis estadístico se realizó con SPSS Versión 20, GraphPad Prism 6, y OpenEpi. **Resultados.** Ingresaron al estudio, 150 casos. La edad promedio fue de 52 ± 21 años. El 54% (n=81) fueron casos infecciosos y el 13.3% (n=20) fueron casos ESKAPE. El 46.4% (n=26) de los cultivos positivos fue por patógenos ESKAPE. De estos, *Acinetobacter baumannii* fue el más frecuentemente aislado (50%). Los antibióticos más frecuentemente prescritos fueron ceftriaxona, imipenem, y vancomicina, con una resistencia de 83%, 56.7%, 11.1% respectivamente. El 86.5% (n=32) de casos con neumonía fue asociado a la utilización de TOT (p=0.0005) y estableció que al colocar TOT se presentan 5.2 veces más casos de neumonía en comparación con los pacientes a los que no se les coloca. El 53% (n=17) de los casos de neumonía y TOT fueron casos ESKAPE. Por otro lado, el 11.5% (n=16) de los casos con STU presentó IVU y el 2.8% (n=4) fue por casos ESKAPE. El promedio de los días de estancia en UCI fue de 7.8 días para los casos, 7.3 días para los casos No ESKAPE y 19.5 días para los casos ESKAPE. **Conclusiones.** La mayoría de los casos fueron infecciosos. Cerca de la mitad de los cultivos positivos de estos casos se le aisló algún patógenos ESKAPE. *Acinetobacter*

baumannii fue el patógeno ESKAPE más aislado. Los antibióticos más frecuentemente prescritos fueron Ceftriaxona e Imipenem, a pesar que presentaron alta tasa de resistencia bacteriana. El dispositivo invasivo más utilizado fue la STU seguido de CVC y TOT. Los casos ESKAPE presentaron un promedio de días de estancia en UCI 2.6 veces mayor que los casos No ESKAPE y 4 veces mayor que los casos no infecciosos.

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, los antibióticos han jugado un papel importante en la disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. Sin embargo, aún en la segunda década del siglo XXI y a pesar de contar con una gran variedad de antibióticos, las infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad grave y mortalidad, principalmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹.

Si bien es cierto, la condición grave de los pacientes con patología infecciosa en la unidad de cuidados intensivos amerita iniciar el tratamiento antibiótico rápidamente, antes de tener el resultado de cultivos y antibiogramas. Sin embargo, el tratamiento empírico debe adecuarse prontamente según el patógeno específico y su sensibilidad. Por esto, es necesario conocer los patógenos más frecuentes y su susceptibilidad a antibióticos a nivel local para poder iniciar un adecuado y oportuno tratamiento empírico, mejorando así, las oportunidades de recuperación del paciente. En otras palabras, el tratamiento empírico debe basarse en la epidemiología local del servicio en el cual está ingresado el paciente^{2,3}.

El uso inadecuado de antibióticos a nivel mundial ha ocasionado y propiciado el aumento de la resistencia bacteriana a antibióticos, contribuyendo con una mayor complejidad en el tratamiento de algunas infecciones. Junto con esto, aumenta el promedio de días de estancia intrahospitalaria; se eleva el riesgo de morbilidad grave y mortalidad por infecciones. Todo esto trae por ende un aumento de los costos, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública^{4, 5}.

Actualmente, la mayoría de infecciones en las unidades de cuidados intensivos son causadas por el grupo de patógenos ESKAPE “(*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y

Enterobacter spp), los cuales se han caracterizado por mostrar altas tasas de resistencia a antibióticos, a nivel mundial⁶. A pesar de la importancia de este problema, son pocas las investigaciones, sobre resistencia a antibióticos en UCI, a nivel nacional con las que se cuentan.

La UCI del HNSR inició su funcionamiento en noviembre 2013. Sin embargo, no se ha realizado estudios para definir su epidemiología microbiológica. Por esta razón, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la incidencia de patógenos ESKAPE, su resistencia antimicrobiana y su asociación a dispositivos invasivos durante el primer año de funcionamiento de esta UCI?

Capítulo 1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de patógenos ESKAPE y su resistencia antimicrobiana en pacientes con dispositivos invasivos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Nacional San Rafael (HNSR) de enero a diciembre 2014.

Capítulo 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de infecciones bacterianas en la UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.
- Establecer los patógenos más frecuentemente aislados según sitio de infección de los pacientes ingresados en UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.
- Conocer los antibióticos más utilizados en UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.
- Relacionar el uso de dispositivos invasivos con su respectivo tipo de infección en la UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.
- Comparar los días de estancia intrahospitalaria en UCI en pacientes ingresados en UCI, pacientes con patología no infecciosa, y pacientes con infecciones por patógenos ESKAPE y No ESKAPE.
- Establecer la frecuencia del uso dispositivos invasivos en pacientes ingresados en la UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.
- Establecer la mortalidad en pacientes con infección por patógenos ESKAPE en la UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014.

Capítulo 3. JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia de infecciones a nivel hospitalario, sobre todo en la UCI, es un importante problema de salud pública. Asimismo, el uso inadecuado de antibióticos, ha conllevado a la selección de cepas bacterianas con elevado nivel de resistencia a los antimicrobianos. Por lo tanto, es importante para cualquier UCI, por medio de datos locales y actuales, crear planes de contención de la diseminación de patógenos resistentes a nivel hospitalario⁷.

De igual forma en pacientes críticos, en los cuales se utilizan antibacterianos de amplio espectro, se realizan procedimientos invasivos, como colocación de sonda transuretral (STU), catéter de vena central (CVC) o intubación orotraqueal (TOT)^{8,9}. Su sistema inmunológico no se encuentra a su nivel más eficaz, por lo que es un medio propicio para la selección de dichos patógenos multi-resistentes.

En la actualidad se encuentran patógenos ESKAPE que son más frecuentemente aislados en UCI, los cuales presentan una aumentada resistencia antibacteriana, infecciones agresivas en pacientes críticos y por consiguiente una aumento de la mortalidad de estos pacientes¹⁰.

Finalmente, se cuentan con pocos datos nacionales y locales de dichos patógenos. Esta información es indispensable, para gestionar nuevas guías de tratamiento, métodos de prevención y aún más, para disminuir los niveles de morbi-mortalidad, y así disminuir costos de hospitalización y obtener mejores resultados de tratamiento en los pacientes críticos.

Capítulo 4. MARCO TEÓRICO

I. Patógenos ESKAPE

La resistencia a antibióticos amenaza el tratamiento efectivo de las enfermedades infecciosas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta problemática es una amenaza para la salud pública a nivel mundial¹¹. Es más, actualmente se menciona la existencia de bacterias multi-resistentes y pan-resistentes. En el 2008, Rice agrupó en el acrónimo ESKAPE a 6 bacterias que se identificaron como las más frecuentemente aisladas y las que mayor tendencia a la resistencia a antibióticos presentaban, dentro del ámbito hospitalario¹². Los patógenos ESKAPE incluyen a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Enterobacter spp.* De estos patógenos, dos son cocos gram positivos (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*) y los cuatro restantes son bacilos gram negativos. En el cuadro 1 se muestra el patrón de resistencia de cada uno de los patógenos ESKAPE. Estos patógenos afectan a todos los servicios hospitalarios, en especial las unidades de cuidados intensivos, debido al estado de inmunosupresión que acompaña a este tipo de pacientes.

Cuadro 1. Patrón de resistencia de los patógenos ESKAPE^{13,14,15}

Microorganismo	Resistencia	Mecanismo
<i>E: Enterococcus faecium</i>	Vancomicina	Transposones (Tn 1546, Tn 5382)
<i>S: Staphylococcus aureus</i>	Meticilina	Alteración de sitio blanco: Proteína clase B Pbp2a
<i>K: Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenem	Inactivación enzimática: BLAE
<i>A: Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenem	Impermeabilidad: Modificación en las porinas
<i>P: Pseudomona aeruginosa</i>	Carbapenem o quinolonas	Impermeabilidad: Modificación en las porinas, bombas de expulsión
<i>E: Enterobacter spp</i>	Carbapenem	Inactivación enzimática: BLAE

BLAE: β-lactamasa de amplio espectro

Enterococcus faecium

Es un enterococo gram positivo, catalasa-negativo, clínicamente importante que se aísla con mayor frecuencia. Estos cocos se disponen típicamente en parejas o cadenas cortas. Microscópicamente son indistinguibles del *Streptococcus pneumoniae*. Los enterococos son comensales del ser humano. Se encuentran normalmente en el intestino y aparato genitourinario. Sin embargo, pueden causar enfermedades potencialmente mortales en pacientes hospitalizados, en especial en UCI. Estas bacterias contienen adhesinas, citolisinas (enzimas con actividad hemolítica), proteasas, y numerosos plásmidos y genes cromosómicos que generan resistencia a antibióticos. Este enterococo es frecuente en infecciones adquiridas dentro del hospital, en el siguiente orden de importancia: infección de vías urinarias, infecciones abdomino-pélvicas, y bacteriemia. Se ha documentado resistencia a varios antibióticos como por ejemplo β -lactámicos, aminoglicósidos, y glucopéptidos. De hecho, los primeros reportes de resistencia a vancomicina en Europa datan desde mediados de los 80^{16,17}.

Staphylococcus aureus

Es un coco gram positivo, catalasa positivo, coagulasa positivo, anaerobio facultativo. Se dispone en grupos con apariencia de racimo de uvas. Esta bacteria coloniza las narinas anteriores. El *Staphylococcus aureus* es el miembro más virulento del género. Este contiene una cápsula de polisacárido extracelular, produce exotoxinas, enterotoxinas, y enzimas (hialuronidasa, coagulasa, catalasa, penicilasa, entre otras) como factores de virulencia. Conforman una causa importante de infecciones que amenazan la vida como infecciones sistémicas (neumonía, empiema, endocarditis), infecciones de la piel, genitourinarias, huesos, tejidos blandos y sangre. En la comunidad, el MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a

meticilina) causa principalmente infecciones de piel. En cambio, en el ámbito intrahospitalario, este puede causar infecciones potencialmente mortales como bacteriemia asociada a usos de catéter venoso, neumonía, e infecciones del sitio operatorio. En los últimos años, debido a las acciones implementadas, las infecciones intrahospitalarias por esta bacteria han disminuido; sin embargo, aún persiste como una amenaza importante ^{12, 18}.

Klebsiella pneumoniae

Pertenece a la familia de las Enterobacterias. Es un bacilo gram negativo con importancia clínica, que forma parte de la microflora intestinal normal, pero puede producir infecciones oportunistas. Esta bacteria posee lipopolisacárido, endotoxina, variación de fase antigénica y sistemas de secreción tipo III (como una jeringa molecular). Puede producir infecciones intrahospitalarias como neumonía, bacteriemia, infección de sitio operatorio, y meningitis. Estas ocurren especialmente en pacientes con dispositivos invasivos como tubo orotraqueal para ventilación mecánica y catéter venoso. *Klebsiella* ha desarrollado resistencia a antibióticos, últimamente a los carbapenémicos (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, por sus siglas en inglés KPC). Los primeros reportes de KPC en Estados Unidos fueron en el 2001. En el 2009, se reconocieron diferentes tipos de carbapenemasas, las metalo- β -lactamasas (la New Delhi, Verona, y la imipenemasa). La KPC produce bacterias pan-resistentes ^{12, 19, 20}.

Acinetobacter baumannii

Es un coco-bacilo gram negativo, no fermentador, oxida la glucosa, y aerobio estricto. Crecen como saprofitos en la naturaleza y el entorno hospitalario. Sobreviven en superficies húmedas como los equipos de terapia respiratoria y en las superficies secas como la piel humana. Además, pueden formar parte de la microflora bucofaríngea normal. Son patógenos oportunistas capaces de producir infecciones en el tracto respiratorio y urinario y en heridas

operatorias. Los individuos con mayor riesgo de contraer una infección por esta bacteria son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los pacientes en el post-operatorio, y los pacientes con ventilación mecánica y sonda transuretral. Su tratamiento es problemático, ya que a menudo son resistentes a los antibióticos, por la adquisición de material genético a través de elementos móviles como transposones, plásmidos, o integrones. Muy frecuentemente se reportan brotes de *Acinetobacter baumannii* en UCI. Es responsable del 2 al 10% de todas las infecciones por patógenos gram negativos de las UCI en Europa y Estados Unidos. La infección por esta bacteria se asocia a un mayor índice de intervención terapéutica, nutrición parenteral y tiempo de exposición ^{12, 21}.

Pseudomona aeruginosa

Esta bacteria se encuentra en la naturaleza y ambiente hospitalario en superficies húmedas. Es un bacilo gram negativo móvil recto o curvado, que suele disponerse en parejas. No son fermentadores. Se definen como aerobios estrictos, pero pueden crecer de forma anaeróbica utilizando nitrato o arginina. Se distingue de las enterobacterias por la presencia de la citocromo oxidasa. Contiene varios factores de virulencia: pili, adhesinas, cápsula de polisacáridos, endotoxina, exotoxina A, piocianina, exoenzimas S y T, entre otras. Además, presenta resistencia a antibióticos inherente y pueden adquirir nueva resistencia durante el tratamiento con antibióticos. El principal mecanismo de resistencia es la mutación en las porinas, lo que disminuye la permeabilidad. Poseen diferentes tipos β -lactamasas, la Amp-C que está codificada en el cromosoma de la bacteria y la β -lactamasa de amplio espectro (BLAE) que está codificada en plásmidos. Además pueden presentar carbapenemasas, acetil-transferasas, bombas de expulsión, y diana alterada en el caso de la DNA girasa. Esta bacteria se comporta principalmente como un patógeno nosocomial oportunista. La disrupción en la

integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos orotraqueales facilitan la colonización bacteriana ^{12, 22}.

Enterobacter spp

Son bacterias gram negativas, aeróbicas, y móviles, que pertenecen a la familia de las Enterobacterias. Las principales en infecciones intrahospitalarias son *E. cloacae* y *E. aerogenes*. Ganaron notoriedad en 1976 después de un brote hospitalario causado por sueros intravenosos contaminados. Para 1999, eran la quinta causa de infecciones en pacientes de UCI en Estados Unidos. Se pueden encontrar como parte de la microflora intestinal normal. Sin embargo, pueden causar infecciones en pulmón, tracto urinario, cavidad abdominal y en sangre. Estas bacterias poseen varios factores de virulencia, entre los cuales se mencionan adhesinas, endotoxinas, sideróforos, β -lactamasas. Se han reportado cepas resistentes a cefalosporinas de amplio espectro, fluoroquinolonas, y aminoglicósidos. Además, presentan resistencia cruzada con *Klebsiella* y *Pseudomona*²³.

II. Incidencia nacional, regional, y mundial de patógenos ESKAPE

En la Figura 1, se puede observar la distribución de los patógenos ESKAPE a nivel mundial para el 2009, según el TEST Trial (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial). Cabe destacar que en América el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es el que se presenta en mayor porcentaje de este grupo de 6 patógenos. Por otro lado, en Europa y Asia del Pacífico, el *Enterobacter spp* resistente a carbapenem es el que tiene el porcentaje más elevado.

En la Figura 2, se observa el desglose para algunos países de América Latina. Se observa que Venezuela presentó el porcentaje más elevado de *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem, Argentina lo hizo con el porcentaje de *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina y México con el porcentaje de *Pseudomona aeruginosa*. Chile, Colombia y Brasil presentaron como patógeno ESKAPE predominante al *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Cabe mencionar, que para ese año según este estudio, no se aisló *Acinetobacter baumannii* en México²⁴.

El reporte SENTRY acerca de *Acinetobacter spp* en el 2008, reportó las mayores tasas de resistencia en Estados Unidos y Europa²¹. En el 2011 en Monterrey, México, Llaca-Díaz y colegas reportan al *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Staphylococcus aureus* como patógenos ESKAPE predominantes, específicamente en cultivos de secreciones de vías respiratorias y sangre. En este mismo estudio, se identificó patógenos ESKAPE en el 64.5% de los cultivos de la UCI en 1 año¹⁰. En el 2011 en Estados Unidos, Sadiumenge y colegas reportan un 65.6% de patógenos ESKAPE aislados de muestras de pacientes con neumonía relacionada a ventilador¹³. Según Rodríguez y colegas, en Colombia, la tendencia

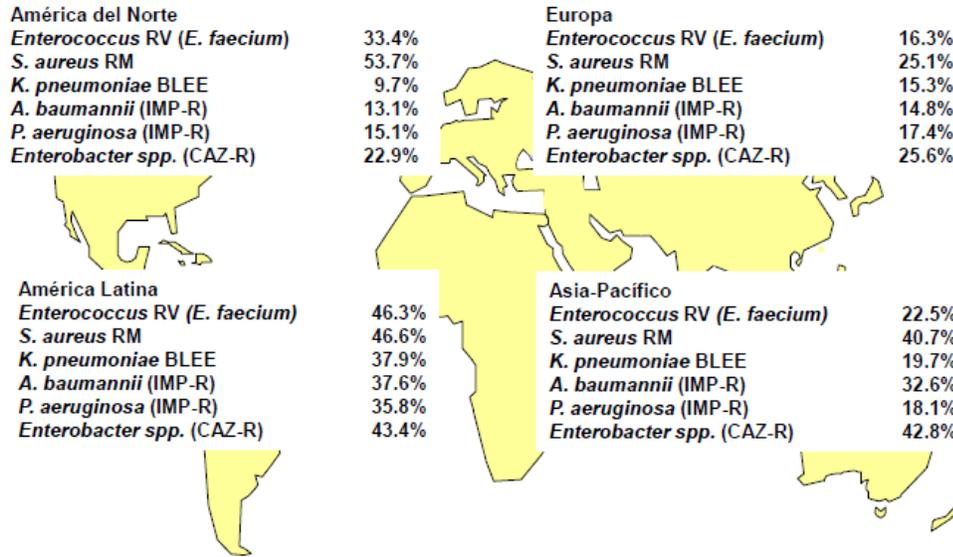
de resistencia bacteriana para el 2011 muestra un incremento en la proporción de *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina y *Klebsiella pneumoniae* resistente a imipenem y ciprofloxacina²⁵.

En Costa Rica, se tiene información acerca de una alerta emitida en 1978 por la presencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente. En un estudio de 1995 a 1999 se reporta un incremento de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* resistentes a cefalosporinas. En el 2002, en un hospital pediátrico, se reportó el 77.9% de muestras con BLAE positivas para *Klebsiella pneumoniae*¹⁴.

