



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 2
--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

Neiva, 28 de Marzo del 2018

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

Los suscritos:

Angela Patricia Niño Pinzón, con C.C. No. 26429936 de Neiva, Huila.

Rocio Rodriguez Canaval, con C.C. No. 31449937 de Jamundí, Valle.

Autores del trabajo de grado, titulado: Perfil de Resistencia Bacteriana del Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva, Enero de 2016 a Junio de 2017, presentado y aprobado en el año 2018 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría, autorizamos al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Angela P. Niño P.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: [Firma manuscrita]



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 4

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Perfil de Resistencia Bacteriana del Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva, Enero de 2016 a Junio de 2017

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Niño Pinzón	Angela Patricia
Rodríguez Canaval	Rocío

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salgado García	Doris Martha Cecilia

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Facultad de Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina, Postgrados Clínicos: Pediatría

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2018

NÚMERO DE PÁGINAS: 141

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas Fotografías Grabaciones en discos Ilustraciones en general Grabados
Láminas Litografías Mapas Música impresa Planos Retratos Sin ilustraciones
Tablas o Cuadros

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso



SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO: Guía de Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas Pediátricas

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español / Inglés

1. Bacterias / Bacteria
2. Niños / Child
3. Resistencia a drogas / Drug resistance
4. Epidemiología / Epidemiology
5. Estructura genética / Genetic structures
6. Infección / Infection
7. β -Lactamasas/ β -Lactamasas

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Los antibióticos son considerados uno de los descubrimientos más importantes de la historia; concomitantemente con el aumento de la utilización de los antibióticos, también han aparecido distintas formas de resistencia bacteriana. Se realizó este estudio descriptivo de cohorte transversal de prevalencia de agentes en aislamientos microbiológicos del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hermando Moncaleano Perdomo y su perfil de resistencia durante el año 2016 y primer semestre de 2017, donde se incluyeron aislamientos positivos en cultivos de diferentes muestras en pacientes de 0-15 años de edad. Se obtuvieron 943 resultados, con los cuales se realizó el análisis de los porcentajes de resistencia, frecuencia de microorganismos y tipo de muestra. Se identificó que los patógenos más frecuentes son *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomona aeruginosa* (11%) y *S. aureus* (9%), nuestro estudio permitió la identificación de patógenos emergentes como *Staphylococcus epidermidis* ocupando el segundo lugar de presentación, con respecto al *S. aureus* se demostró una disminución de la resistencia en aislamientos de SARM. Además de un aumento significativo de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae* que puede explicarse principalmente por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se evidenció además una tendencia al ascenso de la



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

3 de 4

resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en este periodo. Se concluye, por lo tanto, que se deben implementar estrategias que permitan guiar la prescripción de antibióticos.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Antibiotics are considered one of the most important discoveries in history; concomitantly with the increased use of antibiotics, different forms of bacterial resistance have also appeared. This descriptive study was carried out of a cross-sectional cohort of agents prevalence in microbiological isolations of the pediatric service of the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo and its resistance profile during 2016 and the first semester of 2017, where positive isolations were included in cultures of different samples, in patients 0-15 years of age. 943 results were obtained, with which the analysis of the percentage of resistance, frequency of microorganisms and type of sample was carried out. It was identified that the most frequent pathogens are *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) and *S. aureus*



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

4 de 4

(9%), our study allowed the identification of emerging pathogens such as *Staphylococcus epidermidis* occupying the second place of presentation, with respect to *S. aureus* showed a decrease in resistance in MRSA isolations. In addition to a significant increase in resistance to third-generation cephalosporins in *E. coli* and *K. pneumoniae* that can be explained mainly by the presence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). There was also a tendency to increase the resistance to carbapenems in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in this period. It is concluded, therefore, that strategies should be implemented to guide the prescription of antibiotics.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: William Andrés Pinto Cabelo

Firma: William A. Pinto C.

Nombre Jurado: William Andrés Pinto Cabelo

Firma: William A. Pinto C.

Nombre Jurado:

Firma:

Vigilada mieducación

Nota de aceptación:

5.0 (cinco)

Aprobado con recomendación de ser reconocido como trabajo meritario. La entrega de la guía de tratamiento es equiparable a una publicación en una revista indexada.

William A. Pinto C

Firma del presidente del jurado

William A. Pinto C.

Firma del jurado

Firma del jurado

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA,
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO - NEIVA,
ENERO DE 2016 A JUNIO DE 2017

ANGELA PATRICIA NIÑO PINZON
ROCIO RODRIGUEZ CANAVAL

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2018

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO - NEIVA
ENERO DE 2016 HASTA JUNIO DE 2017

ANGELA PATRICIA NIÑO PINZON
ROCIO RODRIGUEZ CANAVAL

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico
Especialista en Pediatría

Asesora
DORIS MARTHA CECILIA SALGADO
Infectología Pediátrica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2018

Nota de aceptación:

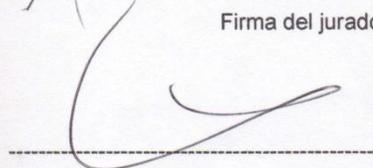
S.D (cinco)
Aprobado con recomendación
de ser reconocido como
trabajo militar. La entrega
de la guía de tratamiento es
equiparable a una publicación
en una revista indexada.

William A. Pinto C

Firma del presidente del jurado

William A. Pinto C.

Firma del jurado



Firma del jurado

DEDICATORIA

A Dios por darnos la oportunidad de vivir y por estar con nosotras en cada paso que damos, por fortalecer nuestro corazón e iluminar nuestra mente y por haber puesto en el camino a aquellas personas que han sido soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A nuestras familias a quienes con su cariño, guía y apoyo incondicional fortalecieron nuestra capacidad para lograr el éxito y cumplir con nuestra meta, quienes a pesar de las vicisitudes de la vida y la poca disponibilidad de tiempo de nuestra parte, siempre estuvieron ahí para ayudarnos a recorrer el camino en esta vida de lucha y superación constante, evitando que desistiéramos en los momentos más difíciles.

Ángela
Rocío

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan sus agradecimientos

A la asesora Doctora. Doris Martha Cecilia Salgado, Infectóloga Pediatra, quien se ha tomado el arduo trabajo de transmitirnos sus diversos conocimientos, especialmente del campo y de los temas que corresponden a nuestra profesión, por su apoyo, su amistad y por ofrecernos sus sabios conocimientos para lograr nuestras metas.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por facilitar los espacios para realizar la investigación.

A todos los participantes mil gracias...

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	18
1. JUSTIFICACIÓN	20
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GENERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4. ANTECEDENTES	25
4.1 RESISTENCIA BACTERIANA EN COLOMBIA	28
5. MARCO TEORICO	31
5.1 MECANISMOS DE ACCION DE ANTIBIOTICOS	32
5.1.1 Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana	32
5.1.2 Inhibidores de la fase citoplasmática	33
5.1.3 Inhibidores de la fase transporte de precursores	33
5.1.4 Inhibidores de la organización estructural del peptidoglicano	34
5.1.5 Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica	34
5.1.6 Inhibidores del inicio de la síntesis proteica	35
5.1.7 Inhibidores de la fase de activación	35
5.1.8 Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma	36
5.1.9 Inhibidores de la elongación	36
5.1.10 Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	36
5.1.11 Antibióticos activos en la membrana citoplasmática	37
5.2 RESISTENCIA BACTERIANA	38
5.3 TIPOS DE RESISTENCIA	39
5.3.1 Natural o intrínseca	39

		Pág.
5.3.2	Adquirida	39
5.3.3	Resistencia relativa o intermedia	40
5.3.4	Resistencia absoluta	40
5.3.5	Seudo resistencia	40
5.4	CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS E INTERVALOS DE ADMINISTRACIÓN	40
5.5	BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA	42
5.6	MECANISMOS DE RESISTENCIA	43
5.6.1	Selección de mutantes resistentes	44
5.6.2	Resistencia por intercambio genético	46
5.6.3	Destrucción del antibiótico	48
5.6.4	Barreras de permeabilidad	49
5.6.5	Entrada disminuida	50
5.6.6	Alteración del mecanismo de transporte del antibiótico	50
5.6.7	Mecanismo de extrusión activa del antibiótico	51
5.6.8	Alteración del sitio blanco	51
5.7	ANTIBIOGRAMAS	52
5.8	PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA	53
6.	METODOLOGÍA	55
6.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	55
6.2	LUGAR	55
6.3	POBLACION Y MUESTRA	55
6.4	TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	55
6.4.1	Criterios de inclusión	56
6.4.2	Criterios de exclusión	56
6.5	FLUJOGRAMA DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS	60
6.6	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	62
6.7	PLAN DE ANÁLISIS	64
7.	CONSIDERACIONES ETICAS	65
8.	RESULTADOS OBTENIDOS	66

		Pág.
8.1	PERFILES DE RESISTENCIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA	70
8.2	PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN SERVICIOS DE CUIDADO CRITICO DE PEDIATRIA	71
8.3	PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN UCI NEONATAL	78
8.4	SERVICIOS NO UCI DE PEDIATRIA	81
9	DISCUSION	88
10.	CONCLUSIONES	93
	BIBLIOGRAFIA	95
	ANEXOS	100

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Síntesis de la pared bacteriana	33
Grafica 2	Proceso de Inhibición de la síntesis proteica	35
Grafica 3	Alteración de la estructura de ácidos nucleicos	37
Grafica 4	Antibióticos activos en membrana citoplasmática	38
Grafica 5	Concentración sérica vs tiempo en MIC	41
Grafica 6	Mecanismo de plásmidos y transposon	42
Grafica 7	Mecanismo de la resistencia a la ciprofloxacina	45
Grafica 8	Bomba de eflujo para resistencia a múltiples fármacos	46
Grafica 9	Mecanismos de resistencia bacteriana	49
Grafica 10	Frecuencia de microorganismos aislados de muestras según la coloración de Gram	66
Grafica 11	Frecuencia por tipo de muestra en el servicio de Pediatría	68
Grafica 12	Frecuencia de microorganismos aislados de muestras UCI Pediátrica según la coloración de Gram	72
Grafica 13	Frecuencia de microorganismos en UCI Pediátrica	72
Grafica 14	Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en UCI Pediátrica	73
Grafica 15	Frecuencia de microorganismos aislados de muestras de UCI Neonatal según la coloración de Gram	78
Grafica 16	Frecuencia de microorganismos en UCI neonatal	78

		Pág.
Grafica 17	Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en servicio UCI Neonatal	79
Grafica 18	Frecuencia de microorganismos aislados de muestras de servicios No UCI según la coloración de Gram	82
Grafica 19	Frecuencia de microorganismos en servicio no UCI de pediatría	82
Grafica 20	Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en servicio NO UCI de pediatría	83

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Fenotipos resultados de mutaciones conducentes a resistencias de antibióticos específicos	52
Tabla 2	Puntos de corte de panel para Gram negativo	57
Tabla 3	Puntos de corte de panel para Gram negativo no fermentadores	58
Tabla 4	Puntos de corte de panel para Gram positivos	59
Tabla 5	Variables utilizadas	62
Tabla 6	Microorganismos aislados en el servicio de Pediatría, 2016-2017	67
Tabla 7	Frecuencia de microorganismos y distribución por tipo de muestra (orina, sangre) en servicio de Pediatría	69
Tabla 8	Frecuencia de microorganismos y distribución por tipo de muestra (secreciones, secreciones respiratorias) en servicio de Pediatría	69
Tabla 9	Perfil de resistencia de gram negativos 2016-2017 en el servicio de pediatría	70
Tabla 10	Perfil de resistencias principales gram positivos 2016-2017 en el servicio de pediatría	71
Tabla 11	Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI pediátrica (sangre y orina)	74
Tabla 12	Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI pediátrica (secreciones y secreciones respiratorias)	74
Tabla 13	Perfil de resistencia bacteriana Gram Negativos UCI pediátrica, 2016 a I-2017	75

		Pág.
Tabla 14	Perfil de resistencia bacteriana Gram Positivo en UCI pediátrica, 2016 a I-2017	77
Tabla 15	Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI Neonatal	79
Tabla 16	Perfil de resistencia bacteriana de Gram Negativo en UCI Neonatal, 2016	80
Tabla 17	Perfil de resistencia bacteriana de Gram Positivas en UCI Neonatal, 2016	81
Tabla 18	Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en los servicios de pediatría No UCI	83
Tabla 19	Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en los servicios de pediatría No UCI (secreciones, secreciones respiratorias)	84
Tabla 20	Perfil de resistencia bacteriana de Gram Negativos en servicios No UCI 2016 a I-2017	85
Tabla 21	Perfil de resistencia bacteriana de Gram Positivo en los servicios de pediatría No UCI 2016 a I-2017	86

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas pediátricas	101

RESUMEN

Los antibióticos son considerados uno de los descubrimientos más importantes de la historia, han aumentado la calidad de vida y disminuido significativamente la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas; concomitantemente con el aumento de la utilización de los antibióticos, también han aparecido distintas formas de resistencia bacteriana, por tal motivo es necesario determinar la resistencia bacteriana en las diferentes áreas de las instituciones de salud, el servicio de pediatría se considera un área crítica debido a las múltiples y complejas patologías tratadas, además de ser una población vulnerable a enfermedades diversas, se ha decidido entonces, desarrollar este estudio descriptivo de cohorte transversal de prevalencia de agentes en aislamientos microbiológicos del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y su perfil de resistencia durante el año 2016 y primer semestre de 2017, donde se incluyeron aislamientos positivos en cultivos de diferentes muestras en pacientes de 0-15 años de edad. Se obtuvieron 943 resultados de cultivos de muestras de pacientes de los servicio de pediatría, con los cuales se realizó el análisis de los porcentajes de resistencia, frecuencia de microorganismos y tipo de muestra.

Se identificó que los patógenos más frecuentes son *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiellapneumoniae* (12%), *Pseudomonaaeruginosa* (11%) y *S. aureus* (9%), nuestro estudio permitió la identificación de patógenos emergentes como *Staphylococcus epidermidis* ocupando el segundo lugar de presentación con el 14% y en las unidades de cuidado intensivo (UCIP; UCIN) el primer lugar con un 30% y 24% respectivamente, con respecto al *S. aureus* se demostró una disminución de la resistencia en aislamientos de SARM provenientes de las unidades de cuidados intensivos y de otras áreas de hospitalización. Además de un aumento significativo de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* del 21.4% en servicios UCI y NO UCI, asimismo, la tendencia al aumento de la resistencia a este grupo de antibióticos en *K. pneumoniae* tanto en servicios No UCI en donde paso del 40 al 54% y en UCI pediátrica del 26 a 68 %, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae*, puede explicarse principalmente por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Se evidenció además una tendencia al ascenso de la resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en este periodo. Se concluye, por lo tanto, que se deben implementar estrategias que permitan guiar la prescripción de antibióticos de acuerdo a los factores de riesgo del paciente, al estado clínico y sensibilidad antimicrobiana para de escalar la terapia (guía de manejo antibiótico) así como implementar un programa de control de infecciones intrahospitalarias.

Palabras claves: Bacteria, Niños, Resistencia a drogas, Epidemiología, Estructura Genética, Infección, β -Lactamasas.

SUMMARY

Antibiotics are considered one of the most important discoveries in history, they have increased the quality of life and significantly decreased the mortality and morbidity of infectious diseases; concomitant with the increase in the use of antibiotics, different forms of bacterial resistance have also appeared, for this reason it is necessary to determine bacterial resistance in different areas of health institutions, the pediatric service is considered a critical area due to the multiple and complex pathologies treated, as well as being a population vulnerable to various diseases. It was decided to develop this descriptive study of a cross-sectional cohort of agents prevalence in microbiological isolates of the pediatric service of the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo and its profile of resistance during 2016 and first semester of 2017, where positive isolations were included in cultures of different samples in patients 0-15 years of age. 943 results were obtained from cultures of patient samples from the pediatric service, with which the analysis of resistance percentages, frequency of microorganisms and type of sample was performed.