En El Salvador, hasta el momento no se tiene disponible estudios que describan la distribución y resistencia de patógenos ESKAPE específicamente. Sin embargo, se han reportado datos aislados. Con respecto a *Acinetobacter baumannii* en el 2004, se aislaron 901 cepas, de las cuales el 24% fueron resistentes a imipenem. En cuanto a *Staphylococcus aureus* en el 2004, se aislaron 2480 cepas de las cuales el 1% presentó resistencia a vancomicina. Para *Pseudomona aeruginosa* en el 2004, se reportaron 1097 cepas aisladas, de las cuales el 35% presento resistencia a ciprofloxacina y el 9% a imipenem. En el cuadro 2, se presenta el comportamiento de *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en países de Centroamérica y México²⁶.

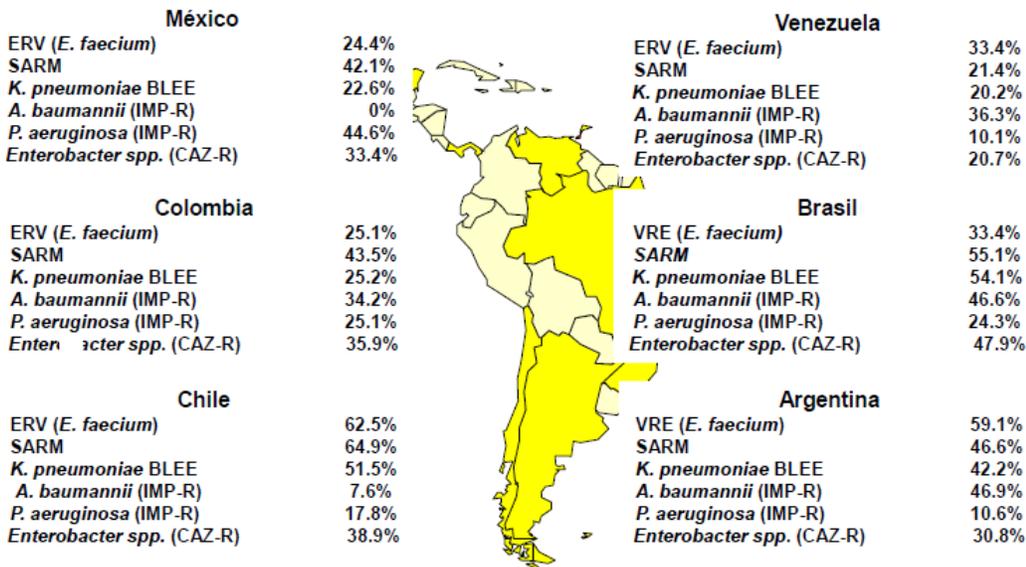
Cuadro 2. Resistencia a antibióticos en Centroamérica y México en el 2004 ²⁶				
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
	Total de cepas	Porcentaje resistente a imipenem / ciprofloxacina	Total de cepas	Porcentaje resistente a imipenem
El Salvador	1097	9 / 35	901	24
Guatemala	1476	32 / 42	1390	40
Honduras	527	31 / 0	11	9
Nicaragua	593	10 / 16	620	8
Costa Rica	499	3 / 42	119	0
México	89	20 / 23	92	51

FIGURA 1. Patógenos ESKAPE. Panorama Mundial de la Resistencia Bacteriana



Fuente: www.testsurveillance.com (último acceso 07 Enero 2009)

FIGURA 2. Patógenos ESKAPE. Prevalencia de resistencia bacteriana en América Latina



Fuente: www.testsurveillance.com (último acceso 22 de Enero de 2009)

III. Fármaco-economía de las infecciones en UCI

La fármaco-economía se define como la economía de la salud dedicada al análisis y la determinación del impacto económico y costo-efectivo de las intervenciones farmacológicas. Se basa en la forma de optimizar el resultado clínico de los pacientes con los recursos disponibles.

La UCI es un área hospitalaria con necesidad de mayores recursos económicos, incluyendo en esto el uso frecuente de fármacos de mayor costo. Esta es una de las razones que hace necesaria la vigilancia en cuanto al uso de fármacos en esta área. Además, se puede agregar a esto el porcentaje más elevado de pacientes con dispositivos invasivos.

Para el análisis de la fármaco-economía de la infección en la UCI, deben considerarse varios puntos (costo de la infección en UCI, estrategias para el uso de antibióticos, importancia del tratamiento empírico precoz, costos asociados con la resistencia a antibióticos), y no solamente el costo directo de los antibióticos y dispositivos invasivos. Ya que de hacerse de esta forma, se puede haber riesgo de caer en una prescripción inapropiada de fármacos, relacionándose con una mayor tasa de resultados adversos en los pacientes.

Los costos hospitalarios en la UCI en pacientes con infecciones aumentan proporcionalmente al aumentar los días de estancia hospitalaria, incrementándose los costos cuando el paciente presenta un mayor deterioro clínico. Por ejemplo, el costo medio estimado en para pacientes que fueron diagnosticados con sepsis grave con una mortalidad del 33% y una media de estancia hospitalaria de 28 días fue de 70 millones de euros para 6,968 episodios.

También, se ha observado en UCI traumatológica, que los pacientes infectados y con mayor número de días de ventilación mecánica presentan una estancia en UCI más prolongada. El análisis final del estudio estimó que cada episodio de neumonía asociada a ventilación mecánica originaba un costo de \$57,000.

Un estudio de Estados Unidos demostró que la infección por bacterias gram negativas resistentes a antibióticos se asocia a un mayor costo hospitalario que las infecciones por bacterias gram negativas sensibles. La infección por estas bacterias gram negativas resistentes durante los primeros 7 días de estancia hospitalaria fue un factor predictor de aumento de los costos, con un costo medio incremental de \$11,075. Otro ejemplo, se puede dar con el estudio que demostró que las infecciones causadas por cepas productoras de BLEA elevan los costos 1,7 veces con respecto a las cepas sin estas enzimas.

Finalmente, se debe recordar que el criterio fármaco-económico principal en medicina es la relación costo-efectividad y no el costo de adquisición²⁷.

IV. Uso de Antibióticos en UCI

La UCI es considerada un área con patógenos con alta resistencia a antibióticos. En un estudio realizado en 43 hospitales de América Latina que incluyó a 1,644 pacientes, 688 (41.8%) era debido a infecciones nosocomiales²⁸. De todas las infecciones presentadas en la UCI, las más comunes fueron con 33% neumonía asociada a ventilador, 22% correspondieron a shock séptico, y 22% neumonía nosocomial. Los patógenos ESKAPE siguen siendo de gran importancia estadística, ya que fueron los principales patógenos aislados en 74.5% de los pacientes con excepción de *E. faecium*. De estos, los patógenos con mayor incidencia en infecciones en UCI fueron en un 30.5% β -lactamasa *Enterobacteriaceae* y en un 17% *Pseudomona aeruginosa*²⁸

En el mismo estudio se investigó los principales antibióticos utilizados en la UCI, resultando los carbapenémicos (imipenem y meropenem) los más frecuentemente usados en UCI (151/688, 22 %) seguidos de vancomicina (103/688, 15 %), piperacilina-tazobactam (86/688, 12.5 %) y cefalosporinas de amplio espectro (principalmente cefepime) (83/688, 12 %). Esto a su vez podría verse relacionado con el desarrollo de diferentes patógenos dentro de la UCI aumentando la incidencia de patógenos ESKAPE²⁸.

Los antimicrobianos son fármacos utilizados con gran frecuencia en la UCI. En la última década se ha demostrado que el uso precoz de antimicrobianos de espectro adecuado a cada UCI influye a corto plazo de forma favorable en los pacientes críticos. Sin embargo a largo plazo, los antimicrobianos utilizados por plazos largos condicionan cambio de la resistencia en aquellos patógenos que forman parte del ecosistema de los hospitales. Debido a esto, se han

desarrollado normas y estrategias para optimizar su empleo. Además, muchos países han formulado políticas de antibióticos en pacientes críticos, dentro de las cuales se mencionan:²⁹

- **Utilizar antibióticos solo cuando existe la sospecha clínica o microbiológica de una infección.** Sin embargo se puede usar de forma profiláctica. En estos casos se recomienda su uso de acuerdo con protocolos consensuados en el hospital y por cortos períodos de tiempo
- **Obtener muestras de los tejidos infectados antes de iniciar un tratamiento con antibióticos.** Es decir antes de administrar la primera dosis hay que hacer todo lo posible para obtener muestras para cultivos del lugar de donde se sospecha la infección (incluidas al menos 2 muestras de sangre), siempre que no se retrase la administración del antibiótico. De esta manera, se pretende comprobar la presencia del patógeno en situaciones clínicas que puede haber duda diagnóstica como bacteriemia, neumonía o infección de vías urinarias (IVU). Cuando no sea posible la utilización de procedimientos seguros para la obtención de muestras en los se requiere la colaboración de otros especialistas, se deben obtener muestras consideradas menos eficaces o con menos seguridad diagnóstica, como las secreciones traqueales (aspiración traqueal simple), el exudado abdominal (drenajes, fistulas o heridas externas) o el exudado orofaríngeo, nasal o rectal. Si el paciente está utilizando antibióticos, en el momento de detectarse una nueva infección deben tomarse las muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes, ya que es muy posible que los patógenos causantes de la infección sean resistentes a los antibióticos que recibe. En estos casos, se aconseja la obtención de las muestras en el momento previo a la administración de la siguiente dosis del antibiótico, que se corresponde con su mínima concentración plasmática.

- **Elegir los antibióticos empíricos utilizando protocolos terapéuticos consensuados.** Como se explicó antes, cada UCI debe tener protocolos consensuados de acuerdo a la flora, resistencia y sensibilidad del servicio. Los antibióticos empíricos que se utilizan en la mayoría de los procesos infecciosos diagnosticados en pacientes críticos deben estar incluidos en los protocolos de actuación, previamente elaborados en cada UCI. Dentro de los cuales se recomiendan para las siguientes patologías: neumonía comunitaria grave, meningitis aguda, encefalitis, sepsis de origen urinario, peritonitis secundaria, neumonía nosocomial, infección urinaria relacionada con sonda uretral, meningitis posquirúrgica, peritonitis posquirúrgica, infección relacionada con catéter, sepsis grave sin foco. La información periódica de la incidencia de los agentes patógenos que predominan en las muestras más significativas, así como conocer la sensibilidad y resistencia de los antimicrobianos, permite modificar los protocolos terapéuticos empíricos y ajustarlos a la realidad epidemiológica del servicio.
- **Lograr una respuesta rápida del laboratorio de microbiología.** En los últimos años, se han incorporado nuevas técnicas de diagnóstico molecular como la PCR en tiempo real para el diagnóstico precoz y así brindar un tratamiento eficaz. Razón por la cual se recomienda la incorporación de estas técnicas en los servicios de microbiología de cada hospital. Sin embargo, no todos los hospitales pueden disponer de este tipo de técnicas, por lo que técnicas más sencillas como la tinción de Gram siguen siendo de gran utilidad. Así también es importante la comunicación entre laboratorio y el servicio de UCI, sobre todo en los resultados de mayor relevancia así como del aislamiento de patógenos multi-resistentes.
- **Seleccionar un tratamiento dirigido cuando se conozca la etiología de la infección.** Esto como resultado de la política anterior, lo que permite readaptar el tratamiento inicial.

Siempre que sea posible, se deben escoger los antibióticos con el espectro de actividad más seguro y reducido, con evidencias contrastadas de su eficacia clínica y microbiológica, de su tolerabilidad, así como de una mejor relación costo-beneficio. Procurando así, utilizar la monoterapia; sin embargo, en los casos que se sospeche una posible aparición de resistencia rápida, documentación previa de falla del tratamiento, o aislamiento de dos patógenos diferentes en la misma muestra, se recomienda la terapia combinada.

- **Monitorizar la eficacia del tratamiento.** Se recomienda hacer la primera valoración de la respuesta terapéutica a las 72 horas de iniciado el tratamiento empírico. Si se evidencia aparición de nuevos signos de infección o el empeoramiento de los signos iniciales, se debe sospechar que los antibióticos administrados no son adecuados para tratar los agentes patógenos causantes de la infección. En este caso se deberá repetir la toma de muestras de sangre y de los tejidos infectados, posteriormente se procederá a la administración de antibióticos de rescate utilizando otros más potentes, de mayor espectro y con cobertura para patógenos potencialmente multi-resistentes. Caso contrario, en el que se observa una mejoría clínica, se continuará el tratamiento hasta la identificación de los patógenos y su sensibilidad, en cuyo caso se procede a su ajuste, tal como se ha indicado anteriormente. Se debe tomar una nueva muestra al completar el tratamiento para verificar la erradicación del patógeno aislado previamente.
- **Vigilar la aparición de efectos adversos o flora emergente multi-resistente.** Algunos de los efectos adversos más frecuentes (toxicidad renal, ototoxicidad, selección de cepas mutantes resistentes) se relacionan con concentraciones plasmáticas inadecuadas de los antibióticos. Los pacientes críticos, en especial los quirúrgicos complicados, los quemados y cardiópatas descompensados, presentan frecuentemente

un importante aumento del volumen de distribución corporal, lo que ocasiona una distribución plasmática o tisular del fármaco anormal. La inestabilidad hemodinámica y el daño renal afectan la eliminación de los antibióticos. Estas características modifican la farmacodinamia de los antibióticos, por lo que se debe determinar la concentración plasmática de los antibióticos, especialmente los que poseen un margen terapéutico pequeño como los aminoglicósidos y vancomicina.

- **Limitar la duración del tratamiento en función de la respuesta clínica o microbiológica.** No existe un tiempo definido para la finalización del tratamiento por lo que la respuesta clínica y microbiológica es la que determina esta duración. Los signos y síntomas clínicos que más se deben tener en cuenta a valorar son fiebre, leucocitosis, inestabilidad hemodinámica, intolerancia al aporte de glucosa y shunt pulmonar. Se considera que a las 48–72 horas de controlarse estos síntomas, se puede retirar el tratamiento antimicrobiano. En pacientes inmunocompetentes con sepsis por bacilos gram negativos se considera adecuado 8-14 días de tratamiento. Mientras que en pacientes con infecciones por patógenos ESKAPE, se recomienda tratamiento por lo menos por dos semanas. No debe de mantenerse terapia prolongada con antibióticos en pacientes con traqueotomía o ventilación mecánica solo por la presencia de patógenos en vía aérea sin signos clínicos de infecciones. De igual manera, en la infección de vías urinarias se recomienda 7 días de tratamiento si la evolución clínica es favorable y si estudios microbiológicos descartan infección se debe suspender la antibioterapia.
- **Responsabilizar a un médico intensivista del control, la vigilancia y el tratamiento de las infecciones.** El médico intensivista debe ser el encargado de proponer al personal de la UCI, la implementación de protocolos terapéuticos y preventivos para las

infecciones más frecuentes. Para esto, debe presentar en el propio servicio los protocolos terapéuticos o de prevención que se elaboran en el hospital, así como aquellos protocolos específicos de la UCI, prevención de la neumonía en pacientes ventilados y de las infecciones relacionadas con catéteres, entre otros.

- **Corresponsabilizar a todo el personal sanitario del adecuado cumplimiento de las normas.** El cumplimiento de las normas de política de antibióticos es responsabilidad de todo el personal médico que trabaja o atiende pacientes en UCI. La realización de reuniones periódicas en las que se presenten los indicadores de consumo de antibióticos así como la evolución de las tasas de infección y de los patrones de sensibilidad y resistencia de los patógenos más frecuentes, permite la revisión de los protocolos de actuación y corresponsabilizar a todos los médicos para su cumplimiento.

Esta estrategia propone un esquema escalonado del uso empírico de antibióticos de acuerdo al sistema de órganos en cuestión, seguido de un ajuste precoz al obtener el resultado de antibiograma. Es importante también la sustitución periódica de una clase de antibiótico por otra clase o la combinación de antibióticos que presentan un espectro de actividad similar pero que no comparten el mismo mecanismo de resistencia. Durante cada período o ciclo, de entre unas semanas y pocos meses de duración, solo pueden utilizarse aquellos antibióticos correspondientes a ese ciclo³⁰.

V. Dispositivos invasivos

La utilización de dispositivos invasivos en UCI con fines diagnósticos o terapéuticos es cada vez más frecuente, especialmente en pacientes en situación crítica o con patologías agudas o crónicas graves. Las infecciones asociadas a catéteres venosos constituyen la principal causa de bacteriemia nosocomial y están relacionadas con una alta morbilidad y mortalidad³⁰ prolongación de estancias hospitalarias y aumento de costos. Las infecciones nosocomiales son frecuentemente encontradas en UCI, tanto por la severidad de la enfermedad subyacente que conlleva a una mayor frecuencia de intervenciones invasivas, como al mayor uso de antibióticos de amplio espectro.

Catéter de vena central

La canalización de una vía central es un procedimiento frecuentemente utilizado en los centros hospitalarios, debido al estado de pacientes graves o que requieren terapéutica intravenosa durante largo tiempo. El cateterismo es una opción bastante segura siempre que se sigan las indicaciones (Cuadro 3) y se respetan las contraindicaciones. Debe realizarse siempre en perfectas condiciones de asepsia y antisepsia. En general, se usa la vena yugular interna o la vena subclavia, y rara vez la femoral. Se elige aquella con la que se esté más familiarizado, tanto con la propia punción venosa como con sus complicaciones. Para algunos autores la vía central de elección es la vena yugular debido al menor número de complicaciones que conlleva; sin embargo, es una vía más incómoda para el paciente que la subclavia³¹.

Cuadro 3. Indicaciones de Cateterismo de Vena Central³¹

Administración de sustancias hiperosmolares (nutrición parenteral, dextrosa hipertónica)

Administración de drogas vasoactivas (dobutamina, dopamina)

Monitorización de la Presión Venosa Central

Establecimiento de una vía venosa de urgencias

Imposibilidad de canalizar una vía periférica

Aporte de volumen de forma rápida y cuantiosa

Plasmaféresis y hemodiálisis

Colocación de marcapasos transvenoso

Por lo contrario, las contraindicaciones son por problemas de la coagulación, ya que dificultaría detener el sangrado provocado durante la cateterización.

Entre los sitios anatómicos se encuentran:

- Vena Yugular posterior o anterior
- Vena Subclavia
- Vena Femoral
- Una variante entre acceso subclavio y yugular posterior, conocido como Supraclavio

Entre las técnicas utilizadas, la más frecuente es la técnica de Seldinger.

El catéter de vena central (CVC) es un dispositivo comúnmente utilizado a nivel hospitalario y causa importante de infección nosocomial, que varía en grado de incidencia entre el segundo y tercer lugar como causante de dichas infecciones. Se creía que existía relación entre el tipo de CVC y lugar de inserción; sin embargo, este argumento se ha desacreditado debido a que últimos estudios demuestran que no hay mayor variación en la incidencia de sepsis provocada por CVC a nivel cervical, torácico o inguinal. Otros factores a tener en cuenta son la experiencia del personal, el lavado de manos y uso de guantes estériles, la utilización de clorhexidina durante la inserción o mantenimiento del catéter, tiempo de uso del catéter, y

otras dependientes del paciente como inmunosupresión y control de esfínteres. Todas estas variables deben considerarse con el fin de evitar la infecciones nosocomiales. En un estudio realizado en Barcelona en 2010 en pacientes ingresados en UCI por más de 24 horas, se demostró que las bacterias fueron el principal agente patógeno aislado en pacientes con sepsis, siendo más frecuente la presencia de bacterias gram positivas en especial de *S. epidermidis* y otros cocos gram positivos (CGP) que superan el 60% de todos los aislamientos. Los aislamientos de bacilos gram negativos alcanzaron el 30% de todos los patógenos aislados, predominando *P. aeruginosa*, *E. coli* y *A. baumannii*^{30,31}.

Sonda transuretral

Otro de los dispositivos más utilizados en esta unidad se encuentra la sonda vesical o transuretral. De acuerdo a guía de infecciones nosocomiales de la OMS, las infecciones de vías urinarias son las infecciones más comunes, de estas el 80% de las infecciones son ocasionadas por el uso de una sonda vesical. Las infecciones urinarias causan menos morbilidad que otras infecciones nosocomiales; sin embargo, pueden producir bacteriemia y la muerte en algunos pacientes. Para definir estas infecciones se debe considerar el siguiente criterio microbiológico: cultivo cuantitativo de orina con resultados positivos ($\geq 10^5$ microorganismos/ml, con aislamiento de 2 especies microbianas, como máximo). Las bacterias causantes provienen de la flora intestinal, ya sea normal (*Escherichia coli*) o contraída en el hospital (*Klebsiella* multi-resistente). Según un estudio realizado en Perú en el año 2012, en UCI de hospitales públicos se reportaron las infecciones de vías urinarias como la segunda infección nosocomial más frecuente en dicho servicio con un 7.7%, tanto de medicina interna como de cirugía. La *Klebsiella spp* y *Acinetobacter spp* fueron las bacterias más comúnmente reportadas en UCI de medicina y *Pseudomona spp* y *Staphylococcus aureus* en UCI cirugía^{33,31}.

Tubo orotraqueal

La neumonía nosocomial ocurre en diferentes grupos de pacientes y de forma frecuente. Los más importantes son los pacientes con ventilación mecánica en UCI, donde la tasa de incidencia de neumonía es de 3% por día según datos de la OMS. En estos pacientes se ha observado una tasa de letalidad alta; sin embargo, es difícil determinar el riesgo atribuible porque la comorbilidad de los pacientes es muy elevada. En UCI, se considera la infección nosocomial con más mortalidad. Los patógenos causantes de estas patologías suelen estar presentes en nariz y faringe del paciente o en el equipo ventilatorio. La neumonía es la segunda complicación infecciosa en frecuencia en el medio hospitalario, y ocupa el primer lugar en los servicios de medicina intensiva. El 80% de los episodios de neumonía nosocomial se produce en pacientes con ventilación mecánica y se denomina neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)³².

Los episodios de NAV se han clasificado en dos grupos NAV precoz y tardía. Esta diferenciación tiene la ventaja de agrupar los microorganismos en dos grupos de etiología con implicaciones terapéuticas. Los episodios de NAV precoz suelen estar producidos por patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Estos patógenos no suelen presentar problemas con la antibioterapia y la mayoría de las pautas de tratamiento empírico serán efectivas. Por otro lado, las NAV tardía presentan con mayor frecuencia un difícil manejo debido a resistencia a antimicrobianos. En las NAV tardía, los patógenos más comunes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, principalmente, aunque pueden ser causadas por otros bacilos Gram negativos^{32,33}

Entre los criterios clínicos para el diagnóstico de NAV se encuentra la presencia de una opacidad radiológica en radiografía de tórax junto con evidencia de infección local (secreciones purulentas por el tubo orotraqueal) y sistémica (fiebre y/o leucocitosis), con lo que se determina el diagnóstico clínico. Sin embargo, la UCI cuenta con muchas entidades que cursan con infiltrados radiológicos (síndrome de distrés respiratorio agudo, edema agudo de pulmón, atelectasias, embolismo pulmonar, infiltración neoplásica) en pacientes que puedan ya presentar fiebre y/o leucocitosis por otras razones, lo que complican el diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico clínico debe buscarse el diagnóstico etiológico de la NAV antes de iniciar o cambiar el tratamiento con antibióticos, ya sea con fibrobroncoscopio o lavado bronquial. El simple hecho de utilizar una vía aérea artificial contamina la región estéril de las vías aéreas inferiores, por lo que el hallazgo de un microorganismo no confirma una patología. Sin embargo un cultivo negativo de secreción bronquial pone el juicio el diagnóstico de NAV, sobre todo si no ha habido introducción o cambio de antibiótico reciente³³

La obtención de muestra por fibrobroncoscopia debería ser la forma más certera para la obtención de una buena muestra y cuando se realiza la obtención mediante catéter telescópico protegido, una muestra de calidad deberá presentar menos de 1% de células epiteliales (un número mayor sugeriría colonización orofaríngea) y más de 10 neutrófilos por campo. Con el lavado bronquial se esperaría la presencia de neutrófilos que es un hallazgo constante sin embargo no exclusivo, ya que puede encontrarse en otras entidades como el síndrome de distrés respiratorio agudo³³.

VI. Técnicas de estudio de sensibilidad a los antimicrobianos

Existen diferentes métodos para determinar la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos, entre los cuales se pueden mencionar los métodos fenotípicos que se pueden realizar con técnicas de dilución o difusión³⁴.

El método fenotípico es posiblemente el más utilizado y consiste en realizar una inoculación bacteriana estandarizada en concentraciones únicas o diferentes de un antibiótico. Los resultados se clasifican en sensibles, intermedios o resistentes, en base a la concentración mínima inhibitoria (CMI). La CMI se define como la concentración más baja de antimicrobiano en la que no se observa crecimiento bacteriano. Sin embargo, una CMI más baja no indica la mayor actividad del antimicrobiano, ya que la CMI que definen la sensibilidad o resistencia es diferentes para cada especie bacteriana y cada antimicrobiano.³⁵

Entre los métodos fenotípicos se puede usar la técnica de dilución, en la cual se determina la CMI utilizando un medio líquido conocido como dilución en caldo o un medio sólido, en el cual se realiza en una dilución de agar para disolver las diferentes concentraciones del antimicrobiano. Entre los medios estandarizados más utilizado se destaca el Mueller-Hilton, al cual se le puede añadir sangre u otros componentes para que las bacterias que no crecen en él. Suele realizarse la lectura en sistemas automatizados que determinan la sensibilidad a los antimicrobianos, así como la CMI.³⁶

Otra técnica fenotípica es por difusión en la cual se emplean discos de papel impregnados con una dilución estandarizada de antibióticos que se colocan sobre la superficie del medio inoculado en la superficie con la bacteria a estudiar. Tras un periodo de incubación de 18 horas, se realiza una medición del halo formado alrededor de cada disco y así se determina si

el patógeno es sensible, resistente y correlacionarlo con los valores de CMI. Los halos pequeños se relacionan con valores altos de CMI (bacterias resistentes), y halos grandes con CMI bajas (bacterias sensibles). Esta técnica puede utilizarse directamente sobre muestras clínicas para obtener resultados preliminares en menos de 24 horas, que siempre deben confirmarse mediante pruebas de sensibilidad estandarizadas con bacterias en cultivo³⁶.

Los métodos bioquímicos determinan el mecanismo por el cual la bacteria es resistente a un antimicrobiano. Los más utilizados son la detección de β -lactamasa con discos impregnados con una cefalosporina cromogénica, que cambia de color cuando se hidroliza (método que se utiliza para la detección rápida de la resistencia a ampicilina en *Haemophilus spp*, *Neisseria spp* y en *Moraxella spp*), o la detección de la PBP2a responsable de la resistencia a metilicina en *Staphylococcus aureus*, por una técnica de aglutinación con látex.³⁷

Finalmente, los métodos genéticos detectan genes de resistencia, generalmente mediante técnicas de PCR, como en el caso del gen *mecA* que codifica la producción de la PBP2a³⁶.

Un requisito esencial para poder realizar una adecuada interpretación de la lectura es conocer la identidad del microorganismo estudiado, tanto el género como la especie, ya que sin ella el resultado puede llevar a errores en la utilización de los antimicrobianos. Así, una cepa de *Staphylococcus aureus* con CMI de cloxacilina de 1 mg/L es sensible a cloxacilina y a todos los β -lactámicos, mientras que si se trata de un *Staphylococcus coagulasa negativa* la CMI de 1 mg/l indica resistencia a cloxacilina.

Otro requisito, para poder realizar correctamente la lectura interpretada del antibiograma, es conocer el fenotipo de sensibilidad de un microorganismo, ya que hay bacterias que siempre son resistentes a determinados antibióticos y otras que siempre son sensibles, y la

desviación de estos patrones indica si el patrón del antibiograma corresponde a un fenotipo habitual, raro o imposible ³⁶

VII. Mecanismos de resistencia bacteriana

Existen dos tipos de resistencia bacteriana. Un tipo de resistencia es causado debido a una característica innata del microorganismo en el que le protege contra cierto tipo de antibióticos, es decir resistencia intrínseca. El segundo tipo ocurre cuando la bacteria adquiere, ya sea por transmisión externa o por mutación, una característica que le confiere defensa contra dicho antimicrobiano, a lo que se le llama resistencia adquirida^{37,38,39}.

Existen varios mecanismos de resistencia bacteriana, los cuales se dividen en 3 grupos diferentes:

1. Disminución de la concentración intracelular del antibiótico o propiciar la salida de este.
2. Modificar genéticamente el sitio diana donde actúa el antibiótico o cambiarlo de lugar.
3. Inactivación del antibacteriano por medio de hidrólisis o modificación.

Reducción de la permeabilidad

Este mecanismo implica la dificultad de un antimicrobiano para penetrar la pared o membrana celular de una bacteria. Generalmente, los antibióticos hidrófilos necesitan de poros proteicos en la membrana celular para poder ingresar al microorganismo y ejercer su acción. Al haber una modificación en dichos poros proteicos o simplemente al tornarse más selectivos, el antibiótico no logra penetrar al sitio diana, por lo tanto no ejerce su acción^{37,38}.

Aumento del eflujo

En este caso, no se impide la entrada del antibiótico pero se aumenta la salida por medio de bombas de eflujo, disminuyendo las concentraciones intracelulares del antibiótico, por lo que no logra ejercer su efecto y por ende las bacterias pueden sobrevivir. Estas bombas han

ido incrementando su espectro, por lo que en la actualidad existen bombas de eflujo multi-resistentes^{37,38}.

Modificación del sitio diana

Los antibióticos ejercen su efecto en un sitio especial de la bacteria, llamado sitio diana, el cual si es modificado o escondido, evita que el antimicrobiano ejerza su efecto. La modificación se realiza por medio de mutaciones, por lo que su estructura cambia y no es posible la unión con el antibacteriano^{37,38}.

Inactivación directa del antibiótico

La inactivación del antibiótico generalmente se debe a la acción enzimática, principalmente por hidrólisis, siendo uno de los ejemplos más conocidos de este tipo de resistencia bacteriana, las β -lactamasas, las cuales cambian la estructura del medicamento impidiendo por ende su acción^{37,38}.

Otro mecanismo de inactivación del antimicrobiano es por medio de la transferencias de grupos químicos como -acilo, -fosfato o -nucleotidil, lo que conlleva el cambio de estructura química tridimensional impidiendo unirse con el sitio diana³⁷.

VIII. Mortalidad por patógenos resistentes

Las UCI son servicios cuyas tasas de mortalidad son muy altas, debido a que sus pacientes se encuentran en un estado crítico. No obstante, las patologías infecciosas tienen un gran impacto en la mortalidad de los pacientes, sobre todo en los que se encuentran más estables y permanecen por largos periodos en dicho servicio⁴¹. Estos pacientes han sobrevivido la fase crítica de la patología de ingreso, pero aún siguen siendo susceptibles a las infecciones nosocomiales, sobre todo si tienen dispositivos invasivos, los cuales son puertas de entrada para los microorganismos^{9,40}.

Además existe relación entre la mortalidad y la infección por bacterias resistentes, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *MRSA*. Se prevé que en UCI con niveles altos de resistencia bacteriana, la tasa de mortalidad sea mayor a la de UCI que no poseen estos patógenos altamente resistentes⁴⁰.

IX. Epidemiología de la resistencia bacteriana

Previo a la utilización de antibióticos, como tratamiento rutinario, ya se podían encontrar algunas cepas resistentes, pero con los avances científicos, y el creciente uso de antimicrobianos, ha propiciado el aumento de las mutaciones genéticas bacterianas y transmisión o creación de nuevos mecanismos de resistencia, en patógenos previamente sensibles⁴¹.

Las infecciones por microorganismos resistentes aumentan los días de estancia hospitalaria y la mortalidad, por lo tanto, se reflejan con un aumento en los gastos hospitalarios. Además se estiman alrededor de 25,000 muertes en Europa por microorganismos resistentes. En USA, alrededor de 23,000 muertes al año, siendo 19,000 de estas por *Staphylococcus aureus* Meticilina resistente (MRSA), uno de los patógenos resistentes más estudiado⁴¹.

En Latinoamérica, el problema conserva la relevancia, sobre todo debido a las limitaciones económicas, que reducen el listado de antibióticos disponibles, al igual que los mecanismos de prevención de este tipo de bacterias⁴².

En un estudio comparativo de los niveles de resistencia de varios países de Latinoamérica, muestra que El Salvador posee una alta tasa de resistencia para cepas aisladas de *S. aureus*, donde solo se encuentra por debajo de Nicaragua y Perú. Los niveles mejoran para otros patógenos, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, donde los niveles de resistencias son intermedio a comparación de otros países de la región⁴².

Capítulo 5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

I. Hipótesis de investigación

H1: Habrá una alta incidencia de patógenos ESKAPE multi-resistentes durante el primer año de funcionamiento de la UCI del HNSR.

H2: Las infecciones por patógenos ESKAPE multi-resistentes se asociarán al uso de dispositivos invasivos.

II. Hipótesis nulas

H0₁: No habrá alta incidencia de patógenos ESKAPE multi-resistentes durante el primer año de funcionamiento de la UCI del HNSR.

H0₂: Las infecciones por patógenos ESKAPE multi-resistentes no se asociarán al uso de dispositivos invasivos.

Capítulo 6. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

I. Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico. Se incluyó a los pacientes que ingresaron en la UCI de HNSR desde el 1 de enero al 31 de diciembre del año 2014.

II. Población y muestra del trabajo

Población diana: Pacientes ingresados en la UCI desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2014.

Población accesible: Pacientes ingresados en la UCI del HNSR desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2014, cuyos expedientes estuvieron disponibles.

III. Muestra

Marco muestral: Listado de pacientes que ingresaron a UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014, elaborada por el jefe de UCI.

Unidad de análisis: Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresan a UCI del HNSR de enero a diciembre del 2014. De estos, se revisará la hoja de identificación, nota de ingreso y egreso, hoja de defunción, hoja de indicaciones, cultivos y antibiogramas.

Unidad reportante: Se utilizó la misma unidad de análisis.

Tamaño de la muestra: Se trabajó con el total de la población.

Proceso de distribución de la muestra: No se utilizó muestreo, ya que se trabajó con el total de la población.

IV. Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en la UCI del HNSR del 1 de enero al 31 de diciembre del 2014.
- Pacientes mayores de 12 años.

V. Criterios de exclusión

- Cultivos tomados en servicios hospitalarios fuera de la UCI (después de 48 horas de egreso de UCI)
- Pacientes con menos de 48 horas de estancia en UCI.
- Expedientes que no fueron encontrados al tercer intento de búsqueda por el equipo de archivo del HNSR.