It was identified that the most frequent pathogens are *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) and *S. aureus* (9%), our study allowed the identification of emerging pathogens such as *Staphylococcus epidermidis* occupying the second place of presentation with 14% and in the intensive care units (PICU, NICU) the first place with 30% and 24% respectively, with respect to *S. aureus* showed a decrease in resistance in MRSA isolations from intensive care units and other hospitalization areas. In addition to a significant increase in resistance to third-generation cephalosporins in *E. coli* of 21.4% in ICU and non-ICU services, as well as the tendency to increase resistance to this group of antibiotics in *K. pneumoniae* in both ICU and non-ICU where it goes from 40 to 54% and in pediatric ICU from 26 to 68%, resistance to third-generation cephalosporins in *E. coli* and *K. pneumoniae*, can be explained mainly by the presence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL).

There was also a tendency to increase resistance to carbapenems in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in this period. We conclude, therefore, that strategies should be implemented to guide the prescription of antibiotics according to the patient's risk factors, clinical status and antimicrobial sensitivity to de-escalate therapy (antibiotic management guide) as well as implement a program of control of nosocomial infections.

Key words: Bacteria; child; drug resistance; epidemiology; genetic structures; infection; β -lactamases.

INTRODUCCION

Los antibióticos son considerados uno de los descubrimientos más importantes en la salud del ser humano, ya que ha aumentado la calidad de vida y han disminuido significativamente la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas. Gracias a los antibióticos se ha permitido el desarrollo de la medicina moderna, protegiendo a los pacientes que se someten a complicadas cirugías, a pacientes que se encuentran en cuidados críticos o pacientes que poseen infecciones e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (Tibayrenc, 2007).

“El uso de los antibióticos ha aumentado significativamente con el tiempo, hasta llegar a ser los medicamentos más prescritos a nivel mundial” (Quizhpe, 2011, págs. 2-8). Concomitantemente con el aumento de la utilización de los antibióticos, también han aparecido distintas formas de resistencia bacteriana. El someter a las bacterias a una agresión constante, ha dado como consecuencia que estas evolucionen buscando mecanismos de defensa genéticos y bioquímicos. Actualmente, se ha desarrollado resistencia a todo agente antibiótico que existe (Kasper & Harrison's, 2010).

Existen diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la expectativa de vida durante el siglo pasado, donde se encuentra sin duda el control de numerosas enfermedades infecciosas gracias a intervenciones como vacunas y antibióticos, lo cual se ve limitado con el paso del tiempo por el incremento de la resistencia bacteriana día a día, con implicaciones sociales y económicas dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las estancias hospitalarias generadas por el fracaso de los tratamientos con antibióticos (Iañez, 1998).

Los factores más frecuentes que han contribuido a la aparición de la resistencia bacteriana son:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos.
- El uso generalizado de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes inmuno comprometidos y en las unidades de cuidados intensivos.
- La dosificación o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.

- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.
- El uso veterinario de antibióticos de amplio espectro en animales para el consumo humano (Sussman, 2012).

La extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos ha impedido la victoria sobre las bacterias patógenas ya que muchas de estas han ido desarrollando mecanismo de resistencia a diferentes antibióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante resolución WHA51.17 (World Health Organization. World Health Assembly (fifty-first). Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. WHA51.17, 1998, agenda ítem 21.3) de 1999, (salud., 2001) declaró la resistencia bacteriana como problema de Salud Pública y se estableció como propósito el trabajar por la creación de una estrategia global, cuyos objetivos fundamentales, son estimular la prevención y control de infecciones y retardar la emergencia de resistencia bacteriana.

1. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años la resistencia a los antibióticos se ha transformado en un problema clínico, microbiológico, epidemiológico y, en definitiva, de salud pública. Numerosos estudios sugieren que el principal determinante del aumento y la diseminación de la resistencia es el mal uso y abuso de los antibióticos. Cada vez hay menos antibióticos eficaces disponibles y más resistencias bacterianas a ellos. Todo indica que la resistencia a antibióticos es un problema particularmente importante en pediatría, porque en los primeros años de vida se concentra la mayoría de infecciones respiratorias víricas y bacterianas, dado que algunos de los patógenos que causan infecciones pediátricas como son neumococo, H. influenza y S. pyogenes presentan tasas elevadas de resistencia a las más importantes familias de antibióticos como betalactámicos y macrólidos y, además, porque en los cinco primeros años de la vida se produce la mayor exposición a antibióticos de toda la población.

El problema de la prevalencia de la resistencia bacteriana ha llevado a unir esfuerzos en la búsqueda de guías y sistemas de vigilancia epidemiológica para hacer frente a esta situación y establecer lineamientos para la adecuada aplicación y selección de antibióticos.

El uso masivo de antibióticos, ejerce una presión selectiva sobre las bacterias presentes en el organismo, promoviendo el desarrollo de cepas resistentes. Algunos de los patógenos que causan infecciones pediátricas presentan tasas importantes de resistencia a las familias de antibióticos considerados de primera elección. En nuestro medio, resulta especialmente preocupante el progresivo aumento de las tasas de resistencia, es por eso que el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos a los antibióticos es una herramienta fundamental, para el manejo empírico de las infecciones mientras se tiene un resultado de un cultivo.

En los Estados Unidos de América se calcula un gasto anual como consecuencia de la resistencia bacteriana, de aproximadamente 4 billones de dólares. Por otra parte, para poder contener el problema y evitar las consecuencias, el uso prudente de los AAM y el adecuado control en la infecciones intrahospitalarias parecen ser las mejores herramientas de combate contra la diseminación de la resistencia bacteriana. (Kathleen, 2011)

En estudio realizado en la ciudad de Cartagena, 2008-a 2010: Se analizaron 171 pacientes con RAM. La estancia hospitalaria promedio fue 12, 2 días (I.C 95%.

9,7- 14,9 días). Se observa que 37% (64) de los pacientes pertenecen al grupo de gérmenes Gram negativos no fermentadores. De los 171 pacientes incluidos en el estudio se refleja un costo total directo de atención de \$ 1,599,565,025, con un costo promedio por paciente asociado a la RAM de \$9,354,181 (I.C. 95%. \$6,121,917 - \$12,586,445).

Impacto económico de la resistencia a la metilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá, 2014: En los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistente que sobrevivieron, se encontró una diferencia de seis millones de pesos en el valor de la atención del episodio de bacteriemia.

Infecciones intrahospitalarias cuestan 727 mil millones al año, Universidad Nacional, 2011: La técnica que siguió el estudio fue de microcosteo y obtuvo todos los costos asociados a la presencia de la bacteria. No es frecuente que en el sistema de salud colombiano realicen estos análisis, por lo que los resultados encienden las alarmas para generar políticas públicas, siguiendo los protocolos de la Organización Mundial de la Salud para el control de esos agentes", manifestó Liliana Chica iza, doctora en Economía y Gestión de la Salud. Los 13, 15 millones de pesos que las instituciones gastan por paciente incluyen antibióticos, estancia, insumos, etc. En el 2009, el tratamiento de los pacientes infectados costó 727 mil millones de pesos que habrían podido invertirse en prevención, sin que ello implicara pérdidas humanas. (LEMUS, 2011)

En la actualidad no existen estudios previos que describan el perfil de resistencia bacteriana en el servicio de pediatría en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, este trabajo pretende ser un punto de partida para facilitar el uso de antibióticos y disminuir los desenlaces fatales, la resistencia bacteriana con el uso inadecuado de antimicrobianos, la estancia hospitalaria y la morbimortalidad de los pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Cada vez que se ha puesto en uso un nuevo agente antimicrobiano en el ámbito clínico, el laboratorio ha detectado a continuación cepas de microorganismos resistentes al mismo, es decir, cepas que pueden reproducirse en presencia de concentraciones mayores del fármaco de las que se administra a las personas en dosis terapéuticas.

Este tipo de resistencia puede resultar de una característica de toda la especie o presentarse entre cepas de especies que por lo general son sensibles, pero desarrollan resistencia por mutación o transferencia genética. Los genes resistentes codifican varios mecanismos por medio de los cuales los microorganismos pueden resistir los efectos inhibitorios de agentes antimicrobianos específicos. Tales mecanismos también generan resistencia a otros antimicrobianos de la misma clase y, a veces a compuestos de diferentes clases.

Todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar sus poblaciones de microorganismos fármaco resistentes. Es más, con el amplio uso que se da a estos medicamentos, la prevalencia de la resistencia a cada fármaco nuevo ha ido aumentando. Si bien este fenómeno varía de una zona geográfica a otra y también a lo largo del tiempo, lo cierto es que tarde o temprano todo antimicrobiano genera resistencia. (salud., 2001, pág. 20)

Seleccionar el antibiótico apropiado ya no es un proceso simple debido al aumento de la resistencia bacteriana. Por tal motivo es necesario determinar la resistencia bacteriana en las diferentes áreas de las instituciones de salud para formular correctivos dentro del sistema de salud, en comités de infecciones, en la red de laboratorios, en los comités de vigilancia epidemiológica y en los sistemas de educación.

Teniendo en cuenta que el servicio de pediatría es un área crítica debido a las múltiples y complejas patologías tratadas, por ser centro de referencia de departamentos de Huila, Caquetá y Putumayo; los niños son una población vulnerable a patologías diversas y a la fecha no existe un perfil de resistencia antibiótica en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Moncaleano, se ha decidido desarrollar el estudio en esta área con el fin obtenerla caracterización de las diferentes bacterias causantes de las infecciones y su comportamiento frente a los antibióticos y de esta manera contar con una guía para el manejo inicial de

antibióticos en pediatría.

Por los motivos expuestos es indispensable hacer un diagnóstico inicial preciso en el Hospital Universitario Moncaleano sobre

¿Cuál es la prevalencia de la resistencia bacteriana en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva? para aportar la información necesaria para una correcta selección de antibióticos en los tratamientos dados a los pacientes; y así establecer la base para el desarrollo de la guía de manejo de antibióticos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar el perfil de sensibilidad antibiótica de los gérmenes más frecuentes en el servicio de pediatría del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo comprendido entre enero de 2016 hasta junio de 2017 y de acuerdo a este plantear una guía de manejo de antibiótico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las bacterias más frecuentes aisladas en los servicios de pediatría.

Identificar los agentes más frecuentes por tipo de muestra en pediatría.

Establecer la sensibilidad antibiótica de los principales agentes encontrados.

Determinar el perfil de resistencia antibiótica por servicios (Unidades de cuidados intensivos pediátrica y neonatal y hospitalarios) de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Desarrollar guía de manejo antibiótico para pacientes pediátricos hospitalizados en la institución.

4. ANTECEDENTES

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), alrededor de 1,7 millones de pacientes desarrollaron infecciones asociadas a la atención de salud en el año 2002 con una mortalidad cercana al 5%. Entre el 20 a 25% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud ocurren en la UCI. (Klevens, Edwards, Richards, & Gaynes, 2007).

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha estimado que el costo total de la resistencia microbiana a la sociedad estadounidense es casi \$ 5 mil millones de dólares anuales. (America., America)

Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS), gestionados por los Centros Nacionales de Enfermedades Infecciosas, la resistencia a los antimicrobianos entre patógenos nosocomiales continúa aumentando a un ritmo alarmante y ha sido clasificado como un desastre en salud pública tanto por el Instituto de Medicina como por el CDC. (Zahorec, Strakova, Mikula, Malik, & Novak, 2005)

Las bacterias resistentes a los antimicrobianos más comunes que se encuentran en la UCI son *MRSA*, *VRE*, y la *P. aeruginosa* resistente a las quinolonas. (Surveillance, 2004)

Según el estudio de Styers & cols. publicado en 2006, la *MRSA* se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel mundial y es la principal causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud, incluyendo bacteriemia, infección de la herida quirúrgica y la neumonía. Según el mismo estudio la mayor concentración de *MRSA* dentro de los hospitales, está en la UCI y además casi un 60% de las infecciones dadas por estafilococos eran *MRSA*. (Styers, Sheehan, & Hogan, 2006)

El estudio de Lockhart & cols. publicado en 2007, sobre el perfil de resistencia en bacterias gram negativas en UCI de estados Unidos, evidenció que la *P. aeruginosa* es el organismo gram negativo más frecuente en la infección nosocomial y que es la segunda causa principal de neumonía. La rápida aparición de *P. aeruginosa* multi-resistente, que se define como la resistencia a tres o más clases de antimicrobianos, es hoy de creciente preocupación. De 1993 a 2004, la prevalencia de infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos en

las UCI de los Estados Unidos presentó un aumento de 1,7% a 9,3%. (Lockhart, Abramson, Beekman, & Gallagher, 2007)

Según Goossens & cols. en 2005, otros organismos de creciente importancia incluyen las Enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), *Acinetobacters* persistentes a múltiples fármacos, y las infecciones por *C. difícil*. En el estudio MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), la prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE se quintuplicó en Europa del 2,1% al 10,8%, entre 1997 y 2004 mientras que las especies de *Klebsiella* productoras de BLEE aumentaron su prevalencia del 9% al 13,6%. (Goossens & Grabein, 2005)

Gales & cols. en 2001 evidenciaron que las especies de *Acinetobacter* y *Stenotropomonas maltophilia* se han convertido en una causa importante de infecciones en la UCI. Las características que hacen difícil el tratamiento del *Acinetobacter spp* incluyen su capacidad para desarrollar rápidamente resistencia a múltiples antimicrobianos y su resistencia al medio externo que les permite sobrevivir durante largos periodos de tiempo en el entorno hospitalario, facilitando la transmisión de persona a persona. Brotes de *Acinetobacter* multi-resistente se han reportado en todo el mundo y son considerados endémicos en muchas regiones. (Gales, Jones, & Forward, 2001)

Según un estudio del NNIS publicado por Gaynes & cols. En 2005, el *Acinetobacter* fue el único agente patógeno gram-negativo con un aumento constante de su proporción como etiología de la neumonía adquirida en el hospital, infecciones de la piel, tejidos blandos e infección urinaria entre 1986 y 2003. (Weinstein, Gaynes, & Edward, 2005)

Los carbapenémicos se habían considerado los fármacos de elección para las infecciones por resistencia a estos organismos. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes a carbapenémicos y la falta de nuevos antimicrobianos activos contra las bacterias gram-negativas han dado lugar a la reactivación de la colistina para el tratamiento combinado en infecciones graves resistentes múltiples fármacos.

Alberti & cols. en 2002 publicaron en la revista Intensive Care Medicine un estudio de cohorte internacional multicéntrico sobre el perfil de las infecciones en UCI, encontraron que la incidencia de infección en pacientes hospitalizados en UCI fue de alrededor del 21%. El 45% de los pacientes estaban infectados al ingreso, alrededor del 71% tenían infecciones nosocomiales o adquiridas en la UCI, el 28%

cursaron con sepsis, el 24% con sepsis severa y el 30% con choque séptico. La mortalidad osciló alrededor del 28%; si bien, al menos en la publicación, no se reportaron gérmenes específicos, sí se agruparon según su clasificación por tinción con lo cual se pudo observar que las infecciones fueron causadas en primer lugar por gram negativos responsables del 28% de las sepsis, seguido de gram positivos en un 24% y *Candidas pp.* en un 20%. (Alberti, Bruns-Buisson, Burchardi, & Martin, 2002)

Engel & cols. en 2007, establecieron el perfil epidemiológico de la sepsis severa en las unidades de cuidados intensivos en Alemania encontrando que la mortalidad en la sepsis severa era del 48% mientras que en el choque era del 55%. (Engel, Brunkhorts, Bone, & Grond, 2007)

En el estudio BASES del Dr Eliézer Silva & cols. Se determinó la situación epidemiológica de la sepsis en Brasil, documentaron que la mortalidad a los 28 días fue del 21,8% y que las tasas de mortalidad de los pacientes con SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico iban aumentando progresivamente con valores de 24,3%, 34,7%, 47,3% y 52,2% respectivamente. (Silva, Pedro, Sogayar, & Silva, 2004)

Degoricija & cols. en 2006, encontraron que un 48% de los pacientes con clínica de sepsis tenían hemocultivos positivos, de ese global de pacientes con sepsis clínica, la bacteria gram positiva más frecuentemente aislada fue la MSSA en un 9%, seguida por los *staphylococcus* coagulasa negativos. Respecto a los gram negativos, los pacientes tenían aislamientos positivos para *Escherichiacoli* en el 12% de los casos, seguida por *klebsiella* (5.1%) y *pseudomonas* (5.1%). (Degoricija, Sharma, Legac, & Graditier, 2006)

Markogiannakis & cols..2006, en Grecia hallaron como microorganismos más frecuentes: *Acinetobacterbaumannii* (20,3%), *Pseudomonasaeruginosa* (15,7%), *Candida spp, albicans*(13,2%),*Enterococcusfaecalis* (10,4%), *Klebsiella pneumoniae*(9,2%), *Enterococcusfaecium* (7,9%) y *Staphylococcus aureus* (6,7%).