VI. Operativización de variables

Cuadro 4. Operativización de variables			
Variable	Definición Operacional	Dimensión (VALOR)	INDICADOR
Edad	Años cumplidos a la fecha del ingreso a la UCI durante el 2014	12-19	Edad en el expediente clínico del paciente en la hoja de ingreso de UCI
		20-21	
		30-39	
		40-41	
		50-59	
		60-69	
		70-79	
		≥ 80	
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, reportada en expediente clínico.	Masculino	Sexo reportado en hoja de datos de expediente clínico
		Femenino	

Servicio de procedencia	Servicio hospitalario desde el cual ingresa el paciente a la UCI.	Emergencia, Medicina Interna, Cirugía, Gineco-Obstetricia, Sala de Operaciones.	Servicio desde el cual se hace el ingreso, según historia de ingreso.
Caso infeccioso	Paciente con patología infecciosa en hoja de ingreso, evolución, y/o egreso.	Si	Hoja de ingreso, evolución, y egreso.
		No	
Días de estancia en UCI	Días en los que el paciente permaneció ingresado dentro de la UCI.	En números enteros desde 1 en adelante	Diferencia entre la fecha de ingreso y de egreso de la UCI.
Condición de Egreso	Condición del paciente al momento del egreso de la UCI.	Vivo	Condición reportada en nota de egreso de UCI o acta de defunción.
		Fallecido	
Catéter de Vena Central	Presencia de catéter de vena central.	Si	Indicación de colocación o cuidado de catéter reportada como cumplida en hoja de indicaciones de expediente clínico.
		No	
Sonda Transuretral	Presencia de sonda transuretral	Si	Indicación de colocación, cambio o cuidado de sonda transuretral reportada como cumplida en hoja de indicaciones de expediente clínico.
		No	
Tubo Orotraqueal	Presencia de tubo oro-traqueal	Si	Indicación de colocación de tubo oro-traqueal o parámetros ventilatorios reportados como cumplidos en hoja de indicaciones de expediente clínico.
		No	

Días de Ventilación mecánica	Días que el paciente se mantuvo con ventilación mecánica.	Números enteros del 1 en adelante.	Indicación de tubo orotraqueal en hoja de indicaciones e indicación extubación.
Cultivo	Cultivo indicado, enviado, y reportado del laboratorio clínico de HNSR, de una muestra extraída de un paciente ingresado en UCI.	Si	Indicación de toma de cultivo reportada como cumplida en hoja de indicaciones de expediente clínico.
		No	
Microorganismo Aislado	Bacteria aislada en cultivo reportado por el laboratorio clínico del HNSR, de una muestra de un paciente ingresado en UCI.	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>E. coli</i> , Otros	Hoja de reporte de microorganismo aislado en el cultivo y antibiograma del laboratorio clínico del HNSR.
Patógeno ESKAPE	El microorganismo aislado en el cultivo cumple los requisitos para ser patógenos ESKAPE (ver cuadro 1).	Si	Hoja de reporte de cultivo y antibiograma reportado por el laboratorio clínico del HNSR.
		No	

Sitio de Infección	Sistema de órganos afectado por enfermedad infecciosa.	Sistema respiratorio, sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, sistema genitourinario, piel, infección sistémica (sepsis).	Sitio de infección según patología de ingreso o egreso de UCI reportada en historia clínica de ingreso, evolución, o egreso de UCI.
Infección respiratoria	Pacientes con diagnóstico de infección de vías respiratorias en expediente clínico.	SI	Hoja de ingreso, hoja de evolución, hoja de egreso.
		NO	
Tipo de cultivo	Muestra con la cual se realiza el cultivo y antibiograma.	Líquido cefalorraquídeo, secreción bronquial, sangre, orina, heces, líquido peritoneal, sangre de punta de catéter, otros.	Hoja de indicación de cultivo y reporte de cultivo y antibiograma reportado por el laboratorio clínico del HNSR.
Antibiótico prescrito	Antibiótico(s) prescrito(s) a un paciente durante su estancia en UCI.	Ceftriaxona	Antibiótico especificado en hoja de indicaciones de UCI en el expediente clínico de cada paciente.
		Ampicilina	
		Ciprofloxacina	
		Levofloxacina	
		Amikacina	
		Gentamicina	
		Vancomicina	
		Imipenem	
		Meropenem	
		Tigeciclina	
		Clindamicina	
		Piperacilina	
		Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	
Oxacilina			

		Penicilina sódica	
		Macrólidos	
		Tetraciclina	
		Rifampicina	
		Metronidazol	
Resistencia a antibiótico (por antibiótico: METICILINA Ceftriaxona Ampicilina Ciprofloxacina Levofloxacina Amikacina Gentamicina Vancomicina Imipenem Meropenem Tigeciclina Clindamicina Piperacilina TMP-SMX Oxacilina Penicilina sódica Macrólidos Tetraciclina Rifampicina)	Antibiótico con reporte en antibiograma con una CMI clasificada como intermedia o resistente.	Si	Susceptibilidad del microorganismo reportada en el antibiograma reportado por el laboratorio clínico del HNSR.
		No	

VII. Proceso de recolección de datos

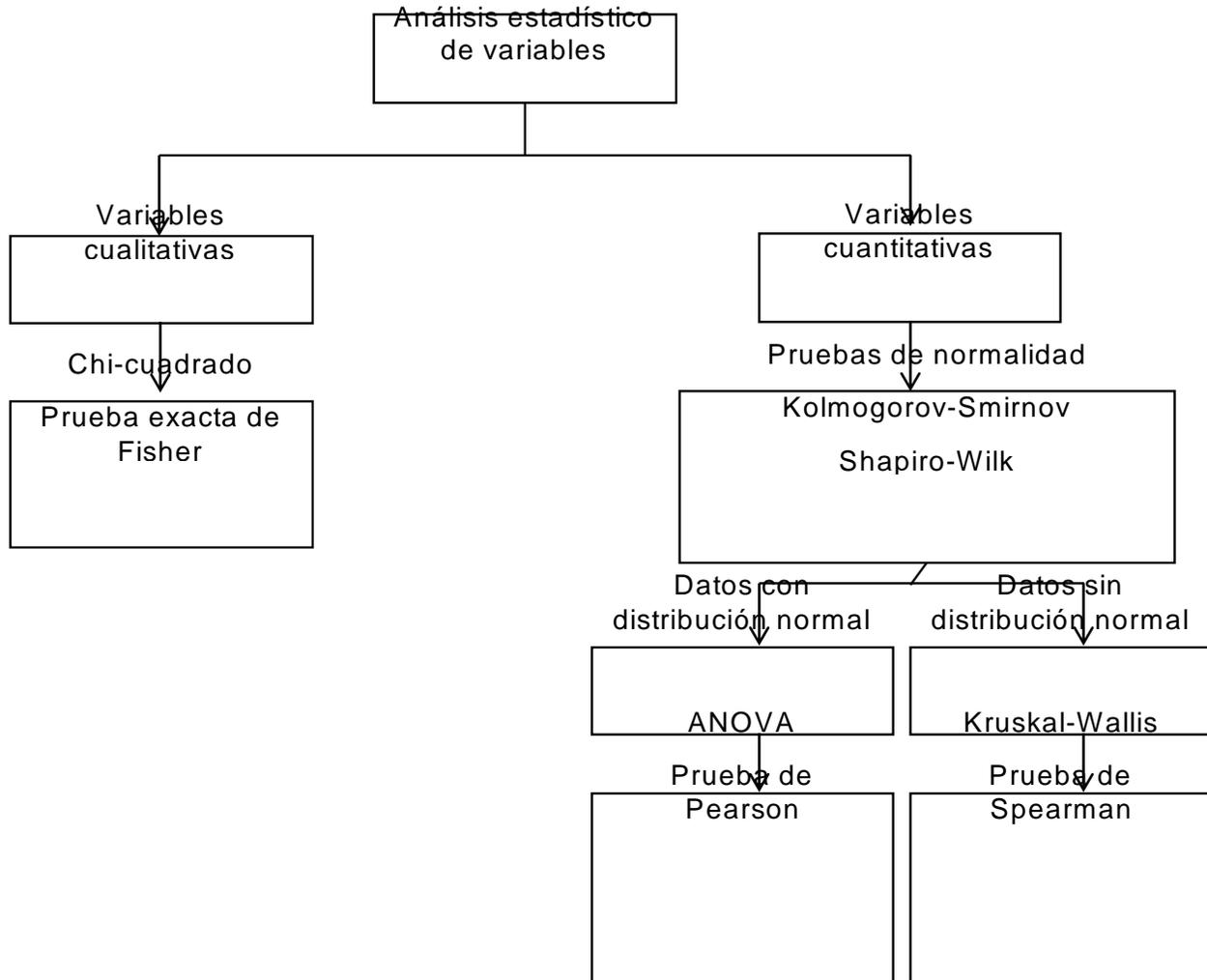
Se revisaron los expedientes clínicos disponibles de todos los pacientes que ingresaron en el servicio de UCI, durante el periodo ya establecido (1 de enero a 31 de diciembre del 2014), utilizando un instrumento de recolección de datos diseñado para este estudio (Anexo 1). Se utilizaron los cultivos tomados en pacientes con enfermedad infecciosa ingresados durante su estancia en UCI, que fueron utilizados como método diagnóstico. Se ingresaron, a la base de

datos 3 de los cultivos tomados dentro de la UCI según su relevancia clínica y el sitio de infección reportado. Los cultivos fueron procesados en el laboratorio clínico de microbiología del HNSR, utilizando el medio de cultivo más adecuado según el sitio de infección y patógeno previsto. El antibiograma se estudió mediante el método de Kirby-Bauer de difusión en disco.

VIII. Análisis estadístico

La creación de la base de datos y el análisis de la información se realizó con el programa estadístico SPSS Versión 20 y OpenEpi. Las gráficas se realizaron con el programa estadístico GraphPad Prism 6. Para el análisis estadístico, se utilizó proporciones, razones, desviación estándar, medidas de tendencia central, Chi-cuadrado para establecer asociación entre variables cualitativas, y la prueba exacta de Fisher, si no cumplían con los criterios para utilizar Chi-cuadrado. Además, se utilizó las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (si la muestra era mayor a 50 casos) y Shapiro-Wilk (si la muestra era menor de 50 casos) para las variables cuantitativas para verificar los criterios de normalidad de los datos. Se utilizó para la comparación de variables entre 3 grupos la prueba de ANOVA (si los datos presentaron una distribución normal) y la prueba de Kruskal-Wallis (si los datos no presentaron una distribución normal). Para establecer correlación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Spearman (si los datos no presentaron una distribución normal) y la prueba de Pearson (si los datos presentaron una distribución normal). Para realizar esto, se determinó que la hipótesis nula significa no hay diferencia y la hipótesis de investigación que sí existe diferencia entre las variables.

Figura 3. Algoritmo del análisis estadístico de variables



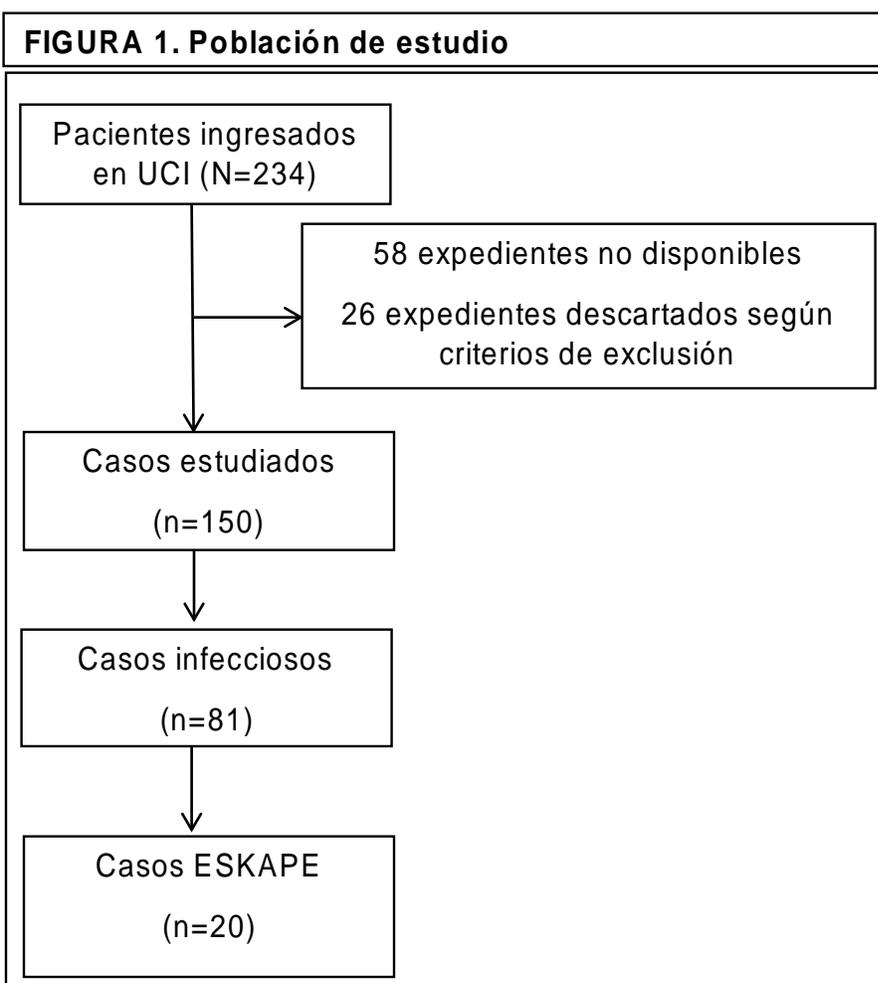
IX. Consideraciones éticas y legales

Para la realización del estudio, se realizaron las gestiones necesarias dentro del HNSR. Se tramitó el permiso del director del hospital, el jefe de la UCI y el jefe del área pedagogía, para presentar el protocolo de investigación al comité de ética, el cual aprobó el protocolo de investigación. Se revisaron los expedientes clínicos buscando la información requerida utilizando la hoja de recolección de datos. Los expedientes clínicos no salieron del área de archivo. Se utilizaron los expedientes clínicos despachados por los empleados del área de archivo y se regresaron el mismo día, después de utilizarlos. La información recabada fue

Capítulo 6. RESULTADOS

I. Datos Generales

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en UCI del HNSR del 1 de enero al 31 de diciembre del 2014. De un total de 234 expedientes clínicos, 58 expedientes no estaban disponibles y 26 fueron excluidos al no cumplir los criterios de inclusión, resultando en una población total de 150 casos, de los cuales el 54% (n=81) presentaron patología infecciosa y 13.3% (n=20) por patógenos ESKAPE. (Ver figura 1)



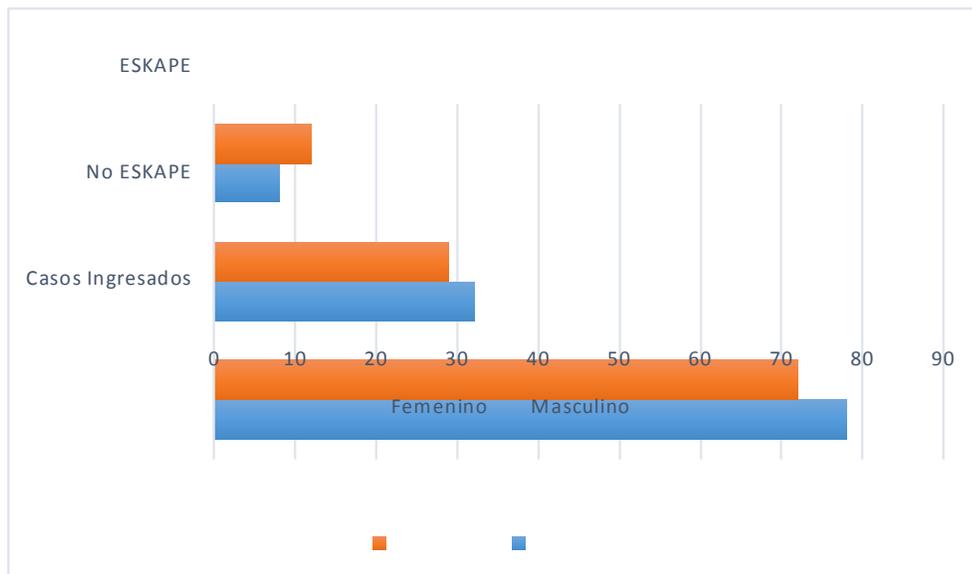
II. Distribución de casos según variable demográfica

a. Distribución de casos según sexo

Tabla 1. Casos según sexo

Sexo		Masculino	Femenino	Total
Casos ingresados		78	72	150
Infecciosos	No ESKAPE	32	29	61
	ESKAPE	8	12	20

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

De los 150 casos ingresados, 78 fueron hombres y 72 mujeres. En los casos ESKAPE, 8 fueron hombres y 12 mujeres.

En los casos ingresados, se obtuvo una relación 1.1:1 para hombres y mujeres. En cambio, en los casos ESKAPE, se obtuvo una relación 1.5:1 para mujeres y hombres. Se

observa un predominio de casos ESKAPE en el sexo femenino. Según la prueba de Chi-cuadrado de dos colas, no se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y casos ESKAPE con un Chi-cuadrado 0.9353 ($p=0.3335$). Se obtuvo que el sexo femenino tiene 0.6 veces más riesgo de presentar una infección por patógenos ESKAPE ($OR=0.6079$, IC 0.2088, 1.708). (Ver tabla 1 y gráfico 1)

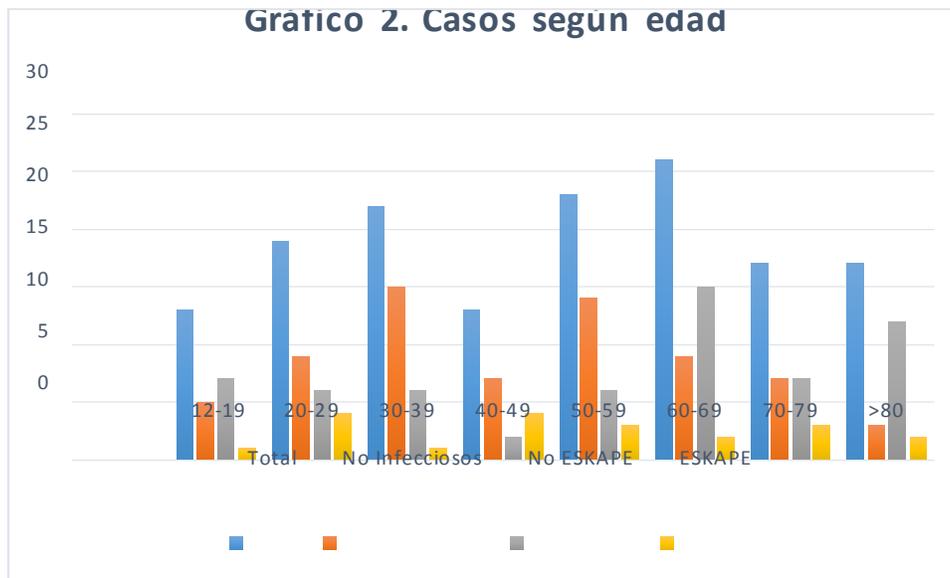
b. Distribución de casos según edad

Tabla. 2 Casos según edad

Grupos de edades	No Infecciosos	Infecciosos		Total
		No ESKAPE	ESKAPE	
12-19	5	7	1	13
20-29	9	6	4	19
30-39	15	6	1	22
40-49	7	2	4	13
50-59	14	6	3	23
60-69	9	15	2	26
70-79	7	7	3	17
>80	3	12	2	17
Total	69	61	20	150
Promedio*	48.1±19.0 (16-85)	56.8 ±23.3 (12-91)	52±21.3 (14-87)	52.1±21.4 (12-91)

*Valores en promedio, desviación estándar, y rango

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

De los 150 casos, la edad promedio fue de 52.1 ± 21.4 (12-91) años, de los cuales el 55% fue mayor de 50 años. Para los casos ESKAPE, la edad promedio fue de 52 ± 21.3 (14-87) años, y se observó una distribución homogénea en todos los grupos etarios.

Los promedios de los tres grupos (no infecciosos, no ESKAPE, y ESKAPE) no presentaron una variación estadísticamente significativa según la prueba de Kruskal-Wallis ($p=0.053$), lo que muestra que son grupos homogéneos. (Ver tabla 2 y gráfico 2)

III. Distribución de casos según servicio procedencia

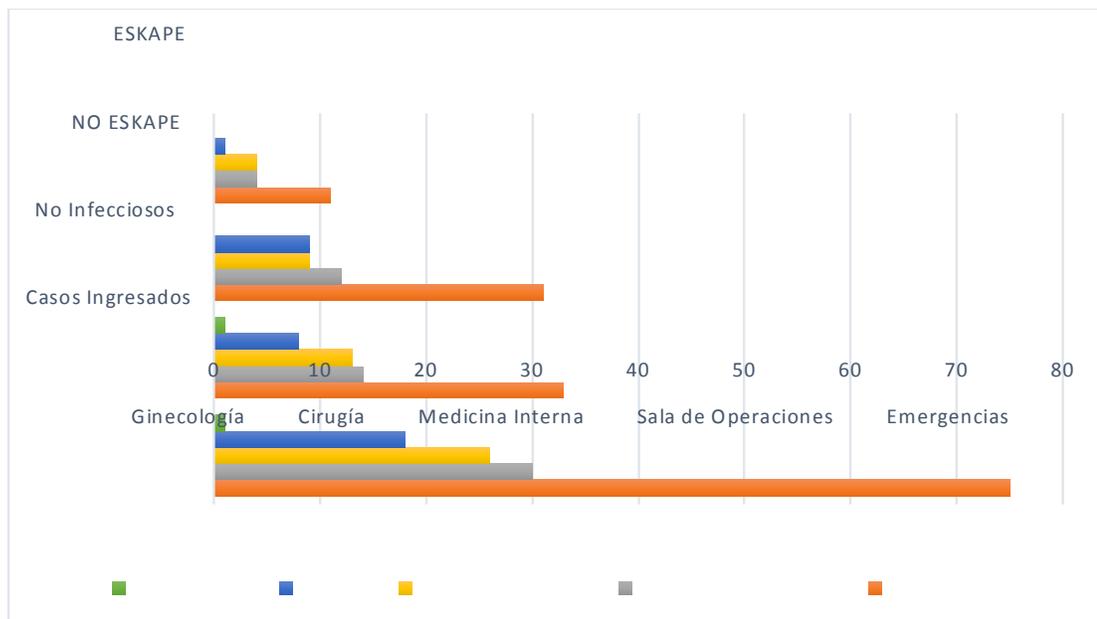
a. Distribución de casos en general según servicio de procedencia

Tabla 3. Casos según servicio de procedencia

Servicio	Casos ingresados (n=150)	%*	No Infecciosos (n=69)	%*	Infecciosos			
					ESKAPE (n=20)	%*	NO ESKAPE (n=61)	%*
Medicina Interna	26	17.3	13	18.9	4	20	9	14.7
Cirugía	18	12	8	11.6	1	5	9	14.7
Ginecología	1	0.7	1	1.4	0	0	0	0
Emergencias	75	50	33	47.8	11	55	31	50.8
Sala de Operaciones	30	20	14	20.3	4	20	12	19.8
Total	150	100	69	100	20	100	61	100

*Valores en porcentaje

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de casos ingresados (n=150), el 50% (n=75) fueron referidos desde el servicio de emergencias, el 20% (n=30) desde sala de operaciones, el 17.3% (n=26) de medicina interna, el 12% (n=18) de cirugía, y el 0.7% (n=1) desde ginecología. Los casos ESKAPE, siguieron un patrón similar, siempre siendo el servicio de emergencias el que más referencias realizó. (Ver tabla 3 y gráfico 3)

Cabe mencionar que los pacientes que ingresan de la emergencia, en muchos casos son pacientes referidos de otros centros hospitalarios hacia la UCI del HNSR, posiblemente siendo portadores de infecciones por patógenos ESKAPE y no ESKAPE.

b. Distribución de cultivos ESKAPE según servicio de procedencia

Tabla 4. Cultivos ESKAPE según servicio de procedencia

	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp</i>	Total
Emergencias	1	1	0	8	3	0	13
Medicina Interna	0	0	0	1	3	0	4
Cirugía	0	2	0	1	0	0	3
SOP	0	1	0	3	2	0	6
Ginecología	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	4	0	13	8	0	26

SOP: sala de operaciones

Fuente: Hoja de recolección de datos

El patógeno ESKAPE más frecuentemente aislado de los casos procedentes del servicio de la emergencia (n=13) fue *Acinetobacter baumannii* en un 61.5% (n=8), seguido de *Pseudomona aeruginosa* en un 23.1% (n=3), *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium* en 7.7% (n=1) cada uno. En los cultivos de sala de operaciones se observó un comportamiento similar. En los casos procedentes del servicio de medicina interna, predominó el aislamiento

de *Pseudomona aeruginosa* (n=3) y en el servicio de cirugía se cultivó principalmente *Staphylococcus aureus* (n=2). (Ver tabla 4)

IV. Distribución de casos según infecciones adquiridas en UCI

De los casos que ingresaron sin signos de infección (n=95), el 27.4% (n=26) adquirió una infección durante su estancia en UCI, de los cuales el 9.5% (n=9) presentó una infección por patógeno ESKAPE.

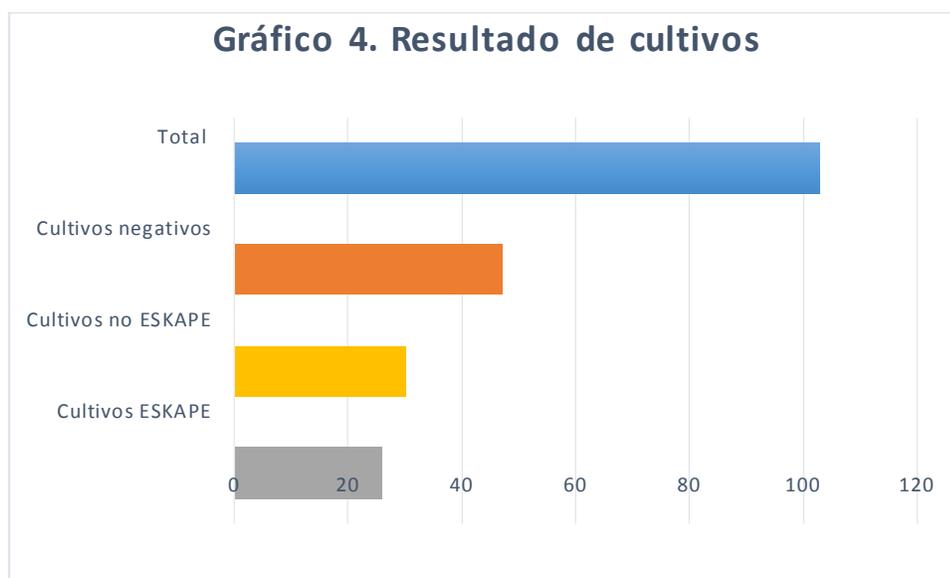
Más de un cuarto de los casos adquirió una infección durante su estancia en UCI lo que es un dato a tener en cuenta al momento de ingresar un paciente a la UCI.

V. Distribución de casos según resultados de cultivos

Tabla 5. Resultados de cultivos

Cultivos		Casos	Porcentaje (%)*
Cultivos positivos	Cultivos ESKAPE	26	25.2
	Cultivos no ESKAPE	30	29.1
	Total	56	54.3
Cultivos negativos		47	45.7
Total		103	100
*Valores en porcentaje			

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

De los casos infecciosos (n=81), al 69% (n=56) se le tomó cultivo. En total, se obtuvieron 103 cultivos, dado que algunos casos se policultivaron. Los cultivos que se reportaron con crecimiento bacteriano fueron el 54.3% (n=56), con una razón de 1.2:1 de cultivos positivos a negativos. El 25.2% (n=26) de los cultivos positivos presentó patógenos ESKAPE. **(Ver tabla 5 y gráfico 4)**

Se observó que un poco más de la mitad de cultivos tomados presentó crecimiento bacteriano. Además, los cultivos por patógenos ESKAPE presentaron una proporción menor (46.4%) (n=26) que los cultivos por patógenos No ESKAPE (53.6%) (n=30).

Sin embargo, no se tiene el dato, si los cultivos fueron tomados previo al inicio del tratamiento antibiótico. Algunos diagnósticos de patología infecciosa, se realizó por clínica, como en el caso de algunas neumonías.

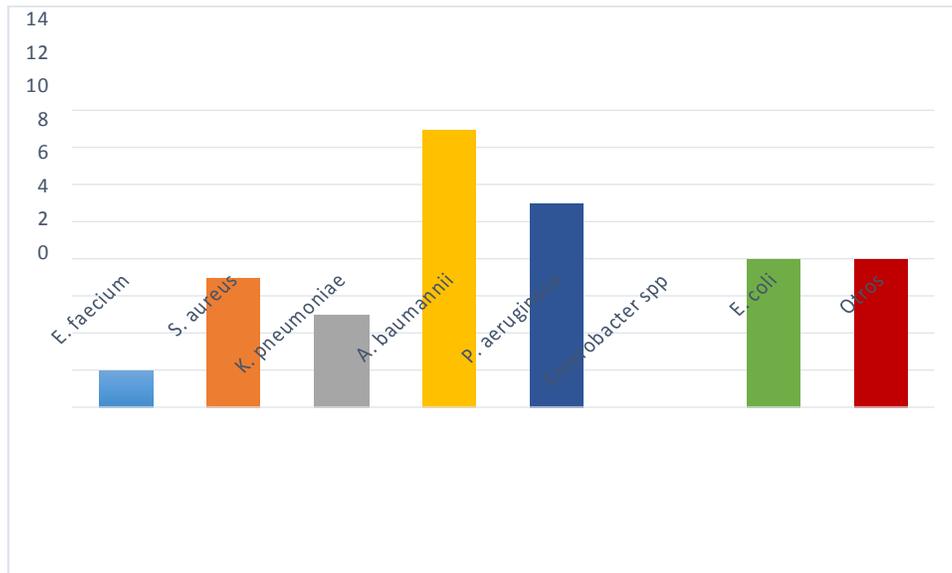
VI. Distribución de casos según patógeno aislado

Tabla 6. Casos según patógenos aislados

Bacterias	Infecciosos					
	ESKAPE		No ESKAPE		Total	
	Frecuencia	%*	Frecuencia	%*	Frecuencia	%*
<i>E. faecium</i>	1	3.9	1	3.2	2	3.4
<i>S. aureus</i>	4	15.4	3	10.1	7	12.5
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	5	16.6	5	8.9
<i>A. baumannii</i>	13	50	2	6.6	15	27
<i>P. aeruginosa</i>	8	30.7	3	10.1	11	19.6
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	NA	NA	8	26.6	8	14.3
Otros	NA	NA	8	26.6	8	14.3
Total	26	100	30	100	56	100

*Valores en porcentaje. NA: no aplica

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de patógenos aislados en los cultivos (ESKAPE y no ESKAPE), la bacteria más frecuentemente aislada fue *Acinetobacter baumannii* en un 27% (n=15) de los cultivos positivos (n=26), seguida de *Pseudomona aeruginosa* en un 19.6% (n=11), *Escherichia coli* en un 14.3% (n=8), otros en un 14.3% (n=8), *Staphylococcus aureus* en 12.5% (n=7), *Klebsiella pneumoniae* en 8.9% (n=5), y *Enterococcus faecium* en 3.4% (n=2). No se aisló *Enterobacter spp.* Dentro del grupo de otros se incluyen *Burkholderia cepacia*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, y *Stenotrophomona maltophilia*. (Ver gráfica 5)

Del total de bacterias aisladas (n=56), el 46.4% (n=26) fue clasificado como patógenos ESKAPE, dentro de los cuales el más frecuentemente aislado fue *Acinetobacter baumannii* en un 50% (n=13), seguido de *Pseudomona aeruginosa* en 30.7% (n=8), *Staphylococcus aureus* en 15.4% (n=4), y *Enterococcus faecium* en 3.4% (n=1). No se aisló *Klebsiella pneumoniae* ni *Enterobacter spp* como patógenos ESKAPE. (Ver tabla 6)

La mayoría de las bacterias aisladas son potenciales patógenos ESKAPE. Además cerca de la mitad de los patógenos aislados fueron clasificados como ESKAPE. De los patógenos ESKAPE, 4 de 5 bacterias fueron *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomona aeruginosa*. De los patógenos no ESKAPE, E. coli fue el más frecuente.

VII. Distribución de casos según la proporción ESKAPE de patógenos aislados

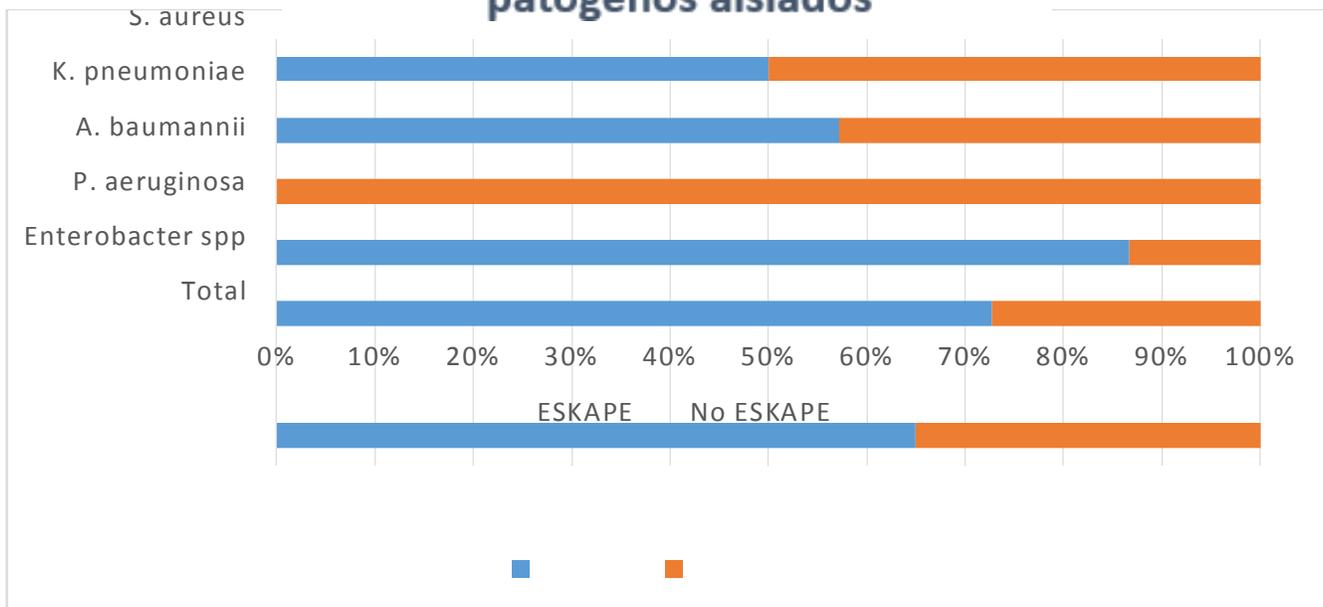
Tabla 7. Proporción ESKAPE de patógenos aislados

	Total aislados	ESKAPE	%*
<i>E. faecium</i>	2	1	50
<i>S. aureus</i>	7	4	57.1
<i>K. pneumoniae</i>	5	0	0
<i>A. baumannii</i>	15	13	86.6
<i>P. aeruginosa</i>	11	8	72.7
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	0
Total	40	26	65%

*Valores en porcentaje

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 6. Proporción ESKAPE de patógenos aislados



Fuente: Hoja de recolección de datos

De las bacterias aisladas excluyendo *Escherichia coli* y otros, (n=40), el 65% fueron clasificadas como patógeno ESKAPE, ya que presentaron la resistencia a antibióticos específica. Del total de *Acinetobacter baumannii* (n=15), el 86.6% (n=13) resultó patógeno ESKAPE. Del total de *Pseudomonas aeruginosa* (n=11), el 72.7% (n=8) fue patógeno ESKAPE. Del total de *Staphylococcus aureus* (n=7), el 57.1% pertenece al grupo de patógenos ESKAPE. Del total de *Enterococcus faecium* (n=2), el 50% fue patógeno ESKAPE. (Ver tabla 7 y gráfico 6)

Más de la mitad de los cultivos, excluyendo los de *Escherichia coli* y otros, es por patógenos ESKAPE. *Acinetobacter baumannii* es el patógeno ESKAPE más aislado en los cultivos de la UCI del HNSR durante el 2014.

VIII. Distribución de casos ESKAPE y No ESKAPE según tipo de cultivo

a. Distribución de casos según tipo de cultivo

El principal tipo de cultivo fue el hemocultivo con un 29.2% (n=30), seguido por el cultivo de secreción bronquial en 28.2% (n=29), urocultivo en 27.2% (n=28), punta de catéter en un 5.8% (n=6), líquido peritoneal en un 2.9% (n=3), otros (sitio de colocación de tubo de tórax, cultivo de absceso renal, y líquido pleural) en un 2.9% (n=3), herida operatoria (HOP) en un 1.9% (n=2) y líquido céfalo raquídeo (LCR) en un 1.9% (n=2).

De los hemocultivos (n=30), el 36.6% (n=11) resultó positivo, de los cuales el 10% (n=3) fue por patógenos ESKAPE. El patógeno ESKAPE más aislado fue *Staphylococcus aureus* en un 6.7% (n=2), seguido de *Acinetobacter baumannii* en un 3.3% (n=1).

De los cultivos de secreción bronquial (n=29), el 89.65% (n=26) resultó positivo, de los cuales el 72.4% (n=21) fue por patógenos ESKAPE. Los patógenos ESKAPE aislados fueron

Acinetobacter baumannii en un 37.9% (n=11), seguido de *Pseudomona aeruginosa* en un 27.6% (n=8) y *Staphylococcus aureus* en 6.9% (n=2).

De los urocultivos (n=28), el 28.6% (n=8) resultó positivo, de los cuales el 3.6% (n=1) fue por el patógeno ESKAPE *Enterococcus faecium*.

De los cultivos de punta de catéter (n=6), el 83.3% (n=5) resultó positivo, del cual el 16.6% (n=1) fue por el patógeno ESKAPE *Acinetobacter baumannii*.

De los cultivos de líquido peritoneal, otros tipos de cultivo, cultivo de HOP, y LCR, no se aisló algún patógeno ESKAPE. **(Ver tabla 8)**

Los tipos de cultivo más frecuentes fueron hemocultivo, cultivo de secreción bronquial y urocultivo. Esto es debido a que al policultivar a un paciente, estos 3 tipos de cultivos son los que se indican en la UCI del HNSR. Los demás tipos de cultivo son menos frecuentes, ya que se indican en pacientes con alta sospecha de infección en este sitio, por lo cual tienen una alta proporción de crecimiento bacteriano. Además, las bacterias cultivadas fueron las esperadas según el tipo de cultivo.