Una alta resistencia a la mayoría de los antibióticos fue identificada. Los agentes antimicrobianos más eficaces para los organismos Gram-positivos fueron:linezolid,teicoplanina y vancomicina. Se presentó una alta resistencia de *S. aureus* (87.5%) y *S. epidermidis* (89.5%) a meticilina, mientras que todos los aislados eran susceptibles a linezolid. Todos los aislamientos de *enterococos* fueron susceptibles al linezolid, mientras que se observó una alta resistencia a la vancomicina (36.9%). La colistina fue el único antibiótico que usado en

monoterapia era particularmente eficaz para las bacterias Gram-negativas con susceptibilidad del (100%). (Markogiannakis, Pachylaki, Samara, & Et al., 2009).

4.1 RESISTENCIA BACTERIANA EN COLOMBIA

En Colombia el estudio del problema de la resistencia a los antimicrobianos por parte de los patógenos bacterianos hospitalarios se inició en la década de los años noventa, pero solamente hasta ésta década se han llevado estudios de forma continua, sin embargo no se cuenta con datos avalados de costos derivados de la problemática de resistencia bacteriana.

El fenómeno de la resistencia a nivel hospitalario depende en una gran proporción de las tasas locales de utilización de antimicrobianos y de las estrategias de control de infección. La mayoría de las redes establecidas en el país se han enfocado a la identificación de marcadores de resistencia hospitalaria, en algunas ocasiones con esfuerzos de control de infecciones, y con menor frecuencia a la medición del uso o consumo de antibióticos a nivel hospitalario. Por ello, en la mayoría de las ocasiones solo hay datos microbiológicos y algunos datos de control de infecciones. Las primeras publicaciones sobre resistencia muestran curiosamente esfuerzos locales (Cortez, Gomez, & Cuervo, 2007), como los del Hospital de Caldas.

En la década del 2000 aparecieron reales redes de vigilancia en las principales ciudades del país. El Grupo para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO) inició la vigilancia en el 2001, inicialmente lo conformaban 8 hospitales de tercer nivel, para el año 2006 hacían parte de la red más de 25 instituciones hospitalarias de segundo y tercer nivel, e incluso hospitales de fuera de Bogotá. Actualmente cuenta con más de 30 instituciones de varias regiones del país. El sistema de vigilancia se hace a través de la base de datos WHONET, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con recolección de los resultados obtenidos de los laboratorios participantes a través de métodos automatizados y manuales. Se implementó un control de calidad a través del Instituto Nacional de Salud (INS), inicialmente. La sede se encuentra en la Universidad Nacional de Colombia y opera con apoyo de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y varias universidades de Bogotá. Desde el 2004, asesora al Comité de Vigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, la cual incorporó la misma metodología para hacer la vigilancia a nivel de todos los prestadores en el Distrito Capital. (social, 2007)

El grupo del Centro de Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) tiene sede en Cali e inició los proyectos de investigación en esta área en el 2001. El número de hospitales participantes supera la decena y se encuentran en Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla y Pereira. El sistema de vigilancia también se hace a través de WHONET y ha desarrollado proyectos específicos en bacilos Gram negativos mediante la identificación de mecanismos moleculares de resistencia. La Unidad de Genética Molecular de Bacterias de la Universidad del Bosque, se ha centrado en la identificación de resistencia entre los cocos Gram positivos. Ha desarrollado varios proyectos multicéntricos en Bogotá y hospitales fuera de esta ciudad. Su campo de investigación está centrado en los mecanismos moleculares de resistencia en este grupo de microorganismos. El Consorcio Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales (CICIN) es un estudio multicéntrico de varias Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en Bogotá que aportaron datos siguiendo una metodología establecida para vigilancia. Este consorcio recogió datos a partir del 2002. El grupo GERMEN, con sede en Medellín, es un grupo interinstitucional que congrega 13 instituciones de salud del área del Valle de Aburrá, se dispone de información en su página web. (social, 2007)

Camargo & cols. En 2008 realizaron en un hospital de Barranquilla un seguimiento de cuatro años a la resistencia bacteriana y a la prescripción de antibióticos de vigilancia. En dicho estudio se evidenció que los tratamientos empíricos tenían una prevalencia de prescripción de Antibióticos de Control Institucional (ACI) de hasta 14% al inicio de las medidas de control de antibióticos para 2004, mostrando a través del tiempo una disminución significativa hasta valores de 7,3% en el 2007. Los tratamientos dirigidos con ACI también presentaron porcentajes altos de uso de 21,3% al inicio, mostrando en el tiempo una disminución a 3,6% en 2007. (39) En este estudio también se caracterizaron los perfiles de resistencia para esa institución, en donde para *P. aeruginosa* la resistencia en UCI en 2004 fue de 22% a carbapenem, disminuyendo a 7% en 2007. Para *A. baumannii* la resistencia a carbapenem 2004 fue de 72%, disminuyendo a 26% para 2007. En *K. pneumoniae* la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) era de 38%, al corte de 2007 bajó a 16%. Para *E. coli* la resistencia a cefalosporinas de tercera generación era de 7%, en 2007 fue de 5% (ceftriaxona). (Camargo, 2006).

En 2014, con un estudio sobre el perfil de resistencia en UCI en la ciudad de Cali encontró que el 65% de los aislamientos son *enterobacteriaceae* mientras que el 11,4% corresponden a *Staphylococcus* spp. Según este estudio la *Escherichia coli* presenta hasta un 17% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, mientras que la *Klebsiella pneumoniae* tiene resistencia a carbapenémicos hasta en 2,7%, mientras que las *Pseudomonas aeruginosa*

presentan un perfil MDR de hasta del 21%. (Martinez Buitrago, Hernandez, Pallares , & Pacheco, 2014)

Mateus & cols. en 2014 en Bucaramanga encontraron como los microorganismos más frecuentes en UCI fueron: *Klebsiellapneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcusepidermidis*. Los mayores porcentajes de resistencia entre gramnegativos, fueron: a Ampicilina (77,8%), Cefradina (63,6%), Clindamicina (100%) y Ampicilina/ Sulbactam (72,6%), mientras que entre los microorganismos gram positivos, fueron a Penicilina (100%), Oxacilina (94,7%), Ceftazidima (85,7%) y Cefuroxime (85,7%). Así que los datos del mencionado estudio coinciden con lo reportado en otros a nivel nacional e internacional. (Mateus, Lenin, & Gonzalez, 2014)

Una búsqueda a través del portal Pub Med de la biblioteca del Congreso de los Estados Unidos, utilizando las palabras “Colombia” y “antibiotic resistance” realizada el 31 de octubre de 2016 da 109 resultados. De éstos, 29 corresponden a estudios de vigilancia de la resistencia o reportes de brotes en el país. 13 Sin embargo, buena parte de la información ha sido publicada parcialmente en eventos de investigación, preferencialmente los Encuentros de Investigación de la ACIN. (social, 2007)

En la ciudad de Neiva fue realizado un estudio de perfil de resistencia bacteriana en infecciones de pacientes de la UCI del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, en el 2003 y 2004 , encontrando los siguientes microorganismo más frecuentes *Pseudomona aeruginosa*, seguido de *Klebsiellapneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*.(Bermudez, 2005)

En una UCI de clínica Medilaser en la ciudad de Neiva en 2008, se determinó que los microorganismos más Prevalente fueron *Klebsiella pneumoniae S.pneumoniae* 36%, seguido de *Pseudomona aeruginosa* 21%.No se encontró diferencias entre la efectividad de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación por lo que no se recomendó la utilización de cefalosporinas de cuarta generación debido a la producción de Betalactamasas. (Amaya Donoso, 2009)

5. MARCO TEORICO

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por un ser vivo o derivados sintéticos. Según su capacidad de acción puede ser bactericidas cuando causan la muerte del agente infeccioso, o bacteriostáticos cuando inhiben su crecimiento, pudiendo ser un mismo agente bactericida y bacteriostático según su concentración y mecanismo de acción (M, 2007). Para controlar la mayoría de infecciones basta con el efecto bacteriostático del antibiótico. La efectividad clínica de los antibióticos depende de su actividad sobre los agentes infecciosos y la ausencia o escasa toxicidad frente a las células del cuerpo humano. El objetivo es minimizar la toxicidad sobre las células eucariotas humanas y maximizar la acción terapéutica contra los agentes infecciosos, con medicamentos que ejerzan su acción exclusivamente sobre ellos.

Las diferencias entre las células bacterianas y las eucariotas son:

- La existencia en las primeras, de un único cromosoma que no está rodeado por membrana nuclear y se halla en contacto directo con el citoplasma.
- La presencia de ribosomas del tipo 70 S.
- La presencia de una pared celular con peptidoglicanos, estructura que le da forma y rigidez a la bacteria.

Las bacterias Gram negativas poseen mayor resistencia que las Gram positivas por presentar una membrana celular externa que contiene lipopolisacáridos, rodeando a la capa de peptidoglicanos y proporciona un papel de defensa frente a determinados antibióticos (M, 2007) (Schaechter. M, 2009).

El conocimiento del mecanismo de acción de los antibióticos ayuda a predecir la actividad antibacteriana, la posibilidad de sinergia y los efectos adversos de los mismos (Kasper & Harrison's, 2010). Los antibióticos actúan inhibiendo diversos procesos metabólicos que son necesarios para la supervivencia de las bacterias.

Desde el punto de vista molecular, los antibióticos ejercen su acción:

- Inhibiendo la síntesis de la pared celular.

- Inhibiendo la síntesis de proteínas.
- Alterando el metabolismo bacteriano o la permeabilidad de la membrana celular (Tibayrenc, 2007).

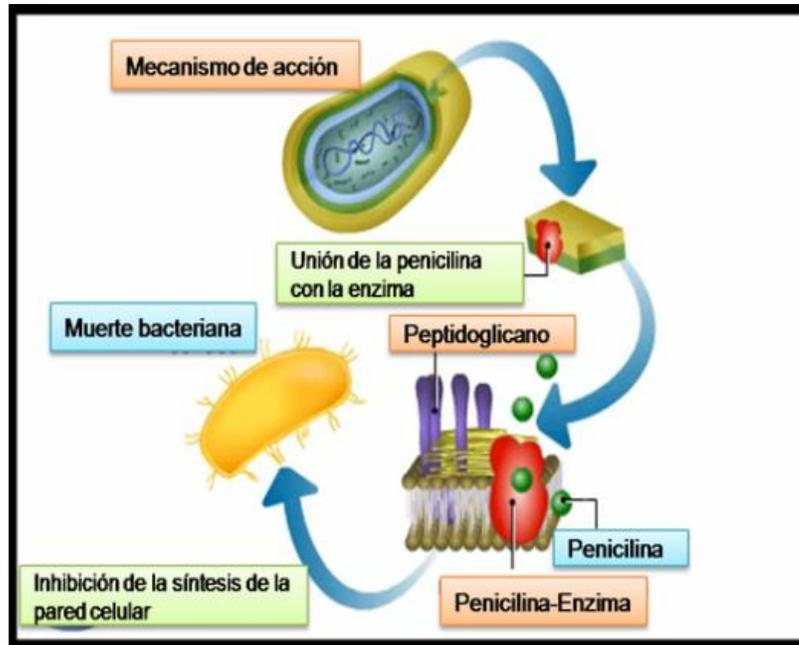
Hay otros antimicrobianos cuya función es proteger otros compuestos de las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de betalactamasas. En general, son bactericidas los agentes que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplasmática o interfiriendo con algunos efectos metabólicos del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los amino glucósidos (M, 2007) (Kasper & Harrison's, 2010).

5.1 MECANISMOS DE ACCION DE ANTIBIOTICOS

5.1.1 Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana. La pared celular es una estructura fundamental para mantener la integridad bacteriana. Soporta la gran presión osmótica interna, le confiere rigidez y protección contra el elevado gradiente de osmolaridad que existe entre el medio y el citoplasma bacteriano. Para que los antibióticos ejerzan su acción sobre esta estructura es necesario que se presenten las siguientes condiciones: las bacterias deben encontrarse en crecimiento activo y el medio donde se encuentren debe ser isotónico o hipotónico.

Los antibióticos actúan en cualquiera de las etapas de la síntesis de la pared bacteriana: la etapa citoplasmática donde se sintetiza los precursores del peptidoglicano; la etapa de transporte a través de la membrana citoplasmática, y la organización final de la estructura (Gráfica 1) (Kasper & Harrison's, 2010).

Grafica 1. Síntesis de la pared bacteriana.



Fuente: Tibayrenc M, Editor. Encyclopedia of infectious disease. 1a ed. New Jersey: Wiley; 2007.

Los antibióticos β -lactámicos son bacteriolíticos, y actúan inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La barrera de peptidoglicanos es importante para la integridad estructural de la pared celular, especialmente para los microorganismos Gram positivos (Tibayrenc, 2007).

5.1.2 Inhibidores de la fase citoplasmática. Los precursores de los peptidoglucanos que se sintetizan en el interior del citoplasma bacteriano son el ácido N-acetilmurámico, N-acetilglucosamina, uridintrifosfato. La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro que ejerce su acción sobre bacilos Gram positivos, Gram negativos y algunos *estafilococos*. Actúa en la etapa citoplasmática inhibiendo la piruviltransferasa debido a que es un análogo estructural del fosfoenolpiruvato (Gráfica 1) (Schaechter. M, 2009).

5.1.3 Inhibidores de la fase transporte de precursores. Los precursores se movilizan a través de la membrana citoplasmática mediante un transportador lipídico, el fosfolípido undecaprenilfosfato. Bacitracina es un antibiótico activo contra cocos Gram positivos que se une al transportador y bloquea su acción,

impidiendo que se utilice nuevamente (Gráfica 1) (Schaechter. M, 2009).

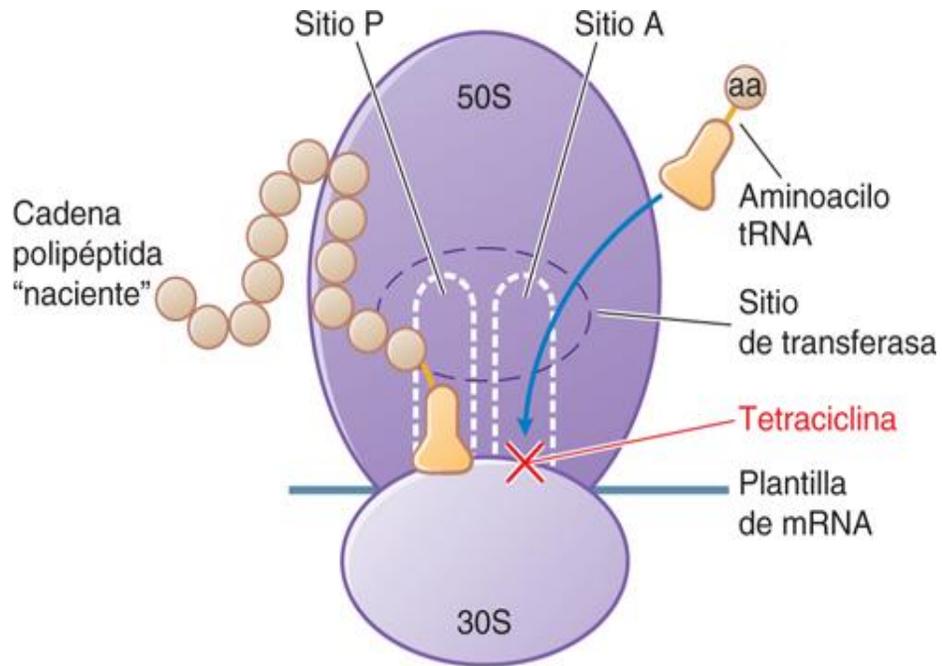
5.1.4 Inhibidores de la organización estructural del peptidoglicano. En esta etapa, las distintas proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) ensamblan a los peptidoglicanos en la membrana bacteriana. Los betalactámicos y glucopéptidos actúan en este momento.