Tabla 8. Distribución de casos según tipo de cultivo

	Muestras (n=103)	%*	Ef		Sa		Kp		Ab		Pa		Es		Ec		Otros		Total	%*	
			casos	%*																	
Sangre	30	29.2	T	11																	36
			E	0	0	2	66.6	0	0	1	33.3	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	3	10
			NE	0	0	1	12.5	1	12.5	1	12.5	0	0	0	0	1	12.5	4	50	8	26
Secreción Bronquial	29	28.2	T	26																	89
			E	0	0	2	9.5	0	0	11	52.5	8	38	0	0	NA	NA	NA	NA	21	72
			NE	0	0	1	20	2	40	0	0	1	20	0	0	0	0	1	20	5	17
Orina	28	27.2	T	8																	28
			E	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	1	3
			NE	1	14.3	0	0	1	14.3	1	14.3	1	14.3	0	0	1	14.3	2	28.7	7	25
Punta de catéter	6	5.8	T	5																	83
			E	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	1	16
			NE	0	0	0	0	0	0	1	25	1	25	0	0	2	50	0	0	4	67
Líquido Peritoneal	3	2.9	T	1																	33
			E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
			NE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	1	33
Otros	3	2.9	T	3																	100
			E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
			NE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	66.7	1	33.3	3	100
HOP	2	1.9	T	2																	100
			E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
			NE	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	2	100
LCR	2	1.9	T	0																	0
			E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
			NE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Valores en porcentaje. HOP: herida operatoria, LCR: líquido cefalorraquídeo. T: total, E: ESKAPE, NE: No ESKAPE. Ef: *Enterococcus faecium*, Sa: *Staphylococcus aureus*, Kp: *Klebsiella pneumoniae*, Ab: *Acinetobacter baumannii*, Pa: *Pseudomonas aeruginosa*, Es: *Enterobacter spp*, Ec: *Escherichia coli*

b. Distribución de casos ESKAPE según tipo de cultivo

Tabla 9. Casos ESKAPE según tipo de cultivo

Tipo de cultivo	casos (n=26)	%
secreción bronquial	21	80.8
sangre	3	11.6
orina	1	3.8
punta de catéter	1	3.8
líquido peritoneal	0	0
otros	0	0
HOP	0	0
LCR	0	0
Total	26	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

El tipo de cultivo de donde se aisló más patógenos ESKAPE fue el cultivo de secreción bronquial en un 80.8% (n=21), seguido de hemocultivo en un 11.6% (n=3), urocultivo en un 3.8% (n=1), y cultivo de punta de catéter en un 3.8% (n=1). En los demás tipos de cultivo, no se aislaron patógenos ESKAPE. (Ver tabla 9)

Todos los casos ESKAPE fueron en sitios relacionados a dispositivos invasivos, siendo el más frecuente el cultivo de secreción bronquial.

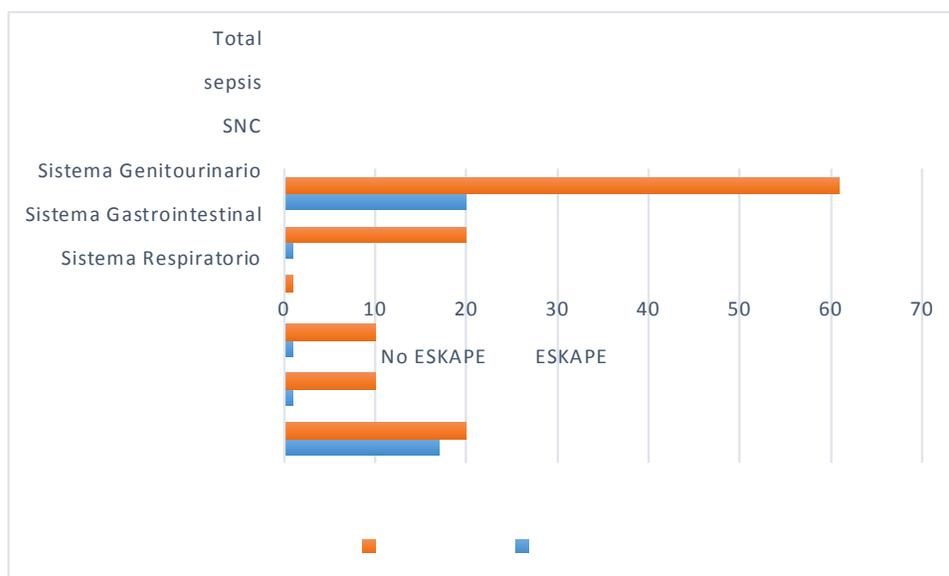
IX. Distribución de casos según principal sitio de infección

Tabla 10. Casos según principal sitio de infección

Sitio de Infección	Casos infecciosos (n=81)	%*	casos ESKAPE (n=20)	%*	casos no ESKAPE (n=61)	%*
Sistema Respiratorio	37	45.6	17	85	20	32.8
Sistema Gastrointestinal	11	13.6	1	5	10	16.4
Sistema Genitourinario	11	13.6	1	5	10	16.4
SNC	1	1.3	0	0	1	1.6
sepsis	21	25.9	1	5	20	32.8
Total	81	100	20	100	61	100

*Valores en porcentaje. SNC: sistema nervioso central

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

En los 81 pacientes con patología infecciosa durante su estancia en UCI, la infección de sistema respiratorio representó el 45.6% (n=37), sepsis el 25.9% (n=21), la infección de sistema genitourinario el 13.6% (n=11), la de sistema gastrointestinal el 13.6% (n=11), y la de sistema nervioso central (SNC) el 1.3% (n=1). El sitio de infección más comúnmente afectado por patógenos ESKAPE fue el sistema respiratorio en un 80% (n=16), seguido por el sistema genitourinario en un 5% (n=1), y el sistema gastrointestinal y sepsis en un 5% (n=1) cada uno. **(Ver tabla 10 y gráfica 7)**

X. Distribución de casos según susceptibilidad a antibióticos

a. Distribución de casos ESKAPE según susceptibilidad a antibióticos

Tabla 11. Susceptibilidad a antibióticos de patógenos ESKAPE

Bacteria	Muestra	Casos	Cef	Amp	Pen	Oxa	Pip	Mti	Imi	Mer	Van	Cip	Lev	Gen	Ami	Clin	Tet	Tig	Tmp	Mac	Rif
<i>E. faecium</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	1	-	R	-	-	-	R	-	-	R	R	R	-	-	-	R	-	R	R	-
	S. bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	Sangre	2	-	R	-	R	-	R	-	-	S	R	R	R	-	S	S	S	R	-	S
	Orina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. bronquial	1	-	-	-	R	-	R	-	-	S	R	R	R	-	-	-	S	R	-	S
	P. cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. baumannii</i>	Sangre	1	R	R	-	-	-	R	R	-	R	R	R	-	-	-	-	-	R	-	-
	Orina	1	R	R	-	-	-	R	R	-	R	R	R	-	-	-	-	-	R	-	-
	S. bronquial	11	R	R	-	-	-	R	R	-	R	R	R	-	-	-	-	-	R	-	-
	P. cateter	1	R	R	-	-	-	R	R	-	R	R	R	-	-	-	-	-	R	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. bronquial	8	R	-	R	-	-	-	R	R	-	R	R	R	R	-	-	S	R	-	-
	P. cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. spp</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

P. cateter: Punta de cateter venoso central, S. bronquial: secreción bronquial; Cef: Ceftriaxona, Amp: Ampicilina, Pen: Penicilina, Oxa: Oxacilina, Pip: Piperacilina, Mti: Meticilina, Imi: Imipenem, Mer: Meropenem, Van: Vancomicina, Cip: Ciprofloxacina, Lev: Levofloxacina, Gen: Gentamicina, Ami: Amikacina, Clin: Clindamicina, Tet: Tetraciclina, Tig: Tigeciclina, Tmp: Trimetoprim-Sulfametoxazol, Mac: Macrolidos, Rif: Rifampicina; R: Resistente, S: Sensible. Sombreado amarillo: Indica resistencia a antibiotico necesario para clasificar la bacteria como patógeno ESKAPE

Fuente: Hoja de recolección de datos

En el total de cultivos ESKAPE estudiados, se reportó la susceptibilidad antimicrobiana de 19 antibióticos (Ceftriaxona, Ampicilina, Penicilina, Oxacilina, Piperacilina, Meticilina, Imipenem, Meropenem, Vancomicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Gentamicina, Amikacina, Clindamicina, Tetraciclina, Tigeciclina, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Macrólidos, Rifampicina).

Enterococcus faecium se aisló en orina (n=1). Esta cepa presentó características de extrema resistencia* a antibióticos.

Staphylococcus aureus se aisló en muestras de sangre (n=2) y secreción bronquial (n=1). Este patógeno mostró ser multi-resistente* a antibióticos.

No se aisló *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp* resistentes a carbapenémicos, para categorizarlas como patógenos ESKAPE.

Acinetobacter baumannii se aisló en muestras de sangre (n=1), orina (n=1), secreción bronquial (n=11) y punta de catéter (n=1), mostrando también características de extrema resistencia* a antibióticos.

Pseudomona aeruginosa se aisló únicamente en muestras de secreción bronquial (n=8) con características de extrema resistencia*. **(Ver tabla11) (*Ver glosario)**

El patógeno ESKAPE, *Staphylococcus aureus*, muestra sensibilidad a Vancomicina, Clindamicina y Rifampicina, que son antibióticos disponibles en la UCI de HNSR. En los cultivos estudiados, *Pseudomona aeruginosa* fue reportada únicamente con sensibilidad a Tigeciclina.

b. Distribución de casos No ESKAPE según susceptibilidad a antibióticos

Tabla 12. Susceptibilidad a antibióticos por patógenos No ESKAPE

Bacteria	Muestra	Casos	Cef	Amp	Pen	Oxa	Pip	Mti	Imi	Mer	Van	Cip	Lev	Gen	Ami	Clin	Tet	Tig	Tmp	Mac	Rif
<i>A. baumannii</i>	Sangre	1	R	R	-	-	-	-	S	S	-	S	S	S	-	-	S	-	R	-	-
	Orina	1	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	R	S	-	-	R	-	R	-	-
	S. Bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. Cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	Sangre	1	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	R	S	-	-	-	-	R	-	-
	Orina	1	R	R	R	-	-	-	S	S	-	R	R	R	-	-	R	-	R	-	-
	S. Bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. Cateter	2	S	-	R	-	-	-	S	S	-	R	R	S	-	-	R	-	R	-	-
	L. Peritoneal	1	S	R	R	-	-	-	S	S	-	S	S	S	-	-	R	-	R	-	-
	HOP	1	R	-	-	-	-	-	S	S	-	R	R	S	-	-	R	-	R	-	-
	Otros	2	R	R	-	-	-	-	S	S	-	-	-	R	-	-	R	-	R	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	1	R	R	R	-	-	-	S	S	-	S	S	S	-	-	R	-	R	-	-
	S. Bronquial	1	R	R	R	-	-	-	S	S	-	S	S	S	-	-	R	-	R	-	-
	P. cateter	1	R	R	R	-	-	-	S	S	-	S	S	S	-	-	R	-	R	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	Sangre	1	S	R	-	-	-	-	S	S	-	S	S	-	-	-	R	-	R	-	-
	Orina	1	-	R	R	-	-	-	S	S	-	-	R	-	-	-	R	-	R	-	-
	S. Bronquial	2	-	R	R	-	-	-	S	S	-	-	R	-	-	-	R	-	R	-	-
	P. Cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	1	-	R	-	-	-	-	S	S	-	S	S	-	-	-	-	-	R	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	Sangre	1	-	-	R	S	-	-	-	-	S	-	-	-	-	S	R	S	R	-	-
	Orina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. Bronquial	1	-	-	R	-	-	-	-	-	S	-	S	-	-	S	R	-	R	-	-
	P. cateter	1	-	-	R	-	-	-	-	-	S	S	S	-	-	S	R	-	R	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	Sangre	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Orina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	S	R	R	-	-	-	R	-	R	R	-
	S. Bronquial	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P. Cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otros	Sangre	4	R	R	R	-	-	-	S	S	S	-	-	R	-	-	R	S	R	-	-
	Orina	2	-	-	-	R	-	-	S	S	-	S	S	-	-	R	-	-	R	R	R
	S. Bronquial	1	-	-	-	-	-	-	S	S	S	S	S	-	-	-	-	S	R	-	-
	P. Cateter	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L. Peritoneal	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HOP	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Otros	1	S	S	-	-	R	-	S	S	-	S	S	-	-	-	R	-	R	-	-

L. peritoneal: Líquido peritoneal, P. cateter: punta de cateter venoso central, HOP: Herida Operatoria, S. bronquial: Secresión bronquial; Cef: Ceftriaxona, Amp: Ampicilina, Pen: Penicilina, Oxa: Oxacilina, Pip: Piperacilina, Mti: Meticilina, Imi: Imipenem, Mer: Meropenem, Van: Vancomicina, Cip: Ciprofloxacina, Lev: Levofloxacina, Gen: Gentamicina, Ami: Amikacina, Clin: Clindamicina, Tet: Tetraciclina, Tig: Tigeciclina, Tmp: Trimetoprim-Sulfametoxazol, Mac: Macrolidos, Rif: Rifampicina; R: Resistente, S: Sensible.

Fuente: Hoja de recolección de datos

En total de cultivos No ESKAPE estudiados, se reportó la susceptibilidad antimicrobiana de 19 antibióticos (Ceftriaxona, Ampicilina, Penicilina, Oxacilina, Piperacilina, Meticilina, Imipenem, Meropenem, Vancomicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Gentamicina, Amikacina, Clindamicina, Tetraciclina, Tigeciclina, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Macrólidos, Rifampicina). En la tabla 12 se reporta el espectro bacteriano No ESKAPE de la UCI del HNSR durante el 2014, con su respectivo patrón de susceptibilidad a antibióticos. **(Ver tabla 12)**

XI. Distribución de casos según resistencia a antibióticos

En los antibiogramas reportados (n=56), se obtuvo la susceptibilidad 441 veces de los 19 antibióticos estudiados. En el 100% de los antibiogramas que estudiaron penicilina (n=9), piperacilina (n=11), trimetropin sulfametoxazol (n=39) y amikacina (n=1) se reportó resistencia.

Se reportó resistencia a ampicilina en 95% (n=39), a tetraciclina en 88.8% (n=40), a macrólidos en 83.3% (n=5), a ceftriaxona en 83% (n=34), a fluoroquinolonas en 68% (n=66), a imipenem en 56.7% (n=21), a meropenem en 28% (n=7), y al metronidazol no se reportó en los antibiogramas. Se reportó sensibilidad a tigeciclina en los 9 antibiogramas que la estudiaron. **(Ver tabla 13)**

Tabla 13. Resistencia a antibióticos según reporte de antibiograma

Antibiótico	Total de casos (n=441)	casos resistentes (n=314)	%*
Penicilina	9	9	100
Piperacilina	11	11	100
TMP-SMX	39	39	100
Amikacina	1	1	100
Ampicilina	41	39	95
Tetraciclina	45	40	88.8
Macrólidos	6	5	83.3
Ceftriaxona	41	34	83
Ciprofloxacina	50	34	68
Levofloxacina	47	32	68
Gentamicina	42	28	66.6
Oxacilina	6	4	66.6
Imipenem	37	21	56.7
Meticilina	10	5	50
Clindamicina	9	3	33.33
Meropenem	25	7	28
Rifampicina	4	1	25
Vancomicina	9	1	11.1
Tigeciclina	9	0	0
Metronidazol	-	-	-
*valores en porcentaje. TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol			

Fuente: Hoja de recolección de datos

XII. Distribución de casos según uso de antibióticos

Tabla 14. Uso de Antibióticos

Antibiótico	Total de casos (n=255)	% de prescripción*	% de resistencia*
Ceftriaxona	78	30.6	83
Imipenem	60	23.5	56.7
Vancomicina	23	9	11.1
Metronidazol	20	7.8	-
Clindamicina	15	5.9	33.3
Meropenem	14	5.5	28
Oxacilina	10	3.9	66.6
Ciprofloxacina	8	3.1	68
Ampicilina	7	2.7	95
Levofloxacina	6	2.4	68
Macrólidos	4	1.6	83.3
Amikacina	2	0.8	100
Gentamicina	2	0.8	66.6
Tigeciclina	2	0.8	0
Penicilina	2	0.8	100
Piperacilina	1	0.4	100
TMP-SMX	1	0.4	100
Tetraciclina	0	0	88.8
Rifampicina	0	0	25
Total	255	100	NA
* Valores en porcentaje. TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol			

Fuente: Hoja de recolección de datos

En los casos estudiados (n=150) se prescribieron un total de 255 tratamientos antimicrobianos en un total de 126 pacientes (84%), dado que a algunos pacientes se le indicaron doble o triple tratamiento antibiótico.

Los antibióticos más frecuentemente prescritos fueron ceftriaxona en un 30.6% (n=78), imipenem en 23.5% (n=60), vancomicina en 9% (n=23), metronidazol en 7.8% (n=20), y clindamicina en 5.9% (n=15). Los dos antibióticos más utilizados, ceftriaxona e imipenem, presentaron un alto porcentaje de resistencia, 83% y 56.7% respectivamente. (Ver tabla 14)

Del grupo de los carbapenémicos, el imipenem fue el más utilizado. Esta puede ser la razón de presentar mayor resistencia que el meropenem. Del mismo modo, la ceftriaxona, siendo el antibiótico más prescrito, fue uno de los antibióticos que mayor resistencia presentó. La vancomicina fue el tercer antibiótico más utilizado y presentó bajo porcentaje de resistencia.

XIII. Distribución de casos según uso de dispositivos Invasivos

Tabla 15. Uso de dispositivos invasivos en UCI del HNSR

Dispositivo invasivo	Casos ingresados con dispositivos invasivos (n=150)	%*	casos ESKAPE (n=20)	%*
STU	139	92.7	20	100
CVC	128	85.3	20	100
TOT	94	62.7	18	90
*Valores en porcentaje. STU: sonda transuretral, CVC: catéter venoso central, TOT: tubo orotraqueal				

Fuente: Hoja de recolección de datos

Por el estado crítico de los pacientes de la UCI, se vuelve necesario el uso de varios dispositivos invasivos, siendo el más utilizado en la UCI del HNSR durante el 2014 la STU en 92.7% de los casos (n=139), seguido de CVC en 85.3% (n=128), y TOT en 62.7% (n=94).

De los 20 pacientes con infección por patógenos ESKAPE, el 90% (n=18) pacientes tuvieron TOT, el 100% (n=20) tuvieron STU, y el 100% (n=20) tuvieron CVC. (Ver tabla 15)

Todos los casos ESKAPE utilizaron al menos dos de los tres dispositivos invasivos investigados.

a. Distribución de casos de neumonía según uso de Tubo orotraqueal (TOT)

Tabla 16. Casos de neumonía y TOT

		Neumonía		Total
		si	no	
TOT	si	32	62	94
	no	5	51	56
Total		37	113	150

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 17. Casos de neumonía ESKAPE y TOT

	Neumonía ESKAPE	Neumonía No ESKAPE	Total
TOT	17	15	32
No TOT	0	5	5
Total	17	20	37
TOT: tubo orotraqueal			

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de casos con neumonía (n=37), el 86.5% (n=32) fue asociado a la utilización de TOT. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre neumonía y utilización de TOT con un Chi-cuadrado 11.9 (p=0.0005). Además se obtuvo un Odds ratio de 5.2 (IC 95%, 1.9 a 14.4), lo que significa que, según los datos del presente estudio, los pacientes a los que se les coloca TOT presentan 5.2 veces más casos de neumonía en comparación con los pacientes a los que no se les coloca.

De los 32 casos que presentaron neumonía asociada a TOT, 17 casos fueron por patógenos ESKAPE (53%). Según la prueba estadística exacta de Fisher, no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0711$) entre neumonía por ESKAPE y utilización de TOT. Esto pudo deberse a la poca cantidad de casos ESKAPE y neumonía en general. (Ver tabla 16 y 17)

b. Distribución de casos de infección de vías urinarias (IVU) según uso de Sonda transuretral (STU)

Tabla 18. Casos de IVU y STU

		IVU		Total
		si	no	
STU	si	16	123	139
	no	0	11	11
Total		16	134	150

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 19. Casos de IVU ESKAPE y STU

	IVU ESKAPE	IVU No ESKAPE	Total
STU	4	12	16
IVU: infección de vías urinarias, STU: sonda transuretral			

Fuente: Hoja de recolección de datos

De los pacientes que utilizaron STU ($n=139$), el 11.5% ($n=16$) presentó IVU y el 2.8% ($n=4$) fue por patógeno ESKAPE. De los casos con IVU ($n=16$), el 25% ($n=4$) fueron casos ESKAPE. (Ver tabla 18 y 19)

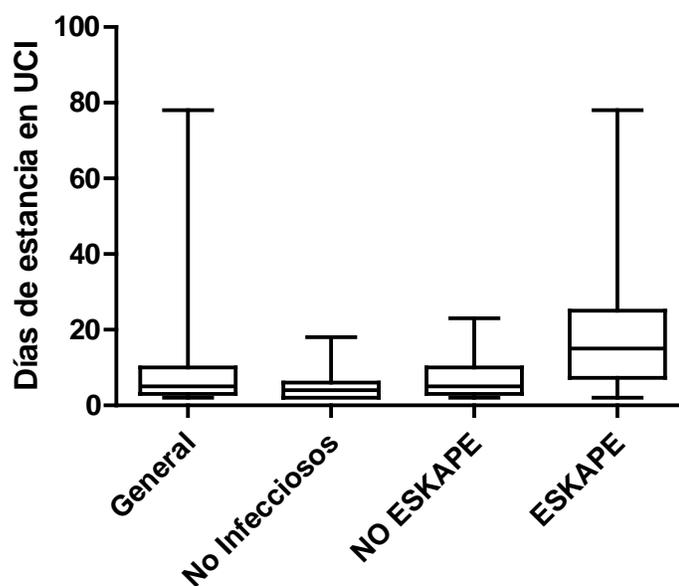
XIV. Distribución de casos según días de estancia en UCI

Tabla 21. Casos según días de estancia en UCI

	casos No Infecciosos (n=69)	casos No ESKAPE (n=61)	casos ESKAPE (n=20)	Casos ingresados (n=150)
Mínimo	2	2	2	2
Cuartil 1	2	3	7.3	3
Cuartil 2	4	5	15	5
Cuartil 3	6	10	25	10
Máximo	18	23	78	78
Promedio	4.9	7.3	19.5	7.8

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 8. Comparación de día de estancia en UCI de HNSR 2014



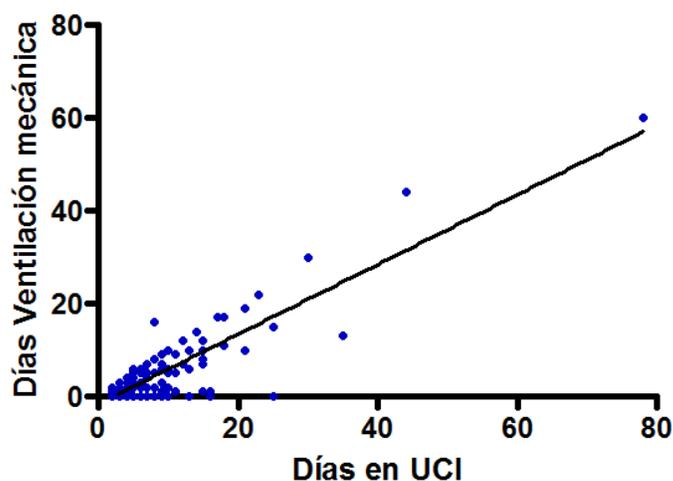
Fuente: Hoja de recolección de datos

La estancia promedio general en UCI de los casos fue de 7.8 días. Los casos no infecciosos presentaron un promedio de estancia de 4.9 días. De los casos infecciosos, los No ESKAPE tuvieron una estancia promedio fue de 7.3 días, mientras que en los casos ESKAPE fue de 19.5 días. (Ver tabla 21) (Ver gráfica 8)

Según la prueba de Kruskal-Wallis, se encontró una diferencia significativa entre el promedio de días de estancia en UCI entre los casos no infecciosos, casos ESKAPE y casos no ESKAPE ($p < 0.0001$). Con la prueba post test de Dunn de múltiple comparación, se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los casos no infecciosos-casos No ESKAPE ($p < 0.05$), casos no infecciosos-casos ESKAPE ($p < 0.05$), y casos No ESKAPE-casos ESKAPE ($p < 0.05$).

XV. Distribución de casos según Ventilación Mecánica y Días de estancia en UCI

Gráfica 9. Correlación entre días de ventilación mecánica y días de estancia en UCI



Number of XY Pairs	150
Spearman r	0.5909
95% confidence interval	0.4719 to 0.6887
P value (two-tailed)	< 0.0001
P value summary	***
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	Yes

Fuente: hoja de recolección de datos

Se estableció una correlación directamente proporcional positiva moderada entre los días de ventilación mecánica y la estancia en la UCI, con una r de Spearman de 0.59 ($p < 0.0001$). Esto indica que a mayor cantidad de días de ventilación mecánica hay un aumento de los días de estancia en UCI. (Ver gráfico 9)

XVI. Distribución de casos según mortalidad según sexo

Tabla 22. Mortalidad según sexo

		Masculino	%*	Femenino	%*	Total (n=55)	%*
General (n=150)		30	55	25	46	55	36.6
No Infecciosos (n=69)		11	69	5	31	16	23.2
Infecciosos	ESKAPE (n=20)	4	44	5	67	9	45
	No ESKAPE (n=61)	15	50	15	50	30	49
*Valores en porcentaje							

Fuente: Hoja de recolección de datos

La UCI de HNSR tuvo una mortalidad general de 36.6% (n=55), con una proporción de hombre a mujer de 1.2:1. En cuanto a los casos ESKAPE, estos tuvieron una mortalidad de 45% (n=9). Sin embargo, los casos No ESKAPE presentaron una mortalidad de 49% (n=30).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad de los casos no infecciosos y los casos infecciosos, con un Chi-cuadrado de 9.996 ($p = 0.001569$). Se obtuvo un Odds ratio de 3.052 (IC95%, 1.512 a 6.33), lo que sugiere que los casos infecciosos presentan tres veces mayor mortalidad en comparación con los casos no infecciosos. No obstante, no se encontró una asociación significativa entre infección ESKAPE y mortalidad, con un Chi cuadrado de 0.1054 ($p = 0.7454$). (Ver tabla 22).

XVII. Distribución de casos según mortalidad por patógenos ESKAPE

Tabla 23. Mortalidad por patógenos ESKAPE

	casos ESKAPE (n=20)	casos ESKAPE fallecidos	%*
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	1	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	4	33.3
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	6	75
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	0
* Valores en porcentaje.			

Del total de casos ESKAPE (n=20) por *Acinetobacter baumannii* (n=12), el 33.3% (n=4) fallecieron. El 75% (n=6) de los casos con cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa* (n=8) fallecieron. Los pacientes con cultivos positivo para los patógenos ESKAPE *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* no fallecieron.

Acinetobacter baumannii, a pesar de ser el patógeno ESKAPE más frecuentemente aislado y presentar características de extrema resistencia*, no fue el patógeno ESKAPE que presentó la mayor mortalidad. (Ver tabla 23)

Capítulo 7. DISCUSIÓN

El estudio revela que más de la mitad (54%) de los casos ingresados en la UCI del HNSR presentó una enfermedad infecciosa durante su estancia, y el 13.3% presentó patógenos ESKAPE. Este dato servirá para comparar la prevalencia de casos ESKAPE en los próximos años de funcionamiento de la UCI de HNSR.

El ingreso a una UCI representa un riesgo de adquirir una infección nosocomial de 20 a 40%⁴³. En la UCI del HNSR, se encontró un dato dentro de este rango (27.4%).

En el estudio, de los 103 cultivos tomados, se aislaron patógenos ESKAPE en el 25.2%, predominando los gram negativos. Este es un porcentaje menor en comparación con el estudio Llaca-Díaz en México del 2012, en el cual se aislaron en un 64.5% de 1,692 cultivos¹⁰. Posiblemente la razón por la que se obtuvo un porcentaje menor de dichos patógenos es debido a la reciente apertura de esta UCI, menor número de camas, y una menor cantidad de cultivos tomados.

En este estudio, el patógeno ESKAPE que más se aisló fue *Acinetobacter baumannii* (50%), seguido por *Pseudomona aeruginosa* (30.7%), *Staphylococcus aureus* (15.4%), y *Enterococcus faecium* (3.9%). A nivel nacional, en un estudio de Pardo del 2004, se aisló *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem en un 24%²⁶. Con esto, se puede inferir un aumento de este patógeno en los últimos años. En el 2012 en México, el *Acinetobacter baumannii* fue el patógeno ESKAPE más aislado, seguido por *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*¹⁰. A nivel global, en el estudio TEST-2013, *Acinetobacter baumannii* se aisló en más del 40% de las muestras⁴⁴. Además, se reportó un porcentaje de 12.3% de *Pseudomona aeruginosa* en las muestras estudiadas, mientras que en la UCI del HNSR, se

obtuvo un porcentaje mayor⁴⁴. De los patógenos ESKAPE gram positivos en la UCI del HNSR, el *Staphylococcus aureus* fue el más común (15.4%). Este resultado es menor a lo encontrado en el estudio TEST-2013 (>40%). También, difiere de los resultados reportados en Estados Unidos (55%), Canadá (22.3%), y Europa (hasta un 24%)¹⁰. En cuanto al *Enterococcus faecium*, se aisló en un 3.9% de los cultivos de la UCI del HNSR. En cambio, en el estudio TEST-2013 se aisló en un 34.6%⁴⁴. Cabe resaltar que no se aisló ningún *Enterobacter spp* ni *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos. El único patógeno ESKAPE aislado en la UCI del HNSR que coincide con el patrón encontrado a nivel mundial es el *Acinetobacter baumannii*.

En concordancia con el estudio de Molina et al, se obtuvo que los principales cultivos fueron en orden de frecuencia hemocultivo, secreción bronquial y urocultivo, con la única diferencia que en el estudio de Molina et al, el urocultivo ocupa el segundo lugar de frecuencia⁴⁵.

Al evaluar el crecimiento bacteriano de los cultivos reportados, los hemocultivos presentaron crecimiento bacteriano en 36%, los cultivo de secreción bronquial 89% y urocultivo 28%. El estudio de Molina et al reportó similar porcentaje de hemocultivos positivos (40%) a los encontrados en la UCI de HNSR. Los cultivos de secreción bronquial en dicho estudio presentaron un porcentaje menor (62%). Con respecto a los urocultivos, el estudio Molina et al reportó un porcentaje mayor (47%)⁴⁵.

En los hemocultivos de la UCI de HNSR, las principales bacterias aisladas pertenecieron a la categoría de Otros, seguidas de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, lo que concuerda con las principales bacterias encontradas en el estudio de Molina et al⁴⁵. Los principales patógenos ESKAPE aislados en hemocultivos de la

UCI del HNSR coinciden con los encontrados en el estudio de Llaca-Díaz, los cuales fueron MRSA y *Acinetobacter baumannii*.¹⁰

En los cultivos de secreción bronquial de la UCI del HNSR, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa*. En cambio, en el estudio de Molina et al, fueron *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomona aeruginosa*⁴⁵. Los patógenos ESKAPE más frecuentes fueron *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Staphylococcus aureus*, lo que coincide con lo reportado por Llaca-Díaz¹⁰.

En urocultivos de la UCI de HNSR se reportó con mayor frecuencia las bacterias pertenecientes al grupo Otros. Mientras que en el estudio de Molina et al, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y, *Enterococcus faecalis* fueron las principales bacterias reportadas. El único patógeno ESKAPE de UCI de HNSR reportado en urocultivo fue *Enterococcus faecium*. En cambio *Pseudomona aeruginosa* fue la principal bacteria aislada en el estudio Llaca Díaz et al^{10,45}.

En el presente estudio se comprobó que los principales sitio de infección corresponden a tracto respiratorio y genitourinario al igual que lo reportado en los estudio de Molina y Zaragoza^{45,46}.

Los patógenos ESKAPE *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* presentaron extrema resistencia. Las cepas no ESKAPE de estos microorganismos presentaron cierto nivel de sensibilidad a carbapenémicos, fluoroquinolonas y aminoglicósidos, datos que coinciden con un estudio en un hospital de Caldas, Colombia^{3,47}. De la misma manera, se observó que el *Enterococcus faecium* presentó extrema resistencia.

Por otra parte, se observó que MRSA presentó sensibilidad a la Vancomicina y Tigeciclina, los cuales pueden ser alternativas viables para el manejo de infecciones por este patógeno.

En la UCI del HNSR, al 84% de los pacientes ingresados se le administró tratamiento antibiótico. Este dato es similar al encontrado en el estudio de Paz Rojas et al, en el cual 80% de los pacientes ingresados en UCI recibe tratamiento antibiótico⁴³.

Respecto al uso y resistencia a antibióticos, los datos reportados en este estudio son similares a los reportados en Europa y Colombia, donde los principales antibióticos utilizados y con mayor resistencia fueron ceftriaxona e imipenem^{48,40}. Por otra parte en el presente estudio, se puede observar que se reportó una menor proporción de resistencia antimicrobiana a Meropenem en relación al Imipenem, posiblemente debido a que el primero es utilizado en menor proporción y que su uso es reservado para pacientes en la UCI, como ocurrió en el estudio de Villalobos et al en hospitales colombianos⁴⁹. Otros antibióticos frecuentemente utilizados fueron la Vancomicina y la Clindamicina que mostraron niveles relativamente más bajos de resistencia.

En el estudio de la UCI del HNSR, el 86.5% de las neumonías se presentaron en pacientes con TOT, lo que concuerda con los datos obtenidos en el estudio de Díaz et al. Dentro de las neumonías los principales patógenos ESKAPE aislados fueron *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* tanto en el estudio de Díaz et al y el estudio de UCI del HNSR³².

En la UCI del HNSR, se reportó un menor porcentaje de IVU relacionadas al uso de STU, comparado con el estudio de Díaz et al. En las IVU de la UCI del HNSR predominaron *Enterococcus faecium* y bacterias del grupo Otros, mientras que en otras UCI, se encontró que *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa* fueron las principales bacterias

responsables de IVU. De las bacterias pertenecientes a los patógenos ESKAPE, *Enterococcus faecium* fue el único patógeno ESKAPE aislado en la UCI del HNSR y no se encontró datos en IVU por ESKAPE en otras UCI³².

De acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, los pacientes en general presentan un promedio de estancia en UCI menor a la reportado en el estudio de Domínguez et al⁵⁰. De acuerdo a lo esperado, los pacientes con patógenos ESKAPE presentaron una mayor estancia en UCI. Ya que como se ha mencionado anteriormente, las bacterias que presentan resistencia a antibióticos, en especial las gram negativas, aumentan la morbilidad de los pacientes, y con esto se prolonga su estancia en UCI, aumentando así los costos⁵¹.

La mortalidad de los casos ESKAPE y no ESKAPE fue similar, siendo diferente a lo esperado y posiblemente debido a una atención más meticulosa y rigurosa al saber que se está trabajando contra una bacteria multi-resistente. En los casos ESKAPE, la mortalidad causada por MRSA fue de 25%, por *Acinetobacter baumannii* fue de 33.3% y por *Pseudomonas aeruginosa* fue de 75%. El resto de casos ESKAPE no fallecieron. Al comparar estos resultados con el estudio de Hamberger et al, la mortalidad por *A. baumannii* (31.7%) y MRSA (32.3%) fue similar al presente estudio. En cuanto a la mortalidad por *P. aeruginosa* fue menor (32.4%)⁴⁰.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los casos fueron infecciosos. Cerca de la mitad de los cultivos positivos de estos casos se le aisló algún patógenos ESKAPE. *Acinetobacter baumannii* fue el patógeno ESKAPE más aislado.
- Los cultivos de secreción bronquial fueron el principal sitio de aislamiento de patógenos ESKAPE, predominando *Acinetobacter baumannii*. En hemocultivos, el patógeno ESKAPE más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, en urocultivo fue *Enterococcus faecium* y en punta de catéter fue *Acinetobacter baumannii*.
- Los antibióticos más frecuentemente prescritos fueron Ceftriaxona e Imipenem, a pesar que presentaron alta tasa de resistencia bacteriana.
- El dispositivo invasivo más utilizado fue la STU seguido de CVC y TOT. Tres de cada diez casos con TOT presentaron neumonía, con una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0006$) de las cuales la mitad fue causada por patógeno ESKAPE. Además, la décima parte de los casos con STU presentaron IVU, de los cuales un cuarto fue por patógenos ESKAPE.
- Los casos ESKAPE presentaron un promedio de días de estancia en UCI 2.6 veces mayor que los casos No ESKAPE y 4 veces mayor que los casos no infecciosos.
- Los casos ESKAPE y No ESKAPE presentaron una mortalidad similar; sin embargo, esta fue mayor que la mortalidad de los casos no infecciosos.