En el grupo de los betalactámicos se encuentran los antibióticos usados con mayor frecuencia, las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos. Su nombre se debe al anillo B-lactámico que se encuentra en la estructura de todos ellos. Son agentes bactericidas que alteran la parte final de la síntesis de los peptidoglucanos bloqueando las PBP. La unión del núcleo B lactámico a las PBPs de manera irreversible, evita la transpeptidación de la formación de la barrera de peptidoglicanos, al mismo tiempo que se activan enzimas autolíticas de la pared bacteriana (Calvo J, 2009).

Los glucopéptidos (vancomicina) bloquean la transferencia de disacáridos glucopéptidos, un paso previo al de los betalactámicos, al unirse al transportador lipídico de membrana citoplasmática y logrando evitar la elongación de los peptidoglicanos. Son moléculas de gran tamaño incapaces de atravesar las paredes de las bacterias Gram negativas, por lo que solo actúan en Gram positivas (Calvo J, 2009).

5.1.5 Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica. Varios antibióticos que afectan esta fase, actúan sobre los ribosomas bacterianos, sin afectar a los ribosomas eucariotes debido a la diferencia estructural de ambos. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S) con distintos ARN ribosómicos y diversas proteínas llamadas S, todos estos pueden ser lugares de unión de los antibióticos, sin embargo, la mayoría se unen a distintas bases nitrogenadas del ARN ribosómico (ARNr) que forma parte del centro de formación de enlaces peptídicos, o de la región del túnel de entrada y salida de los péptidos recién formados (Gráfica 2) (Calvo J, 2009) (Kasper & Harrison's, 2010).

Grafica 2. Proceso de Inhibición de la síntesis proteica.



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

5.1.6 Inhibidores del inicio de la síntesis proteica. Los amino glucósidos y las oxazolidinonas actúan en esta fase donde el RNAm y RNAt se juntan en la unidad 30s y 50s para formar un complejo de iniciación de la síntesis de proteínas.

Los aminoglucósidos provienen de los actinomicetos del suelo, o se sintetizan de ellos y poseen un anillo aminociclitol al que se integran distintos azúcares. Se unen de manera irreversible a un receptor de la subunidad 30s de los ribosomas bacterianos. Esta unión bloquea la actividad del complejo de iniciación con lo que se detiene la síntesis proteica, e incorpora aminoácidos distintos a los codificados por lo que se sintetizan proteínas anormales. Los aminoglucósidos poseen un importante efecto bactericida dependiendo de su concentración, que es persistente aunque luego disminuya su concentración (Calvo J, 2009).

5.1.7 Inhibidores de la fase de activación. Para la formación normal de proteínas los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica por moléculas de ARN de transferencia. Para ello, cada aminoácido se une a su ARNt específico mediante la enzima aminoacil ARNt sintetasa. La mupirocina inhibe

competitivamente a esta enzima con lo cual no puede incorporarse al aminoácido isoleucina al péptido en formación con lo que la síntesis de proteína se interrumpe (Calvo J, 2009).

5.1.8 Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma. Al iniciarse la síntesis proteica el proceso se mantiene con la incorporación de nuevos aminoácidos al locus A, donde se reconocen los codones del ARNm. Esta fase es bloqueada por los antibióticos tetraciclinas y glicilciclinas.

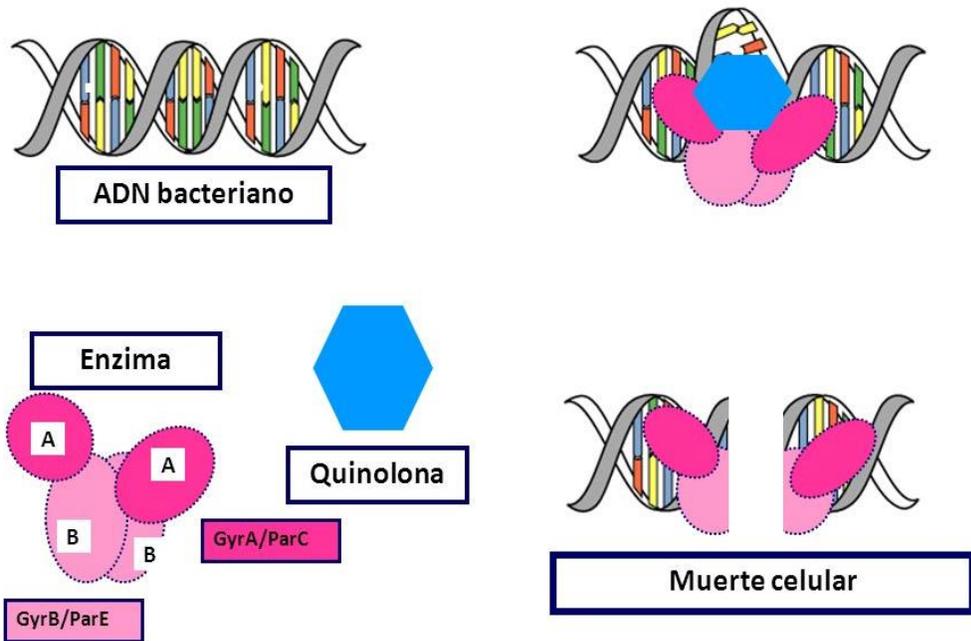
Las tetraciclinas pueden ser moléculas naturales o semisintéticas que penetran al citoplasma bacteriano y se unen de forma reversible a la unidad ribosomal 30s, bloqueando el ingreso de los complejos aminoacil-ARNt. En las células humanas pueden unirse a la subunidad 80s y causar el mismo efecto, sin embargo no existe el transporte adecuado para su ingreso a la célula. Son antibióticos de amplio espectro con actividad para bacterias Gram positivas y Gram negativas, micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y algunos protozoos (Calvo J, 2009) (Kasper & Harrison's, 2010).

5.1.9 Inhibidores de la elongación. Una vez que el ARNt y el aminoácido que transporta se unen al locus A, la peptidiltransferasa situada en la subunidad 50s, genera la unión entre el nuevo aminoácido y la cadena peptídica en formación, lo que se conoce como transpeptidación. Los anfenicoles, los macrólidos, las lincosamidas bloquean esta fase (Calvo J, 2009).

5.1.10 Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos. Existen diferentes fases durante la división celular para replicar la información genética del ADN y transmitirla a la descendencia. En este proceso actúan diferentes enzimas y sustratos que son el objetivo de algunos antibióticos. Los nitroimidazoles y nitrofuranos actúan directamente sobre el ADN dañándolo, las rifamicinas y quinolonas actúan sobre enzimas que participan en procesos de replicación y transcripción. Estos antibióticos poseen cierto efecto tóxico sobre las células humanas.

Las rifamicinas se ligan a la subunidad beta del ARN polimerasa ADN dependiente e inhiben la síntesis del ARN ribosómico y mensajero. Todos los derivados comparten el mismo mecanismo de acción por lo que la resistencia suele ser cruzada (Tibayrenc, 2007) (Calvo J, 2009). Grafica 3.

Grafica 3. Alteración de la estructura de ácidos nucleicos.



Fuente: Cátedra de microbiología general, FACEA 2011.

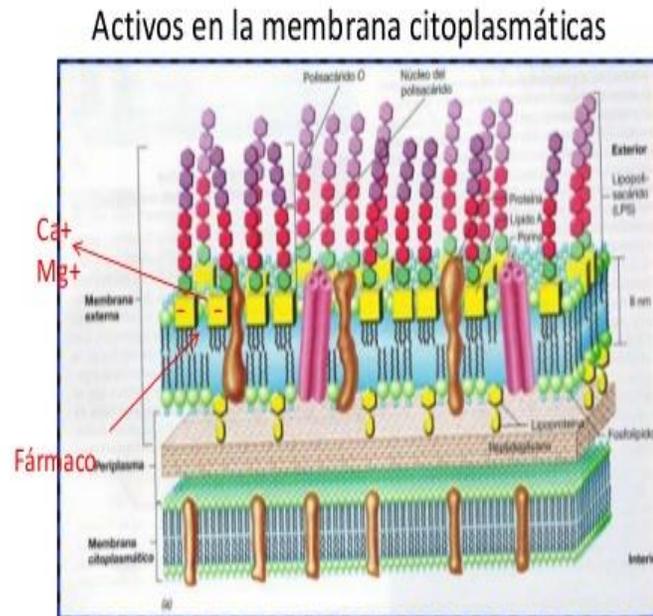
Las quinolonas ejercen su acción bloqueando a las topoisomerasas tipo 2 y 4, enzimas encargadas del súper enrollamiento, des enrollamiento, corte, unión y separación del ADN impiden la división y reparación del ADN, lo que conlleva a la degradación del genoma. (Calvo J, 2009)

5.1.11 Antibióticos activos en la membrana citoplasmática. Los antibióticos que actúan a este nivel son bactericidas y tiene un efecto tóxico sobre las células humanas. Alteran la permeabilidad de la membrana, lo que permite la salida de iones potasio y macromoléculas como los ácidos nucleicos, causando un efecto lítico. A este grupo pertenecen las polimixinas, los lipopéptidos y los antibióticos poliénicos. Este mecanismo de acción es distinto al de otros antibióticos por lo que no existe resistencia cruzada. El interés por estos ha aumentado debido a que pueden llegar a ser la única opción terapéutica contra algunas bacterias multirresistentes (Tibayrenc, 2007).

Las polimixinas se comportan como detergentes catiónicos. Tienen una parte hidrofílica con alta carga positiva, que por atracción electrostática se unen a la superficie de membrana cuya carga es negativa, desorganizan los fosfolípidos de

las membranas por lo que aumenta su permeabilidad y permite el paso de metabolitos esenciales resultando en la muerte bacteriana Grafica 4. Las bacterias más susceptibles son las Gram negativas por contener en su membrana una cantidad mayor de fosfolípidos (Kasper & Harrison's, 2010).

Grafica 4. Antibióticos activos en membrana citoplasmática.



Fuente: Antimicrobianos, Antivirales, Mc Graw Hill, México 2005, pag 95.

La daptomicina es un lipopéptido aniónico activo contra bacterias Gram positivas, actúa en la membrana citoplasmática produciendo una rápida despolarización con alteración del potencial eléctrico y salida de iones potasio fuera de la célula. En su espectro de acción se incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y glucopéptidos, y *Enterococcus* resistentes a vancomicina. (Tibayrenc, 2007)

5.2 RESISTENCIA BACTERIANA

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos.

Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico.

Llamamos cepas insensibles a aquellas cuyo fenotipo silvestre le permite “resistir” de modo natural a un determinado antibiótico. La base de esta insensibilidad suele ser alguna estructura de la bacteria que actúa como barrera (como por ejemplo, la membrana externa de Gram negativas, que dificulta el paso de muchos agentes antibacterianos).(Calvo J, 2009)

Llamamos cepa resistente a una variante surgida por cambios genéticos a partir de un fenotipo silvestre originalmente sensible.

5.3 TIPOS DE RESISTENCIA

5.3.1 Natural o intrínseca. Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá.

En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico.

5.3.2 Adquirida. Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles.

La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias.

En el primer caso, la resistencia se trasmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético movable como integrones y transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.(INDIRA BRICEÑO & SUAREZ, 2006)

5.3.3 Resistencia relativa o intermedia. Es otro caso de resistencia bacteriana. Ocurre un aumento gradual de la MIC, a través del tiempo, para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y titulares adecuados. La susceptibilidad y resistencia del germen es en este caso dependiente de la concentración.

5.3.4 Resistencia absoluta. Sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Como por ejemplo la *Pseudomona spp* Resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.

5.3.5 Seudo resistencia. Ocurre una resistencia in Vitro pero una gran efectividad in vivo. Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es amplia, lo cual ocurre con relaciones MBC/MIC mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo.(Iañez, 1998)

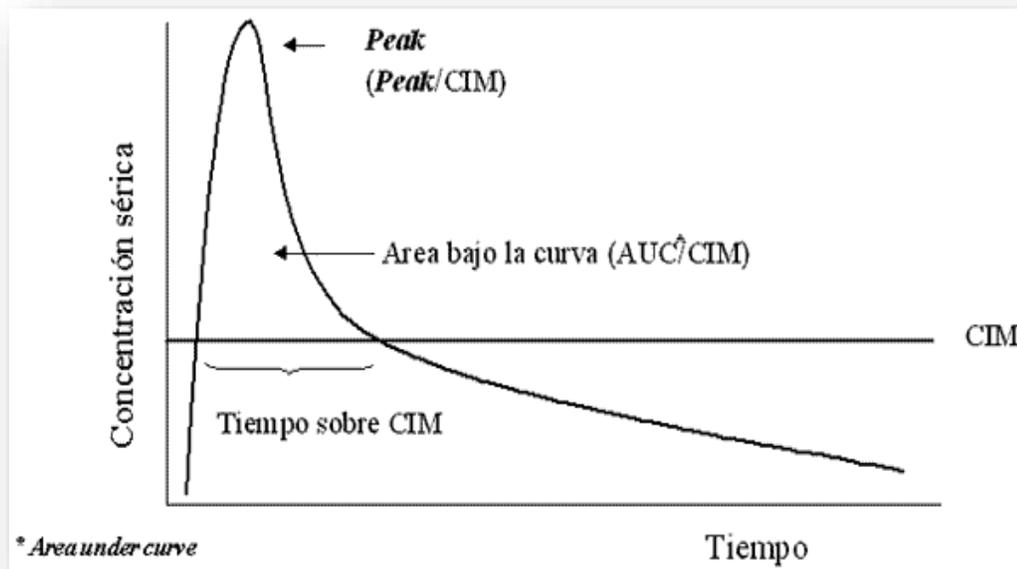
5.4 CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS E INTERVALOS DE ADMINISTRACIÓN

La administración de un fármaco genera una curva de concentración que alcanza una concentración máxima (pico) y una duración en el tiempo de concentraciones detectables. Ambas variables determinan un área bajo la curva (AUC) Grafico 5.

Las bacterias sensibles se caracterizan por inhibir su crecimiento a una determinada concentración del antimicrobiano (concentración inhibitoria mínima - CIM) y son destruidas por una concentración del antibimicrobiano denominada concentración bactericida mínima (CBM).

Las bacterias resistentes no inhiben su crecimiento frente al antimicrobiano o exhiben CIM mayores a las concentraciones que el antibacteriano puede alcanzar en el organismo. Las bacterias tolerantes exhiben CIM alcanzables pero tiene una fuerte disociación CIM/CBM por lo que el antimicrobiano sólo ejerce acción bacteriostática pero no bactericida. (Kasper & Harrison's, 2010):

Grafica 5. Concentración sérica vs tiempo en MIC.



Fuente: Revista. chilena. infectologia. Vol.20 supl.1 Santiago 2003.