RECOMENDACIONES

- Basar el tratamiento antibiótico, tomando en cuenta la epidemiología microbiológica local de la UCI del HNSR descrita en este estudio.
- Se recomienda crear esquema de ciclos de antimicrobianos, con fin de evitar la resistencia a un antimicrobiano específico.
- Al momento de ingresar a un paciente referido de otro servicio del HNSR u otro centro hospitalario, indagar sobre la epidemiología microbiológica del servicio o centro de referencia.
- Tomar cultivos de las superficies, equipos y del personal de UCI de forma periódica, con el fin de disminuir las infecciones nosocomiales, así como detectar posibles agentes causales.
- Tomar cultivos de control a pacientes que tengan cultivos positivos para evaluar el tiempo de curación o reinfección.
- Se sugiere gestionar la adquisición de antibióticos que demostraron sensibilidad en cepas con extrema-resistencia de la UCI de HNSR, con fin de disminuir las morbi-mortalidad y su estancia en UCI, disminuyendo así los costos hospitalarios.
- Realizar trabajo de investigación prospectivo sobre la microbiología, prevalencia y patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos ESKAPE en la UCI de HNSR.
- Realizar un trabajo de prospectivo sobre de patógenos ESKAPE y su asociación a dispositivos invasivos.

GLOSARIO

ANTIBIOGRAMA es el procedimiento de laboratorio que permite determinar la sensibilidad de un microorganismo ante diferentes antibióticos. Este permite predecir la actividad in vivo del antibiótico⁵².

CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) de un antibiótico sobre un microorganismo, se define como la concentración mínima de dicho antibiótico que es capaz de impedir que dicho microorganismo siga multiplicándose. Cuando se consigue que la concentración de un antibiótico en sangre sea mayor que la CMI frente a un patógeno causante de una enfermedad infecciosa, se puede considerar que el antibiótico será capaz de curar la infección. Se utiliza para clasificar a cepas bacterianas como resistentes, intermedio, o sensibles al efecto de un antibiótico.

INTERMEDIO La CMI de los antibióticos evaluados, se aproximan a los niveles alcanzables en tejidos y sangre, pero la tasa de respuesta puede ser más baja que los de las cepas sensibles. La categoría intermedia implica aplicabilidad clínica en los sitios corporales en donde la droga es fisiológicamente concentrada (por ejemplo, Quinolonas y B-lactámicos en orina) o cuando altas dosis de la droga pueden ser usadas (por ejemplo B-lactámicos).

RESISTENTE Las cepas no son inhibidas por las concentraciones sistémicas usualmente alcanzables de un antibiótico con régimen terapéutico normal. La eficacia clínica no es confiable.

SENSIBLE Las cepas pueden ser apropiadamente tratadas con dosis de antibióticos recomendadas para ese tipo de infección⁵³.

DISPOSITIVO INVASIVO es aquel que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo, ya sea por un orificio corporal o a través de la superficie corporal. En este estudio, se considera un dispositivo invasivo a sonda transuretral, tubo orotraqueal, y catéter de vena central⁵⁴.

EXTREMA-RESISTENCIA es la resistencia a, por lo menos, un antibiótico en todas las categorías de antimicrobianos, excepto en dos o menos de estas (sigue siendo susceptible a una o dos categorías)⁵⁵.

INFECCION NOSOCOMIAL es una infección localizada o sistémica, la cual no estaba presente ni en periodo de incubación al momento del ingreso. Pueden afectar a pacientes o al personal sanitario⁵⁶.

MORBILIDAD Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado⁵⁷.

MORTALIDAD Es el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa⁵⁸.

MULTI-RESISTENCIA es la resistencia a, por lo menos un antibiótico, en tres o más de las categorías de antibióticos¹⁰.

PAN-RESISTENCIA es la resistencia a todos los antibióticos de todas las categorías¹⁰.

PATÓGENOS ESKAPE incluyen a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp* (Ver cuadro 1). Estos 6 patógenos se caracterizan por mostrar altos niveles de resistencia a antibióticos¹⁵.

RESISTENCIA a antibióticos es la capacidad de un microorganismo para resistir a los efectos del fármaco. Existen dos tipos de resistencia, la intrínseca y la adquirida.

Resistencia intrínseca es aquella que se desarrolla por poblaciones de bacterias en ausencia del uso humano de antibióticos.

Resistencia adquirida es aquella en la que el microorganismo deja de verse afectado por un antibiótico al que ha sido expuesto y era anteriormente sensible ¹⁰.

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS del HNSR está constituido por seis camas, las cuales son habilitadas para pacientes de los servicios de medicina interna, cirugía, ginecología-obstetricia provenientes de servicios de hospitalización, emergencia o sala de operaciones.

ANEXO 1. Instrumento de Recolección de Datos

MES:

N. REGISTRO

NUM.

Identificación

Nombre	
Edad	
Sexo	

Patología Ingreso	
Patología Egreso	
DEIH en UCI	
Fecha de Ingreso UCI	
Fecha de Egreso UCI	
Condición de egreso	
STU	
TOT	
CVC	

Bacteriológico

Infección: SNC Respiratoria TGI-Abdominal GEU Sepsis Piel

ATB: SI NO : _____

Cultivo: SI NO

Muestra:

- LCR
- Secreción Bronquial
- Orina
- Heces
- Sangre
- Punta de catéter
- HOP
- Fluidos _____

MO aislado

Muestra			

ATB sensible

Muestra			

ATB Resistente

Muestra			

BIBLIOGRAFIA

- ¹ HOTCHKISS, R.S. y KARL, I.E. 2003. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. En: PMID: 12519925, *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 2, pp. 138-150. ISSN 0028-4793. DOI 10.1056/NEJMra021333.
- ² Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Uso empírico. *Revista chilena de infectología* 2003. vol. 20, pp. 70-73. ISSN 0716-1018. DOI 10.4067/S0716-10182003020100012.
- ³ JARAMILLO V, E.L. 1996. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994. *Colombia Médica*, vol. 27, no. 2, pp. 69-76. ISSN 1657-9534.
- ⁴ OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. *WHO* [en línea] [sin fecha]. [Consulta: 14 abril 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>.
- ⁵ ROMO DIAZ, C. 2013. *Estudio de utilización de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital público de alta complejidad* [en línea]. Químico Farmacéutico. Santiago de Chile: Universidad de Chile. [Consulta: 13 abril 2015]. Disponible en: http://www.tesis.uchile.cl/bitstream/handle/2250/114225/romod_c.pdf?sequence=1.
- ⁶ LISBOA, T. y NAGEL, F. 2011. Infection with multi-resistant agents in the ICU: how to escape? En: PMID: 25299711, *Revista Brasileira De Terapia Intensiva*, vol. 23, no. 2, pp. 120-124. ISSN 1982-4335.
- ⁷ HALL, A., ANGST, D., SCHIESSL, K. y ACKERMANN, M. 2015. Costs of antibiotic resistance – separating trait effects and selective effects. *Evolutionary Applications*, vol. 8, no. 3, pp. 261-272.
- ⁸ BEBELL, L. y MUIRU, A. 2014. Antibiotic Use and Emerging Resistance How Can Resource-Limited Countries Turn the Tide? *Global Heart*, vol. 9, no. 3, pp. 347-358.
- ⁹ BEKAERT, M., TIMSIT, J., VANSTEELANDT, S., DEPUYDT, P., VÉSIN, A. y Et al. 2011. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia A Reappraisal Using Causal Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, pp. 1133-1139
- ¹⁰ LLACA-DÍAZ, J.M., MENDOZA-OLAZARÁN, S., CAMACHO-ORTIZ, A., FLORES, S. y GARZA-GONZÁLEZ, E. 2012. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. En: PMID: 23548324, *Chemotherapy*, vol. 58, no. 6, pp. 475-481. ISSN 1421-9794. DOI 10.1159/000346352.
- ¹¹ WHO | Antimicrobial resistance. *WHO* [en línea] [sin fecha]. [Consulta: 5 marzo 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
- ¹² RICE, L.B. 2008. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. En: PMID: 18419525, *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, no. 8, pp. 1079-1081. ISSN 0022-1899. DOI 10.1086/533452.
- ¹³ SANDIUMENGE, A., LISBOA, T., GOMEZ, F., HERNANDEZ, P., CANADELL, L. y RELLO, J. 2011. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Chest*, vol. 140, no. 3, pp. 643-651. ISSN 0012-3692. DOI 10.1378/chest.11-0462.
- ¹⁴ CANO, S.S. y MADRIGAL, M.Y.B. 2014. Actualidades en terapéutica: nuevos antibacterianos. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* [en línea], vol. 8, no. 1. [Consulta: 14 abril 2015]. ISSN 1659-2441. Disponible en:

<http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/14979>.

¹⁵ RICE, L.B. 2010. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. En: PMID: 20929376, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 31 Suppl 1, pp. S7-10. ISSN 1559-6834. DOI 10.1086/655995.

¹⁶ MURRAY, P., ROSENTHAL, K. y PFALLER, M. *Microbiología Médica*. 5a edición. Barcelona, España: Elsevier Rosby. ISBN 978-84-8174-927-4.

¹⁷ MOELLERING, R. 1998. Enterococcal Resistance. *National Foundation for Infectious Diseases* [en línea], vol. IV, no. 3. [Consulta: 12 abril 2015]. Disponible en: <http://www.nfid.org/content-conversion/idarchive/enterococcal.html>.

¹⁸ CDC, 2011. *Making Health Care Safer, Reducing bloodstream infections* [en línea]. Marzo 2011. S.I.: CDC Vital Signs TM. [Consulta: 12 abril 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vitalsigns/pdf/2011-03-vitalsigns.pdf>.

¹⁹ CDC, 2012. *Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)* [en línea]. 2012. S.I.: 2012 CRE Toolkit. [Consulta: 12 abril 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.

²⁰ CDC - *Klebsiella pneumoniae* in Healthcare Settings - HAI. [en línea] [2012]. [Consulta: 12 abril 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/klebsiella/klebsiella.html>.

²¹ YOMAYUSA, Y. y SUAREZ, I. 2008. Caracterización de un brote de infección por *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidado crítico en Bogotá, Colombia. *Asociación Colombiana de Infectología*, vol. 12, no. 1, pp. 19-20.

²² ÁLVAREZ, G., ANDRÉS, C., CASTRO, L., LUCÍA, A., GONZALEZ, P. de, JESÚS, M. de, JIMÉNEZ, N. y LUCÍA, M. 2005. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: understanding a dangerous enemy. *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 53, no. 1, pp. 27-34. ISSN 0120-0011.

²³ VILLEGAS, M. y QUINN, J., 2014. *Enterobacter Species* [en línea]. 2014. S.I.: Infectious Disease and Antimicrobial Agents. Disponible en: <http://www.antimicrobe.org/b97.asp>.

²⁴ MORENO, S. 2012. Infecciones Nosocomiales por Enterobacterias y no fermentadores. VII CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN INFECCIONES NOSOCOMIALES I SIMPOSIO SOBRE BACTERIEMIAS [en línea]. Hospital Infantil de México Federico Gómez: Asociación Mexicana para el Estudio de las Infecciones Nosocomiales, A.C., [Consulta: 8 junio 2015]. Disponible en: http://himfg.com.mx/descargas/documentos/epidemiologia/Presentaciones_Curso/I.N._por_Enterobacterias.pdf.

²⁵ RODRÍGUEZ, V., PATRICIA, A., ORTEGA, D., HERNANDO, M., GARZÓN, B., ISABEL, L., VARGAS, R., MILENA, S., IGUARÁN, H., ELENA, D., BOTERO, V., VIRGINIA, M., RESTREPO, R., GONZALO, C., CASTRO, L. y LUCÍA, A. 2011. Trends of bacterial resistance phenotypes in high-complexity public and private hospitals in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 30, no. 6, pp. 627-633. ISSN 1020-4989. DOI 10.1590/S1020-49892011001200022.

²⁶ RAMON PARDO, P. 2010. *MAGNITUD E IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA* [en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. [Consulta: 14 abril 2015]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/10513/1/T31110.pdf>.

²⁷ ALVAREZ-LERMA, F. y GRAU S. 2008. Farmacoeconomía de la Infección en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Española de Quimioterapia*, vol. 21, no. 1, pp. 26-34.

²⁸ CURCIO D.J. *Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. Rev. argent. microbiol. vol.43 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jun. /set. 2011*

²⁹ Alvarez F. Sierra R. Alvarez L. Rodríguez O. Política de Antibióticos en Pacientes Críticos EL SEIVER DOYMA 2010; 34(9):600–608.

-
- ³⁰ Álvarez F, Olaechea P, Pamolar M, Insausti O, López J.M. y Grupo de Estudio ENVIN-HELICS. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med Intensiva*.2010;34(7):437–445
- ³¹ Castro Salinas J.E. Colocación de catéter central subclavio mediante abordaje infraclavicular modificado. *Rev. Med Anestesiología Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio 2014*pp S352-S358
- ³² E. Díaz, Llorente L., Valles J., Rello J. Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica *Medicina Intensiva El SEIVER DOYMA 2010; 34(5):318–324.*
- ³³ Chinchá O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. Infecciones Intrahospitalarias Asociadas a Dispositivos Invasivos en Unidades de Cuidados Invasivos de un Hospital Nacional de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública; 2013; 30(4):616-20*
- ³⁴ SHAM D. The role of clinical microbiology in the control and surveillance of antimicrobial resistance. *ASM News. 1996; 62:25-9.*
- ³⁵ Bataar O, Khuderchuluun C, Lundeg G, Chimeddorj S, Brunauer A, Gradwohl-Matis I, Duenser MW. Rate and pattern of antibiotic resistance in microbiological cultures of sepsis patients in a low-middle-income country's ICU. *Middle East J Anaesthesiol 2013 Oct; 22(3):293-300.*
- ³⁶ Canton R. Lectura interpretada del antibiograma: ejercicio intelectual o necesidad clínica *Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20:176-85.*
- ³⁷ Blair, J., Webrer, M., Baylay, A., Ogbolu, D. y Piddock, L. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews*, vol. 13, no. 42, pp. 42-51.
- ³⁸ Lambert, P. 2002. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 95, no. 41, pp. 22-26
- ³⁹ Hancock, R. 1998. Resistance Mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and Other Nonfermentative Gram-Negative Bacteria. *Clinical Infectious Disease*, sup. 1, no. 27, pp. s93-99
- ⁴⁰ Hamberger, H., Antonelli, M., Holmbom, M., Lipman, J. et-al. [2015]. Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels. *BMC Infectious Diseases*, vol. 15, no. 14.
- ⁴¹ Laxminarayan, R., Duse, A., Watal, C., Zaidi, A. et al. 2013. Antibiotic resistance, the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases Commission*, vol. 13, pp. 1057-98.
- ⁴² Pardo, P. 2010. Magnitud e impacto de la resistencia a los antibióticos en Latinoamérica. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- ⁴³ PAZ ROJAS E, PONCE DE LEON D, RAMIREZ PONCE R. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de cuidados críticos, servicio de cuidados intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. *Acta Med Per 25 (3) 2008*, pp140-147.
- ⁴⁴ HOBAN, D., REINER, R., BOUCHILLON, S. y DOWZICKY, M. 2015. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004–2013. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, vol. 14, no. 27, pp.1-16.
- ⁴⁵ MOLINA, F.J., DÍAZ, C.A., BARRERA, L., ROSA, G.D.L., DENNIS, R., DUEÑAS, C., GRANADOS, M., LONDOÑO, D., ORTIZ, G., RODRÍGUEZ, F. y JAIMES, F. 2011. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Medicina Intensiva*, vol. 35, no. 2, pp. 75-83. ISSN 0210-5691.

-
- ⁴⁶ ZARAGOZA, R., RAMÍREZ, P. y LÓPEZ-PUEYO, M.J. 2014. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 32, no. 5, pp. 320-327. ISSN 0213005X. DOI 10.1016/j.eimc.2014.02.006.
- ⁴⁷ GHAAVAND, H., ESFAHANI, B., HAVAEI, S., MOGHIM, S. y FAZELI, H. 2015. Molecular identification of *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units and their antimicrobial resistance patterns. *Advanced Biomedical Research*, vol. 4, no. 110.
- ⁴⁸ RODRÍGUEZ-BADILLO, R., CASTORENA, G., GONZALEZ, F. ET AL 2011. Programa de monitoreo bacteriológico y de regulación de uso de antibióticos. Experiencia en una unidad de cuidados intensivos. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, vol. XXV, no. 2, pp. 87-96.
- ⁴⁹ VILLALOBOS, P., BARRERO, L., RIVERA, S., OVALLE, M. y VALERA, D. 2014. Vigilancia de Infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica*, vol. 34 (Supl.1), pp. 67-80.
- ⁵⁰ DOMINGUEZ, L., ENRIQUEZ, P., ALVAREZ, P. y ET AL 2008. Mortalidad y estancia hospitalaria ajustada por gravedad como indicadores de efectividad y eficiencia de la atención de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva*, vol. 32, no. 1, pp. 8-14.
- ⁵¹ MAULDIN, P.D., SALGADO, C.D., HANSEN, I.S., DURUP, D.T. y BOSSO, J.A. 2010. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. En: PMID: 19841152PMCID: PMC2798544, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 54, no. 1, pp. 109-115. ISSN 1098-6596. DOI 10.1128/AAC.01041-09.
- ⁵² Diccionario de la lengua española. [en línea] [2015]. [Consulta: 14 abril 2015]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=antibiograma>.
- ⁵³ Ruiz B., J.D., Ramírez, N. y Arroyabe, O. 2009. Determinación de concentraciones inhibitorias mínimas a algunos antibióticos de las bacterias aisladas de glándula mamaria bovina en San Pedro de los Milagros, Antioquia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias (Colombian journal of animal science and veterinary medicine)*, vol. 14, no. 2, pp. 143-154. ISSN 2256-2958.
- ⁵⁴ Ministerio de Protección Social, 2005. *Decreto Numero 4725 de 2005* [en línea]. Diciembre 2005. S.l.: Diario Oficial Colombia. [Consulta: 20 abril 2015]. Disponible en: http://www.who.int/medical_devices/survey_resources/health_technology_national_policy_colombia.pdf.
- ⁵⁵ Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D.L., Rice, L.B., Stelling, J., Struelens, M.J., Vatopoulos, A., Weber, J.T. y Monet, D.L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, no. 3, pp. 268-281. ISSN 1469-0691. DOI 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- ⁵⁶ CDC [enero 2015]. *CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections* [en línea]. Pdf. [Consulta: 12 abril 2015]. Surveillance Definitions. Disponible en: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf.
- ⁵⁷ Diccionario de la lengua española. [en línea] [2015]. [Consulta: 14 abril 2015]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=morbilidad>.

⁵⁸ OMS | Mortalidad. *WHO* [en línea] [2015]. [Consulta: 14 abril 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/mortality/es/>.