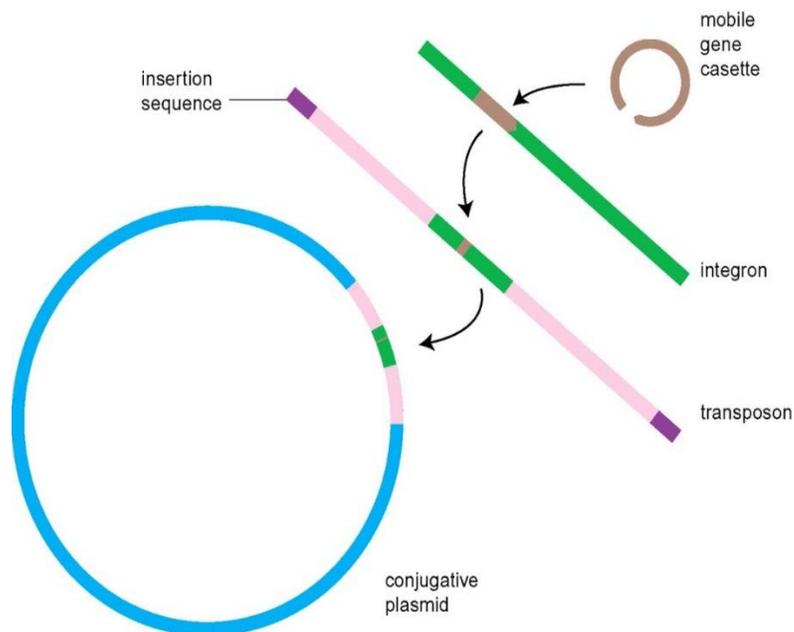
El perfil concentración - tiempo es responsable de la potencia y toxicidad del antimicrobiano. Para que ejerza una adecuada acción antibacteriana el fármaco debe alcanzar concentraciones plasmáticas en general 4 veces superiores a la CIM, para superar la CBM y en consideración a que las concentraciones tisulares son menores a las plasmáticas. Bernard describe una concentración del antibacteriano denominada concentración de prevención de mutaciones (CPM). Las concentraciones del antimicrobiano entre la CIM y la CPM constituyen la ventana de selección de mutaciones de resistencia y aumentan el *pool* genético de resistencia de la Unidad.

5.5 BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extra cromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en micro evolutivos y macro evolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos pareados, mientras las macro evolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad. (Calvo J, 2009) Grafica 6.

Grafica 6. Mecanismo de plásmidos y transposon.



Fuente: Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia Bacteriana, 2013 4(3):186-191pp.

Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia.

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).(Calvo J, 2009)

Una cepa bacteriana puede volverse resistente a un antibiótico por dos tipos principales de mecanismos: mutación en un gen cromosómico; introducción de un plásmido R de resistencia.

Este segundo mecanismo supone el problema más serio, ya que está muy extendido, puede conferir resistencia a varios antibióticos a la vez; a diferencia del mecanismo mutacional, no suele suponer una desventaja adaptativa (no disminuye la tasa de crecimiento de la bacteria ni le hace perder sus propiedades de virulencia).

5.6 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para resistir la acción de los antibióticos. El primero de ellos es por la posición de un sistema de expulsión activa del antimicrobiano, una especie de bomba expulsora que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos, con la que puede eliminar además muchos de estos agentes antibacterianos

El segundo, se realiza mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas).

La producción de enzimas inactivantes de los antibióticos constituye el tercer mecanismo. De esta forma son inhibidos los aminos glucósidos, el cloranfenicol por la acetil transferasa, y el caso más típico, el de la beta lactamasas, para el grupo del beta lactámicos. En años recientes la aparición de beta lactamasas de

amplio espectro que incluyen a las antibetalactamasas (Ácido Clavulánico, Sulbactam y Tazobactam), dificulta el uso de estos antibióticos.

Por último, algunos antibióticos ejercen su acción contra las bacterias uniéndose a una proteína esencial para la supervivencia de estas. La resistencia bacteriana se produce cuando el germen modifica la proteína diana, y cambia su función o produce enzimas distintas. (Kasper & Harrison's, 2010)

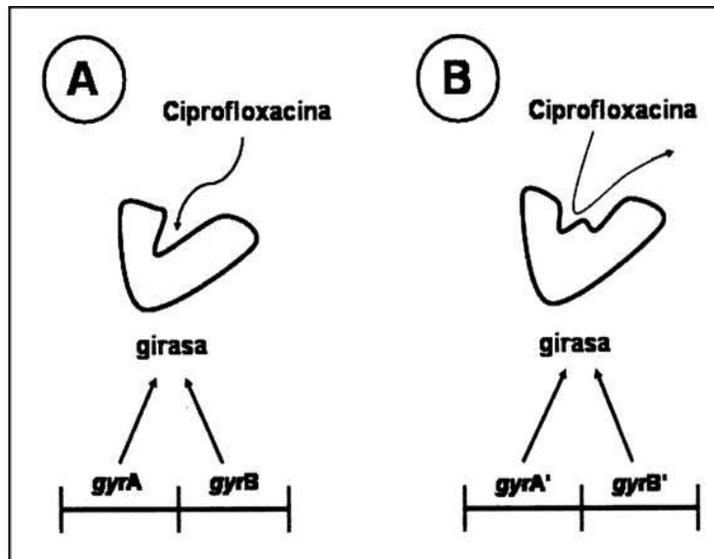
5.6.1 Selección de mutantes resistentes. Las mutaciones, que se definen como cualquier cambio en la secuencia del ADN (Schaechter. M, 2009), proporcionan el único mecanismo genético conocido para la producción de nuevas actividades y funciones genéticas en el mundo biológico. A la luz de esto, solo las mutaciones tienen el potencial de proporcionar un mecanismo para la evolución que explique el origen de la resistencia a los antibióticos. Así, solo aquella resistencia que resulte de una mutación constituye un ejemplo potencial de evolución.

Las mutaciones génicas se dice que son espontáneas cuando ocurren sin intervención de procedimientos mutagénicos experimentales. Las mutaciones bacterianas espontáneas son aleatorias, y afectan a un gen cualquiera con frecuencias dentro del rango de 10^{-5} a 10^{-10} por célula y división.

Esta es precisamente la base genética del surgimiento de ciertas cepas patógenas resistentes a antibióticos: el fármaco inhibe o mata las bacterias silvestres sensibles, pero no afecta a los pocos individuos que por mutación espontánea hayan adquirido un alelo resistente; estos individuos se multiplican, de modo que al final son los más prevalentes.

La resistencia espontánea a las Fluoroquinolonas (como la Ciprofloxacina o la Norfloxacina) es también una mutación frecuente en algunas bacterias. La diana primaria del antibiótico es el enzima ADN-girasa, que está formado por dos proteínas codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, (M, 2007) Grafica 7.

Grafica 7. Mecanismo de la resistencia a la ciprofloxacina.

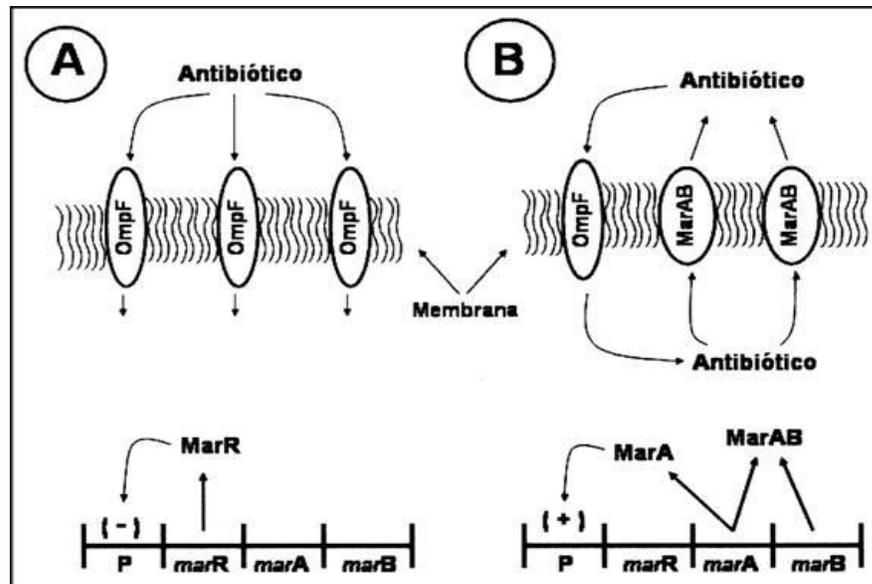


Fuente: Creation Research Society Quarterly, Vol. 41(4)318-326. Marzo de 2005.

Una diversidad de bacterias, incluyendo la *Escherichia coli*, construyen una bomba de eflujo de resistencia múltiple a los antibióticos (MAR) que proporciona a la bacteria una resistencia a múltiples tipos de antibióticos, incluyendo la Eritromicina, la Tetraciclina, la Ampicilina y el Ácido Nalidíxico. Esta bomba expulsa el antibiótico del citoplasma de la célula, lo que ayuda a mantener los niveles intracelulares por debajo de una concentración letal. La bomba para MAR está compuesta de las proteínas MarA y MarB, la síntesis de las cuales resulta inhibida por la proteína reguladora, (Grafica 8).

La proteína MarA actúa también como un regulador positivo estimulando una mayor producción de las proteínas MarA y MarB (Grafico 8). Además, la proteína MarA inhibe indirectamente la producción de la porina, OmpF, un canal en la membrana que permite la entrada de algunos antibióticos en la célula (M, 2007).

Grafica 8. Bomba de eflujo para resistencia a múltiples fármacos.



Fuente: Creation Research Society Quarterly, Vol. 41(4)318-326. Marzo de 2005.

(A) Bacteria sensible a antibióticos. Los antibióticos entran en la célula a través de diversos portales, incluyendo la porina OmpF. La expresión del gen *marP* produce la proteína reguladora, MarR. Esta proteína se une al promotor (rotulado como P) del operón de resistencia múltiple a los fármacos, inhibiendo la expresión de los genes *marA* y *marB*. (B) Bacteria resistente a los antibióticos. Una mutación de *marR* que reduce la actividad de MarR hace posible que el promotor funcione constitutivamente. Ahora se expresan *marA* y *marB*. Estas dos proteínas forman una bomba de eflujo, que transporta las moléculas de antibiótico fuera del citoplasma de la célula. MarM también se une al promotor (rotulado como P) y aumenta la velocidad de transcripción del operón, lo que aumenta la producción tanto de MarA como de MarB.

5.6.2 Resistencia por intercambio genético. Actualmente las cepas con resistencias múltiples codificadas por plásmidos son muy abundantes en todo el mundo, lo que complica (y a veces desaconseja) la quimioterapia.

Existen plásmidos R de distintos grupos de incompatibilidad (Son abundantes en *Pseudomonas* y en *Enterobacterias*, desde donde pueden ser transferidos a una amplia gama de bacterias Gram-negativas (plásmidos promiscuos). Daremos

detalles de cómo están organizados y cómo se transmiten por conjugación los plásmidos R.

Aparte de los plásmidos R conjugativos existen otros no conjugativos, que sin embargo pueden ser transferidos entre distintas bacterias por otros medios:

- Ventajas adaptativas de los plásmidos R. Los plásmidos R han evolucionado en respuesta a presiones selectivas ambientales (antibióticos usados por los humanos o inhibidores presentes en los medios naturales de las bacterias).
- Son capaces de conferir varias resistencias simultáneamente a las bacterias que los adquieran.
- Tienen capacidad de diseminarse epidémicamente de modo "horizontal" (es decir, entre células distintas de la misma especie o -en el caso de los promiscuos- distintas especies).
- Están constituidos por "módulos" móviles (transposones: de modo que tienen flexibilidad para adquirir nuevos módulos a partir de otras especies).

Otro ejemplo de esta facultad de diseminación y evolución lo tenemos en que desde que los hospitales hacen uso frecuente de detergentes catiónicos como desinfectantes, ha crecido la proporción de cepas de *Staphylococcus* resistentes a dichos agentes (Calvo J, 2009).

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

5.6.3 Destrucción del antibiótico. Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

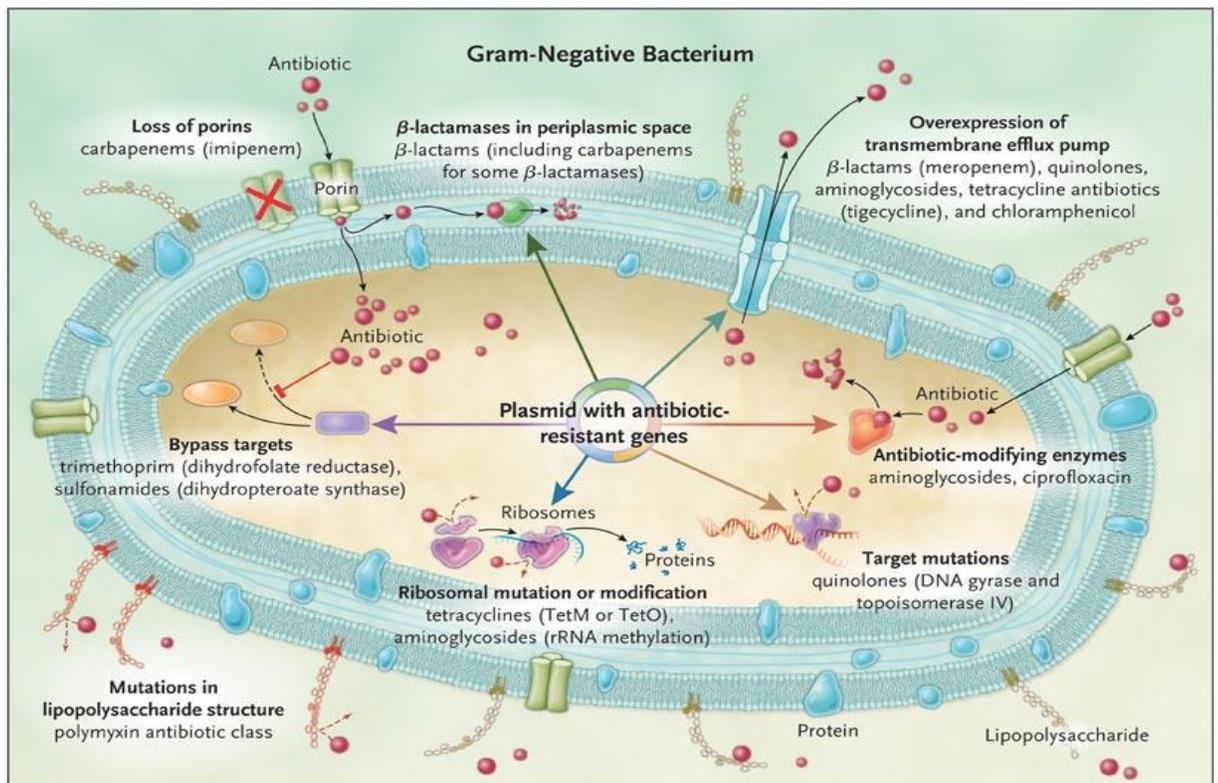
- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpeni-cilinas y cefaloridina.
- Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, *enterobacterias* (TEM-1, SMV-1) éstas últimas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) de alta importancia pues codifican la B-lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.
- Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.
- Betalactamasas de espectro extendido.
- Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.
- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalac-támicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
- Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos (Kasper & Harrison’s, 2010).

5.6.4 Barreras de permeabilidad. Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria.
- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula. (Kasper & Harrison’s, 2010)

Grafica 9. Mecanismos de resistencia bacteriana.



Fuente: Kasper D., Fauci A. Harrison’s Infectious Diseases. 17th ed. New York: McGrawHill Medical; 2010

5.6.5 Entrada disminuida.

- Permeabilidad de la membrana externa: claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.
- Permeabilidad de la membrana interna: otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.
- Porinas: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria.

De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.

- El flujo activo: es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias.

5.6.6 Alteración del mecanismo de transporte del antibiótico. Cuando el antibiótico accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte específico, una mutación que afecte a dicho sistema de transporte supondrá una mayor resistencia al antibiótico. Por ejemplo, en *E. coli* la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte de la valina o la glicocola. Determinados mutantes incapaces de transportar estos aminoácidos son resistentes a la cicloserina.

Reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a Tetraciclinas, Fluoroquinolonas, Cloramfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario (M, 2007) (Kasper & Harrison's, 2010).

5.6.7 Mecanismo de extrusión activa del antibiótico. El ejemplo más típico estriba en la resistencia a las tetraciclinas desarrollada por muchas bacterias, el efecto inhibitorio de las tetraciclinas depende de la acumulación activa de este tipo de antibióticos por parte de las bacterias. Pues bien, ciertos plásmidos R poseen transposones (como el Tn10 o el Tn1721) que codifican un sistema para "bombear" tetraciclina desde el interior bacteriano hacia el exterior, en contra del gradiente de concentración. Igualmente se conocen resistencias a sulfamidas dependientes de un mecanismo específico de impermeabilidad.

5.6.8 Alteración del sitio blanco. En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, entre otros. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dados que es esta enzima un sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV. Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa.

La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. (Kasper & Harrison's, 2010) (M, 2007)

La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.

Tabla 1. Fenotipos resultados de mutaciones conducentes a resistencias de antibióticos específicos.

Antibiótico	Fenotipo que proporciona la resistencia
<i>Actinonina</i>	Pérdida de actividad enzimática
<i>Ampicilina</i>	Respuesta SOS que detiene la división celular
<i>Azitromicina</i>	Pérdida de una proteína reguladora
<i>Cloranfenicol</i>	Reducción de la formación de una porina o de una proteína reguladora
<i>Ciprofloxacina</i>	Pérdida de una porina o pérdida de una proteína reguladora
<i>Eritromicina</i>	Reducción de afinidad a ARNr 23S o pérdida de una proteína reguladora
<i>Fluoroquinolonas</i>	Pérdida de afinidad a la girasa
<i>Imioenema</i>	Reducción de la formación de una porina
<i>Kanamicina</i>	Reducción de la formación de una proteína de transporte
<i>Ácido nalidíxico</i>	Pérdida o desactivación de una proteína reguladora
<i>Rifampina</i>	Pérdida de afinidad a la ARN-polimerasa
<i>Estreptomicina</i>	Afinidad reducida al ARNr 16S o reducción de la actividad de transporte
<i>Tetraciclina</i>	Formación reducida de una porina o de una proteína reguladora
<i>Zwittermicina A</i>	Pérdida de fuerza motriz del protón

5.7 ANTIBIOGRAMAS

La apropiada selección y uso de un agente antimicrobiano están basados en las características del organismo etiológico y en el patrón de susceptibilidad, el huésped y el fármaco.

Los antibiogramas son reportes de test de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos y están indicados para cultivos bacterianos clínicamente relevantes (por ejemplo: fluidos normalmente estériles o sitios clínicamente infectados) cuando la susceptibilidad no puede ser predecida.

Existen ahora numerosos métodos estandarizados por el National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

- Método de dilución en placa o en caldo: Es el Gold Standard de los test in vitro. En este un inóculo bacteriano (usualmente 10 5unidades formadoras de colonias) determinado se expone a diluciones seriadas del antibiótico por 18 a 24 horas. El resultado se expresa en concentración inhibitoria mínima (MIC) que es la menor concentración en microgramos por mililitro que inhibe el crecimiento de microorganismos. En general la susceptibilidad es definida como una MIC que es equivalente o menor a de un dieciseisavo a un cuarto de la concentración pico sérico. Esta información es cuantitativa. (Calvo J, 2009)
- Test de dilución en agar: Sigue los mismos principios excepto que las bacterias son inoculadas en platos. La MIC es definida como la menor concentración a la cual no se observan colonias, tiene como desventaja el mayor costo y el no brindar una información cuantitativa.
- Método de difusión en disco: Se emplean discos de papel impregnados de antibiótico localizados en zonas libres de microorganismos con dosis seriada. Observando el tamaño del halo de inhibición de crecimiento se puede obtener resultados semicuantitativos. La sensibilidad está determinada por el diámetro del halo cuya lectura viene estandarizada.
- E-test: Se emplea un cultivo en el cual se coloca una tira de antibiótico con un gradiente de concentración, permite estudiar la MIC mediante el análisis del halo de inhibición producido cuando los métodos tradicionales de medición de ésta no son confiables. Se emplea generalmente para estudio de gérmenes difíciles como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y anaerobios.

5.8 PREVENCION DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

En la actualidad existen varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos. A continuación se enumeran las que aparecen en la literatura revisada.

- Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y la población.

- Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- Racionalización del empleo de los antibióticos en la medicina veterinaria para la producción de alimento animal. Los efectos del origen de la resistencia bacteriana por medio de esta vía han sido demostrados en los trabajos de Aarestrup FM y otros, al encontrar enterococos resistentes a la vancomicina, tetraciclina y otros antibióticos en las heces de cerdos, pollos y seres humanos. En los 3 especímenes se hallaron el mismo gen (VAN-A) de resistencia a la vancomicina.
- Rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud para reducir la resistencia, se considera un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia; sin embargo, la incorporación de otros factores potencialmente determinantes en la adquisición de resistencia en la estructura genética como bacteriófagos, plásmidos, transposones y el más reciente descubrimiento de genéticos móviles denominados integrones y cassettes de genes, ha creado cierto grado de escepticismo en el éxito de esta estrategia.
- Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria.
- Conocimiento del perfil de sensibilidad o resistencia de los agentes y sus cambios en las áreas hospitalarias y comunitarias.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo de cohorte transversal de prevalencia de agentes en aislamientos microbiológicos del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, y su perfil de resistencia durante el año 2016 y primer semestre de 2017.

6.2 LUGAR

Servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de la ciudad de Neiva en el departamento de Huila, el cual presta servicios de tercer y cuarto nivel de complejidad y es centro de referencia del sur de Colombia atendiendo población de los departamentos de Huila, Cauca y Putumayo.

6.3 POBLACION Y MUESTRA

Estudio realizado de todos los resultados de aislamientos positivos en cultivos de diferentes muestras en pacientes de 0-15 años de edad atendidos en el servicio de pediatría. Muestreo no probabilístico por conveniencia ya que se tomaron todos los cultivos para muestras de cultivo de sangre, orina, secreciones, líquidos, secreciones respiratorias.

6.4 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se identificó el tipo de agente y la sensibilidad y resistencia antibiótica establecida en el laboratorio siguiendo la normatividad establecida por el National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) incluidas en el área de microbiología estandarizadas en equipo analizador Vitek 2.

Los cultivos positivos fueron identificados en equipo de microbiología Vitek 2, y los resultados que este arroja fueron convertidos base de datos de programa Whonet al igual que los datos de los pacientes correspondientes.

Se estableció una base de datos en Excel que involucra los resultados de análisis microbiológicos de los 943 aislamientos reportados por equipo automatizado VITEK 2 y Whonet estandarizado con los parámetros de la OMS.

6.4.1 Criterios de inclusión. Reportes de cultivos positivos realizados a pacientes entre 0 y 15 años de edad del servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

6.4.2 Criterios de exclusión. Reportes de cultivos de otros servicios del HUMP y pacientes mayores a 15 años.

Posterior a la siembra primaria de las muestras a 37°C, para los cultivos positivos con posterior determinación del resultado de coloración de gram y características de la colonia, el equipo automatizado VITEK 2, realizó la identificación del microorganismo junto a los resultados de susceptibilidad, resistencia y CIM de cada antibiograma.

VITEK 2 es un sistema que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, las que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano y el perfil de desarrollo es interpretado de forma automática.

Las tarjetas reactivas tienen 64 pozos que contienen cada uno, un sustrato de prueba individual. Con estos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación, alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibitoras. Las tarjetas están selladas en ambos lados por una película clara que evita el contacto entre las diferentes mezclas sustrato-microorganismo y a la vez permite la transmisión del nivel de oxígeno apropiada.

Existen tipos de tarjetas reactivas disponibles para la identificación de diferentes clases de organismos:

1. GN – Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores.

2. GP - Cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos.

Los paneles utilizados para Gram negativo, contiene los siguientes antibióticos con la respectiva concentración dada en *ug/ml*:

Tabla 2. Puntos de corte de panel para Gram negativo.

CÓDIGO	NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO	PUNTOS DE CORTE	
ESBL	ESBL		
AMP_NM	Ampicilina	S<=8	R>=32
AMC_NM	Amoxicilina/Ácido clavulánico	S<=8	R>=32
SAM_NM	Ampicilina/Sulbactam	S<=8	R>=32
TZP_NM	Piperacilina/Tazobactam	S<=16	R>=128
CEP_NM	Cefalotina	S<=8	R>=32
CZO_NM	Cefazolina	S<=2	R>=8
CXM_NM	Cefuroxima	S<=8	R>=32
CAZ_NM	Ceftazidima	S<=4	R>=16
CRO_NM	Ceftriaxona	S<=1	R>=4
FEP_NM	Cefepima	S<=8	R>=32
FOX_NM	Cefoxitina	S<=8	R>=32
ATM_NM	Aztreonam	S<=4	R>=16
ETP_NM	Ertapenem	S<=.5	R>=2
IPM_NM	Imipenem	S<=1	R>=4
MEM_NM	Meropenem	S<=1	R>=4
AMK_NM	Amicacina	S<=16	R>=64
GEN_NM	Gentamicina	S<=4	R>=16
CIP_NM	Ciprofloxacina	S<=1	R>=4
SXT_NM	Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2	R>=4
FOS_NM	Fosfomicina	S<=64	R>=256
COL_NM	Colistín	S<=2	R>=8
NIT_NM	Nitrofurantoina	S<=32	R>=128

Tabla 3. Puntos de corte de panel para Gram negativo no fermentadores.

CÓDIGO	NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO	PUNTOS DE CORTE	
AMP_NM	Ampicilina	S<=8	R>=32
AMC_NM	Amoxicilina/Ácido clavulánico	S<=8	R>=32
SAM_NM	Ampicilina/Sulbactam	S<=8	R>=32
TZP_NM	Piperacilina/Tazobactam	S<=16	R>=128
CEP_NM	Cefalotina	S<=8	R>=32
CZO_NM	Cefazolina	S<=2	R>=8
CXM_NM	Cefuroxima	S<=8	R>=32
CAZ_NM	Ceftazidima	S<=8	R>=32
CRO_NM	Ceftriaxona	S<=8	R>=64
FEP_NM	Cefepima	S<=8	R>=32
FOX_NM	Cefoxitina	S<=8	R>=32
ATM_NM	Aztreonam	S<=8	R>=32
ETP_NM	Ertapenem		
IPM_NM	Imipenem	S<=4	R>=16
MEM_NM	Meropenem	S<=4	R>=16
AMK_NM	Amicacina	S<=16	R>=64
GEN_NM	Gentamicina	S<=4	R>=16
CIP_NM	Ciprofloxacina	S<=1	R>=4
SXT_NM	Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2	R>=4
FOS_NM	Fosfomicina	S<=64	R>=256
COL_NM	Colistín	S<=2	R>=8
NIT_NM	Nitrofurantoina	S<=32	R>=128

Para microorganismos Gram positivos, el panel contiene los siguientes antibióticos con su respectiva concentración dada en ug/ml:

Tabla 4. Puntos de corte de panel para Gram positivos.

CÓDIGO	NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO	PUNTOS DE CORTE
PEN_NM	Penicilina G	S<=.125 R>=.25
AMP_NM	Ampicilina	S<=.25 R>=.5
OXA_NM	Oxacilina	S<=2 R>=4
CPT_NM	Ceftarolina	S<=1 R>=4
FOX_NM	Cefoxitina	S<=4 R>=8
GEH_NM	Gentamicina-Alta Carga	S<=512 R>=513
GEN_NM	Gentamicina	S<=4 R>=16
STH_NM	Estreptomicina-Alta Carga	S<=1024 R>=1025
RIF_NM	Rifampicina	S<=1 R>=4
CIP_NM	Ciprofloxacina	S<=1 R>=4
NOR_NM	Norfloxacina	S<=4 R>=16
SXT_NM	Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2 R>=4
CLI_NM	Clindamicina	S<=.5 R>=4
DAP_NM	Daptomicina	S<=1
ERY_NM	Eritromicina	S<=.5 R>=8
NIT_NM	Nitrofurantoina	S<=32 R>=128
LNZ_NM	Linezolid	S<=4 R>=8
VAN_NM	Vancomicina	S<=2 R>=16
TEC_NM	Teicoplanina	S<=8 R>=32
CHL_NM	Cloramfenicol	S<=8 R>=32
MNO_NM	Minociclina	S<=4 R>=16

Una vez se ha hecho la identificación del microorganismo con su respectivo antibiograma, este queda guardado en la base de datos del programa Vitek 2.

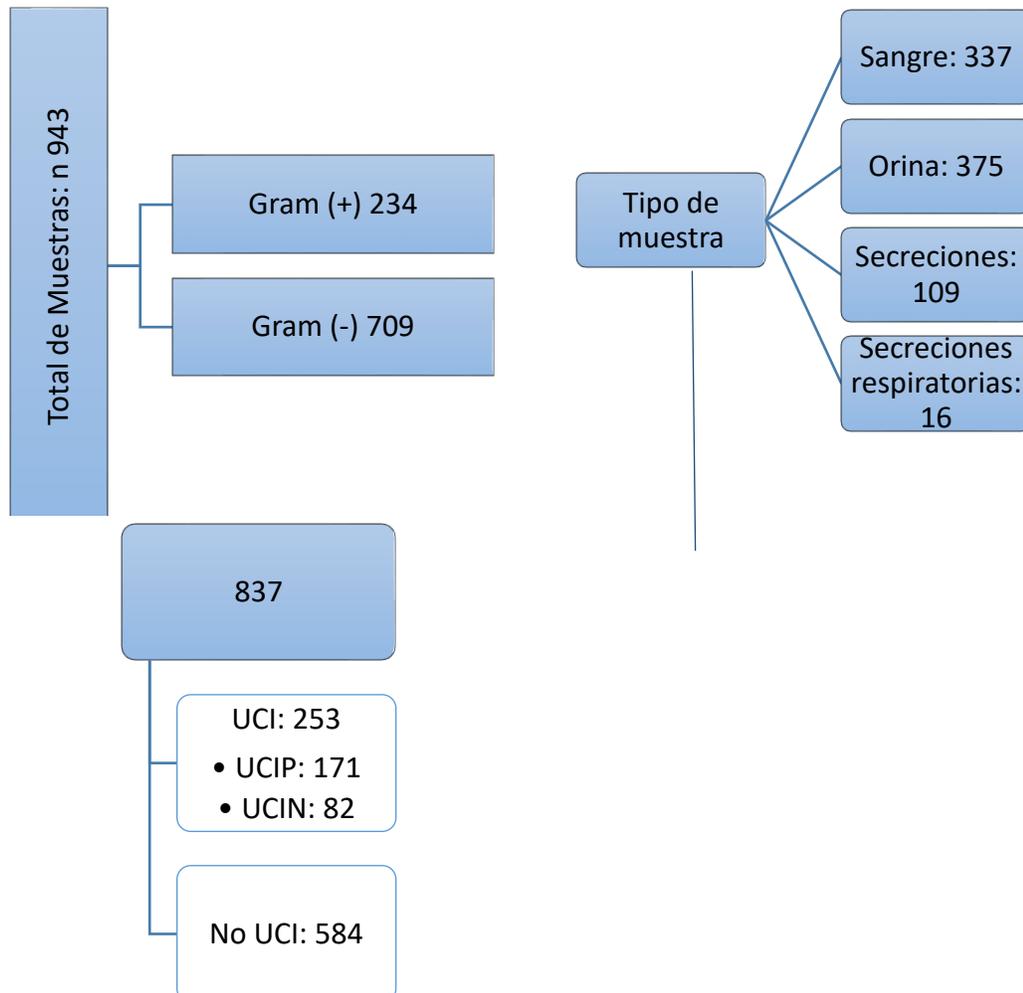
Para realizar los análisis de los resultados, la base de datos del programa Vitek 2 es convertida al software Bac Link 2.0 y analizadas por el software Whonet (versión 5.3), de la Organización Mundial de la Salud el cual está diseñado para determinar resistencia bacteriana.

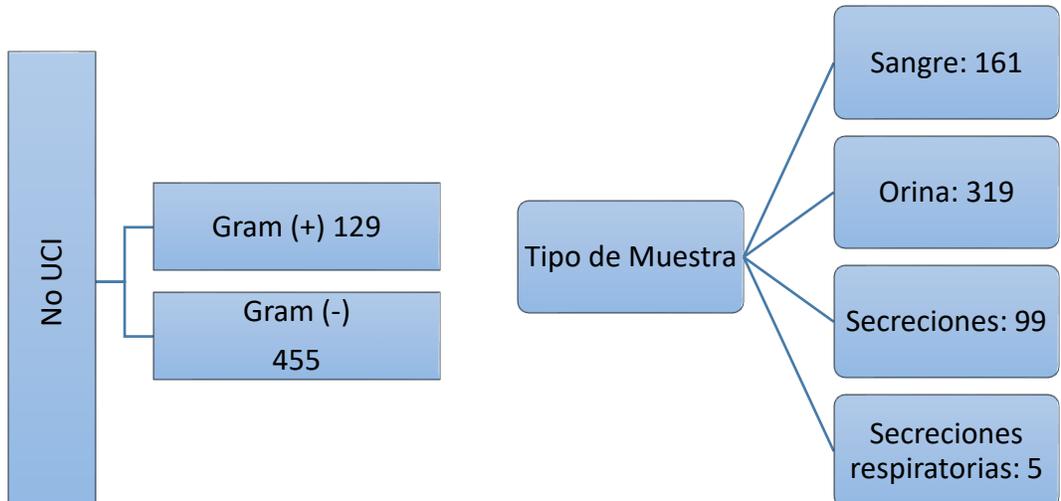
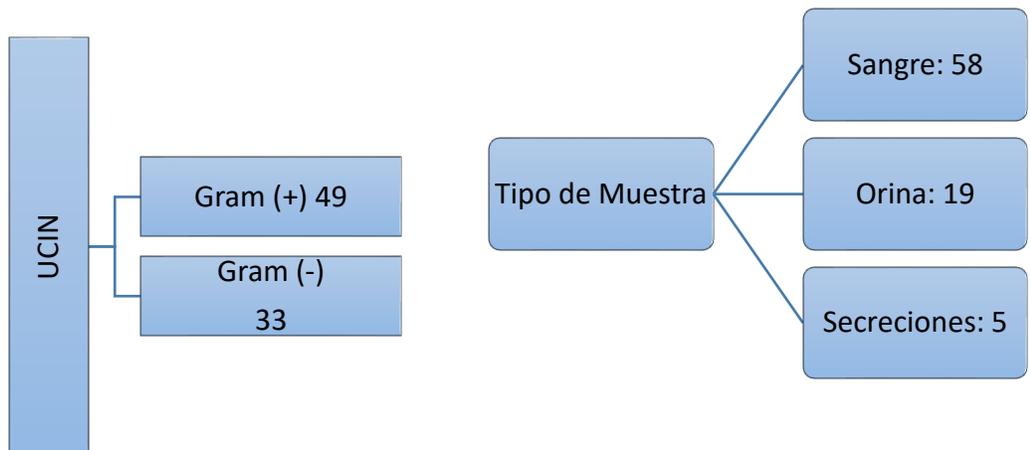
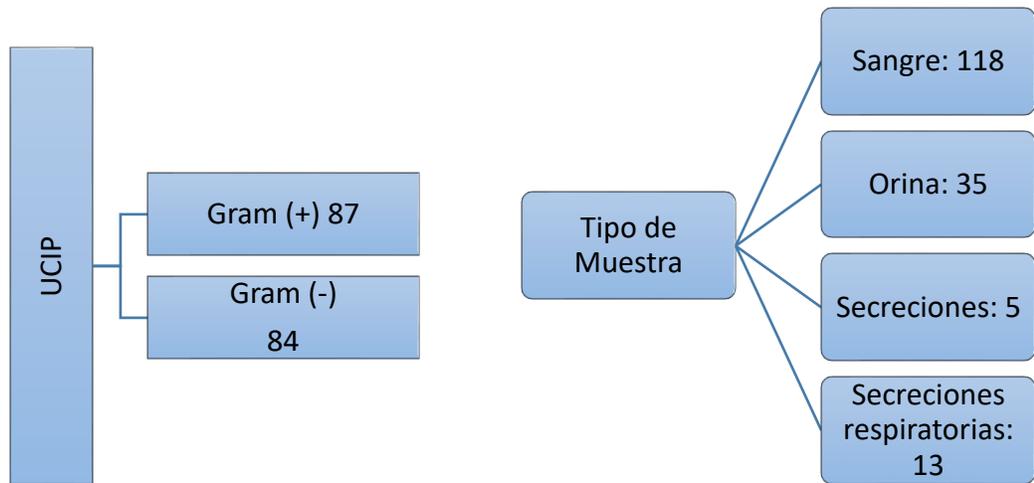
Después de descargar las bases de datos del equipo de microbiología de todos los resultados de aislamientos bacterianos positivos de los periodos la totalidad del año 2016 y el primer semestre de 2017 de los servicios de pediatría, se obtuvieron 1063 resultados de cultivos, se realizó la frecuencia de los principales microorganismos aislados, incluidos infecciones asociadas a la atención en salud, con el fin de tener un numero estadísticamente significativo para realizar el

análisis, con lo que se obtuvo un total de 943 aislamientos los cuales fueron ingresados al programa Whonet, posteriormente se seleccionó las variables dependientes y no dependientes (ver tabla 5) para los resultados.

Se obtuvieron 943 resultados de cultivos de muestras de pacientes de los servicio de pediatría, con los cuales se realizó el análisis de los porcentajes de resistencia, frecuencia de microorganismos y tipo de muestra.

6.5 FLUJOGRAMA DE OBTENCION DE MUESTRAS PARA ANALISIS





6.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables seleccionadas para el estudio se describen en la tabla 5:

Tabla 5. Variables utilizadas.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
Servicio	Área del hospital donde se realiza la atención del paciente cuando toman el cultivo.	Urgencias – Observación Hospitalización general Infectología. UCIP UCIN Unidad básica Neonatal.	Nominal	Medidas de tendencia central y nominal
Sitio de procedencia de la muestra de cultivo.	Lugar anatómico donde se realizó la toma de muestra de cultivo.	Sangre Orina Punta de Catéter Secreciones, líquidos, herida. Secreción traqueal, esputo, TOT.	Nominal	Medidas de tendencia central y nominal
Antibióticos ensayados	Antibióticos seleccionados del panel para presentar el porcentaje de resistencia.	Ampicilina Piperacilina/tazob Cefalotina Ceftazidima Cefepime Ceftriazona Cetoximime Gentamicina Ciprofolaxacina	Nominal	Medidas de tendencia central y nominal

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
		Amikacina Colistin Nitrofurantoina. ESBL. Imipenem Meropenem Oxacilina Eritromicina Vancomicina		
Tipo de bacteria	Es la identificación del microorganismo aislado.	<i>Klebsiella pneumoniae.</i> <i>Escherichia coli.</i> <i>Proteus mirabilis.</i> <i>Enterobacter.</i> <i>Acinetobacter baumannii.</i> <i>Pseudomona aeruginosa.</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis.</i>	Nominal	Medidas de tendencia central y nominal
Resistencia	Resistencia antibiótica del agente productor	Calculo de los resultados de MIC a través del programa Whonet 5.0.	Discreta	Medidas de tendencia.

6.7 PLAN DE ANÁLISIS

Para la información de resistencia bacteriana se utilizó el programa Whonet 5.0.

Se realizara un análisis descriptivo de los diferentes marcadores de resistencia para los microorganismos más frecuentes, el cual aporta porcentajes, razones y frecuencias de sensibilidad y resistencia bacteriana.

Se obtuvo cálculo de porcentaje de resistencia a través de las variables de Sitio de procedencia de cultivo, Tipo de microorganismo y servicio de procedencia de paciente, así:

- Frecuencia de microorganismos aislados global y por servicio UCI y no UCI.
- Porcentaje de resistencia global pediatría.
- Porcentaje de resistencia global por servicio (UCI y no UCI).
- Porcentaje de resistencia global por tipo de procedencia de cultivo.
- De acuerdo al perfil obtenido se sugiere una guía de manejo de antibiótico empírico para el servicio de pediatría.

7. CONSIDERACIONES ETICAS

Para el desarrollo de este trabajo de investigación se tendrán en cuenta los principios consignados en el Código de Nüremberg, la declaración de Helsinki, el informe de Belmont y la resolución número 008430 de 1993, expedida por el Ministerio de Salud de modo que se preserven y se garanticen todos los derechos de los sujetos a ser estudiados de manera que no se vea vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos.

Para este estudio se establece el compromiso de proteger la privacidad de los participantes, además de garantizar confidencialidad de los datos que se obtengan y los investigadores se comprometen a cumplir. En la publicación, los datos serán presentados de manera que se asegure el anonimato de a quien estos pertenecen.

El estudio se considera de riesgo menos de mínimo para los sujetos participantes, solo se tendrán en cuenta los resultados de los cultivos que se han tomado durante su ingreso y hospitalización

El principio de beneficencia prima, dado que la institución podrá tener datos de primera mano sobre los agentes bacterianos más frecuentes en el servicio de pediatría, así como su sensibilidad y resistencia antibiótica que permitirá el uso racional de antibióticos

El alcance: A partir de los resultados que se obtienen de este estudio se desarrollara la guía de manejo de antibióticos en el servicio de pediatría del HUHMP la institución.

El Impacto. Disminución de las estancias hospitalarias, disminución de costos, disminución de resistencia bacteriana.

8. RESULTADOS OBTENIDOS

Se tuvieron en cuenta 943 aislamientos del servicio de pediatría durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de junio del año 2017. De acuerdo a la coloración de Gram los gérmenes más frecuentes fueron los Gram negativos. Grafica 10.

Grafica 10. Frecuencia de microorganismos aislados de muestras según la coloración de Gram.

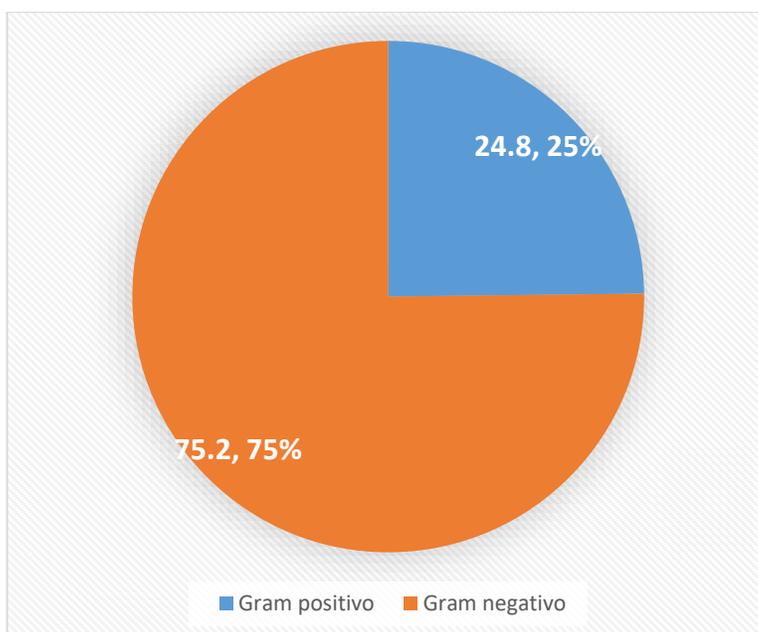


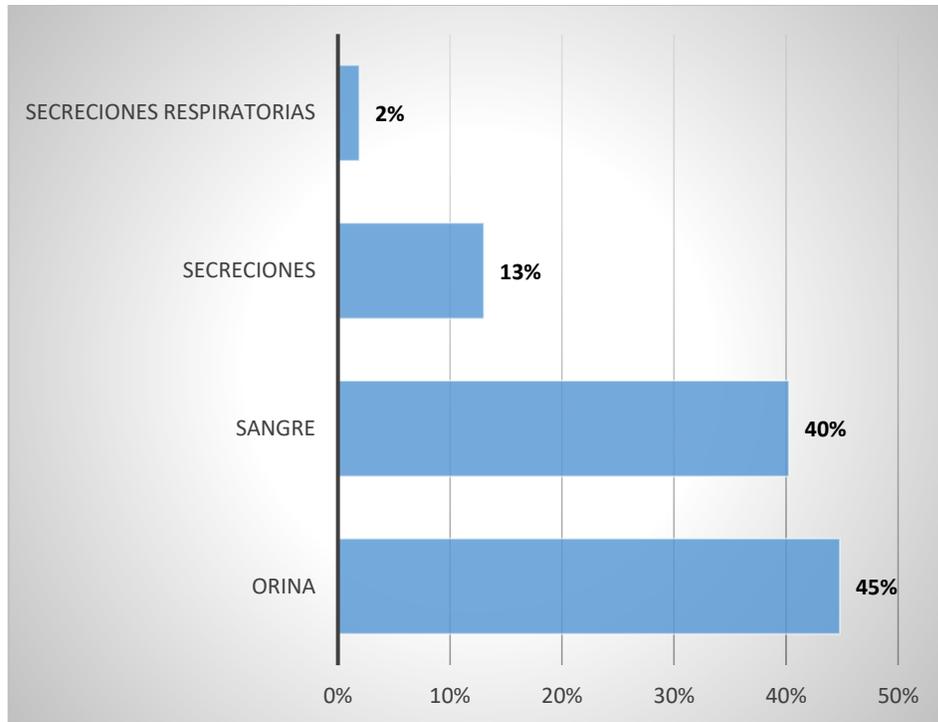
Tabla 6. Microorganismos aislados en el servicio de Pediatría, 2016-2017.

Microorganismo	2016	%	2017	%
<i>Escherichia coli</i>	265	42%	138	43%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	97	16%	44	14%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	12%	33	10%
<i>Staphylococcus aureus</i> ss. <i>aureus</i>	59	9%	34	11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67	11%	31	10%
<i>Proteus mirabilis</i>	17	3%	17	5%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30	5%	11	3%
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	2%	11	3%
<i>Total</i>	624	100%	319	100%

Los microorganismos más frecuentemente aislados se muestran en la Tabla 6, donde los Gram negativos están representados por *E coli* como su máximo exponente y los Gram positivos por *S. epidermidis*, en el grupo de Gram negativos no fermentadores tienen igual frecuencia la *Pseudomona aeuroginosay K. Pneumoniae*.

El mayor número de microorganismos aislados en el servicio de Pediatría, se obtienen a partir de muestras de orina y sangre, como se muestra en el Grafica 11.

Grafica 11.Frecuencia por tipo de muestra en el servicio de Pediatría.



En las tablas 7 y 8, se muestra la frecuencia de presentación de los agentes en las diferentes muestras. Se resalta la llamativa frecuencia de *E coli en orina*, la de *S Epidermidis* en sangre y el *S Aureus* en piel; se destaca también un ligero aumento en *Acinetobacter Baumanipara* el año 2017. Con respecto a las secreciones respiratorias, se evidencia que en el año 2016 el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Acinetobacter Baumanii* y para el primer semestre del año 2017 fue E. Coli.

Tabla 7. Frecuencia de microorganismos y distribución por tipo de muestra (orina, sangre) en servicio de Pediatría.

TIPO DE MUESTRA	ORINA				SANGRE			
	2016		2017		2016		2017	
PERIODO	N	%	N	%	N	%	N	%
MICOORGANISMOS								
<i>Escherichia coli</i>	214	75,1	74	82,2	24	10,1	6	6,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	0	0,0	99	41,8	42	42,0
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	26	9,1	9	10,0	24	10,1	12	12,0
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	3	1,1	0	0,0	29	12,2	23	23,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28	9,8	0	0,0	18	7,6	9	9,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,0	0	0,0	18	7,6	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	10	3,5	7	7,8	0	0,0	8	8,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,4	0	0,0	4	1,7	0	0,0
<i>S. hominis</i>	0	0,0	0	0,0	6	2,5	0	0,0
<i>S. agalactiae</i>	1	0,4	0	0,0	5	2,1	0	0,0
<i>E. faecalis</i>	2	0,7	0	0,0	3	1,3	0	0,0
<i>S. haemoliticus</i>	0	0,0	0	0,0	4	1,7	0	0,0
<i>S. capitis</i>	0	0,0	0	0,0	3	1,3	0	0,0

Tabla 8. Frecuencia de microorganismos y distribución por tipo de muestra (secreciones, secreciones respiratorias) en servicio de Pediatría.

TIPO DE MUESTRA	SECRECIONES				SECRECIONES RESPIRATORIAS			
	2016		2017		2016		2017	
PERIODO	N	%	N	%	N	%	N	%
MICOORGANISMOS								
<i>Escherichia coli</i>	6	8,8	8	19,5	0	0,0	3	42,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	10,3	3	7,3	0	0,0	0	0,0
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	7	10,3	4	9,8	2	22,2	2	28,6
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	28	41,2	8	19,5	2	22,2	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	20,6	13	31,7	2	22,2	0	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,0	5	12,2	3	33,3	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	8,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6
Total	68	100,0	41	100,0	9	100,0	7	100,0

8.1 PERFILES DE RESISTENCIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA

En cuanto a la resistencia, en la tabla 9 se listan los antibióticos más usados, frente a la resistencia por tipo de agente Gram negativo

Tabla 9. Perfil de resistencia de gram negativos 2016-2017 en el servicio de pediatría.

Antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Numero	265	138	74	33	17	17	15	11	67	31	30	11
ESBL	18,5	13,8	33,8	51,5								
Ampicilina	75	73	81,1	87,9	17,6	58,8	60	63,6	98,5	100	43,3	63,6
Amoxil/Acido Clavu	10,9	4	18,9	57,1	0	10			95,5	100	30	0
Piperacilina/Tazo	2,9	1,5	25,9	30,3	0	6,2	7,7	9,1	21,9	6,7	33,3	63,6
Cefalotina	48,9	41,2	40,5	77,8	11,8	10	93,3	100	98,5	96,7		
Cefuroxima	24,4	14,5	43,9	64,3	15,4	0	38,5	0	96,9	100	66,7	100
Ceftazidima	21,4	13,8	40,5	54,5	11,8	5,9	13,3	18,2	31,3	6,5	26,7	63,6
Ceftriazona	21,4	13,8	40,5	54,5	11,8	5,9	40	20	98,5	100	36,7	90,9
Cefepima	24,4	13,6	43,1	54,5	14,3	6,2	15,4	9,1	21,9	9,7	30	63,6
Aztreonam	21,4	17,6	40,5	77,8	5,9	5,9	26,7	0	29,9	16,7	73,3	100
Ertapenem	1,7	0	13,8	24,2	11,8	0	0	0				
Imipenem	1,1	0	6,8	9,1	7,1	6,2	6,7	0	29,9	9,7	26,7	63,6
Meropenem	2,4	0	8,8	6,1			7,7	0	23,4	9,7	26,7	63,6
Amicacina	0	0	0	6,1	0	6,7	0	0	22,4	0	13,3	27,3
Gentamicina	18,4	22,5	13,5	15,2	0	0	26,7	9,1	29,9	6,5	26,7	27,3
Acido nalidixico	27,6	50			5,9	47,1						
Ciprofloxacina	11,7	9,4	13,5	24,2	0	0	13,3	0	29,9	12,9	26,7	27,3
Norfloxacina	14,3	8,5	0	0	11,8	47,1						
Trimetoprima/Sulfa	56	57	35,1	51,5	0	0	46,7	36,4	62,7	25,8	43,3	63,6
Fosfomicina	1	0	5,9	0	11,8	52,9	0	0	0	0		
Colistín	0	0	5,3	0	100	100	0	9,1	0	0	0	0
Nitrofurantoina	1,1	0	24,3	21,4	82,4	100	0	0	98,5	100	100	100

Para *E. coli* se observa resistencia importante a las cefalosporinas de I generación, TMP-SMX, así como una creciente y significativa resistencia a ácido nalidixico. Por otra parte, se evidencia sensibilidad completa a aminoglucósidos y nitrofurantoina.

Se observa en *Klebsiella pneumoniae* resistencia amplia y creciente en todos los grupos de antibióticos con presencia de BLEE... Para *P. aeruginosa* se observa la resistencia usual, esperada para el agente pero con evidencia de resistencia total a Piperacilina- Tazobactam y aumento de la sensibilidad a los aminoglucosidos, carbapenicos y cefalosporinas. Con respecto a *Acinetobacter baumannii*, se observa un aumento de la resistencia global creciente a todos los grupos antibióticos, especialmente a cefalosporinas de IV generación y carbapenemicos.

Tabla 10. Perfil de resistencias principales gram positivos 2016-2017 en el servicio de pediatría.

Antibiótico	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
	2016	2017	2016	2017
	59	34	97	44
Penicilina G	93,2	91,2	89,7	86,4
Ampicilina	91,5	100		
Oxacilina	42,4	50	75,3	63,6
Cefoxitina	42,4	50	74,5	63,6
Gentamicina	1,7	0	45,8	45,5
Rifampicina	0	0	6,2	9,1
Ciprofloxacina	5	0	39,3	34,1
Norfloxacina	0	0	32,1	34,1
Trimetoprima/Sulfa	0	0	59,8	52,3
Clindamicina	1,7	0	48,5	47,7
Daptomicina	0	0	0	0
Eritromicina	20,3	14,7	72,2	72,7
Linezolid	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0

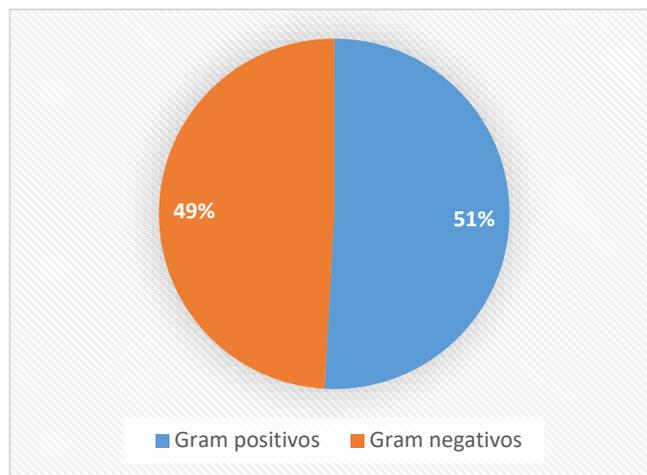
La tabla 10, muestra los perfiles de resistencia para Gram positivos, en *S. aureus* observa una ligera disminución de la resistencia a oxacilina y se mantiene el perfil de mayor porcentaje de resistencia frente a oxacilina y eritromicina.

8.2 PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN SERVICIOS DE CUIDADO CRITICO DE PEDIATRIA

Dentro del estudio se planteó buscar diferencias entre agentes y su perfil de resistencia en servicios hospitalarios y de cuidado crítico.

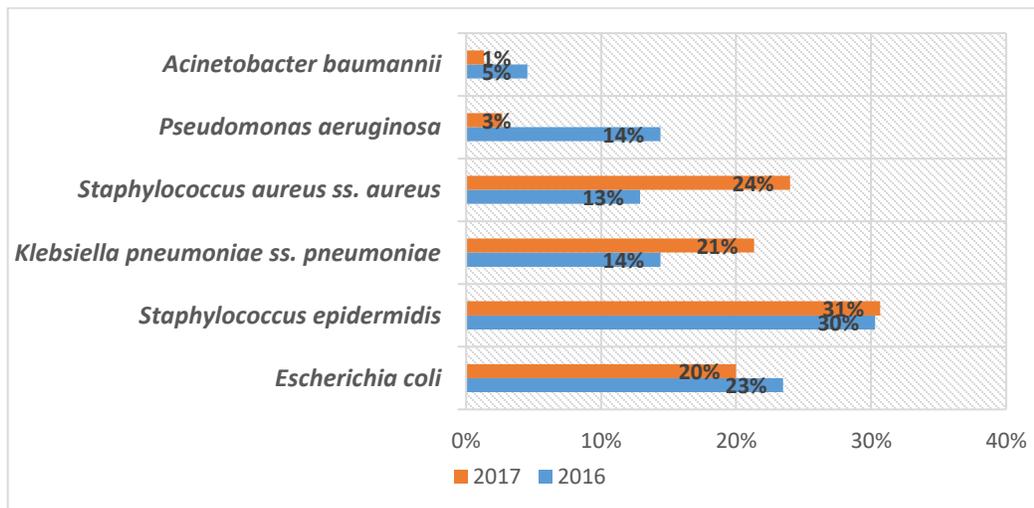
Se tuvieron en cuenta 253 aislamientos en los servicios UCI (UCI pediátrica, UCI neonatal) de estos 171 aislamientos correspondieron a UCI pediátrica durante el periodo de estudio y 82 a UCI neonatal solo para el año 2016, debido a que el número de aislamientos para el año 2017 en UCI neonatal era menor a 20.

Grafica 12. Frecuencia de microorganismos aislados de muestras UCI Pediátrica según la coloración de Gram.



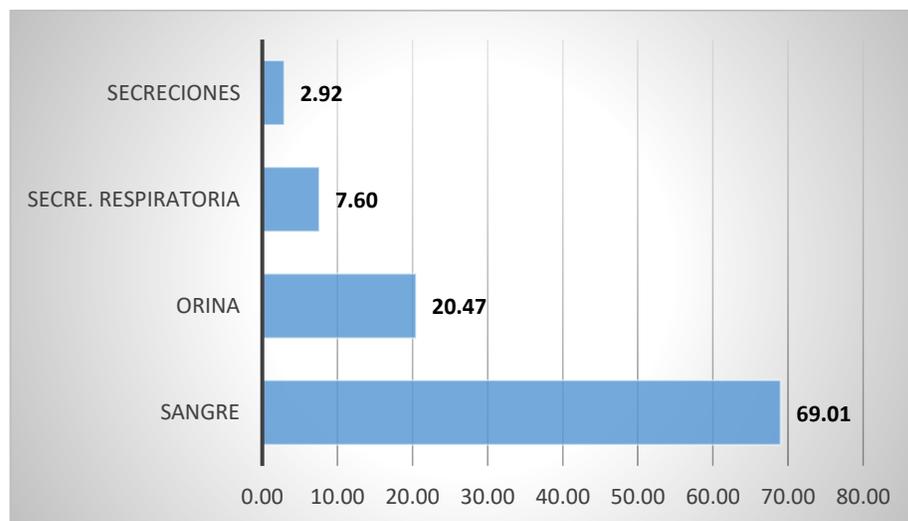
De acuerdo a la coloración de Gram se observa un equilibrio respecto a la presentación de positivos y negativos, como se observa en la Gráfica 12.

Grafica 13. Frecuencia de microorganismos en UCI Pediátrica.



Los microorganismos más frecuentemente aislados se muestran en la gráfica 13, donde los Gram positivos están representados por *S. epidermidis* como su máximo exponente, los Gram negativos por *E.coli* y en el grupo de Gram negativos no fermentadores tiene mayor frecuencia la *Pseudomona aeuroginosa* superada en el 2017 por *K. pneumoniae*.

Grafica 14. Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en UCI Pediátrica.



La mayor frecuencia de aislamientos fueron en sangre, seguido de orina y secreciones respiratorias (Grafica 14).

Tabla 11. Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI pediátrica (sangre y orina).

TIPO DE MUESTRA	ORINA				SANGRE			
	2016		2017		2016		2017	
MICOORGANISMOS	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	16	55,2	4	66,7	9	13,4	3	5,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	0	0,0	34	50,7	21	41,2
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	0	0,0	2	33,3	9	13,4	8	15,7
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	3	10,3	0	0,0	9	13,4	15	29,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	31,0	0	0,0	6	9,0	0	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	7,8
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	28		6		67		51	

Tabla 12. Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI pediátrica (secreciones y secreciones respiratorias).

TIPO DE MUESTRA	SECRECIONES				SECRECIONES RESPIRATORIAS			
	2016		2017		2016		2017	
MICOORGANISMOS	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	42,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	0	0,0	2	100	2	33,3	2	28,6
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	3	100	0	0,0	2	33,3	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	16,7	0	0,0	2	33,3	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6
Total	4		2		6		7	

La tabla 11, muestra de UCI Pediátrica los principales microorganismos aislados en las muestras de orina son: *E. coli* y *P. aeruginosa* y los cuatro que predominan en las muestras de sangre son: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *E. coli*.

En la tabla 12, se observa que el germen más frecuentemente aislado en secreciones de piel para el 2016 fue *S. aureus* y para el primer semestre del año 2017 *K. pneumoniae*. Con respecto a las secreciones respiratorias, se evidencia que en el año 2016 el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Acinetobacter baumannii* y para el primer semestre del año 2017 fue *E. coli*.

Tabla 13. Perfil de resistencia bacteriana Gram Negativos UCI pediátrica, 2016 a I-2017.

Antibiótico		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
		23	13	14	11	15	2	6	2
ESBL	ESBL	16,1	20	15,8	62,5				
AMP	Ampicilina	64,5	80	73,7	87,5	100	100	33,3	60
AMC	Amoxi/Acido Clavu	12,9	0			100	100		
SAM	Piperacilina/Tazo	5,3	0	23,5	43,8	50	100	33,3	60
TZP	Cefalotina	29	16,7	26,3	71,4	100	100		
CEP	Cefuroxima	33,3	16,7	29,4	75	100	100		
CZO	Ceftazidima	19,4	20	26,3	68,8	63,2	100	33,3	60
CXM	Ceftriaxona	19,4	20	26,3	68,8	100	100	33,3	100
CAZ	Cefepima	31,6	21,4	29,4	68,8	55,6	0	33,3	60
CRO	Cefoxitina	3,2	0	5,3	6,2	100	100	83,3	100
FEP	Aztreonam	19,4	16,7	26,3	71,4	57,9	0		
FOX	Ertapenem	0	0	5,9	31,2	100	100	0	0
ATM	Imipenem	0	0	0	6,2	73,7	0	33,3	60
ETP	Meropenem	0	0	5,9	6,2	61,1	92	33,3	60
IPM	Amicacina	0	0	0	6,2	52,6	0	16,7	60
MEM	Gentamicina	6,5	6,7	5,3	12,5	63,2	0	33,3	60
AMK	Ácido nalidíxico	7,7	0	0	0	100	0		

Antibiótico		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
		23	13	14	11	15	2	6	2
GEN	Ciprofloxacina	3,2	13,3	5,3	37,5	63,2	0	33,3	60
CIP	Norfloxacina	7,7	50	0	0	100	7,2		
SXT	Trimetoprima/ Sulf	35,5	33,3	15,8	62,5	78,9	30	33,3	60
FOS	Fosfomicina	0	0	0	0	0	0	0	0
COL	Colistín	0	0	17,6	0	0	0	0	0
NIT	Nitrofurantoina	0	0	21,1	25	100	100		

La Tabla 13, muestra aumento en el porcentaje de BLEE para *E. coli* respecto al 2016. Por otra parte se evidencia sensibilidad completa a aminoglicosidos.

En *Klebsiella Pneumoniae* llama la atención incremento en la resistencia a casi la totalidad de antibióticos, así como la importante producción de BLEE de 62,5%. Para *P. Aeruginosa* se presenta solamente el perfil del 2016, observándose resistencia total a Piperacilina- Tazobactam y sensibilidad total solo a colistina. Con respecto a *Acinetobacter baumannii*, se observa un aumento de la resistencia global creciente a todos los grupos antibióticos, especialmente a cefalosporinas de IV generación y carbapenemicos.

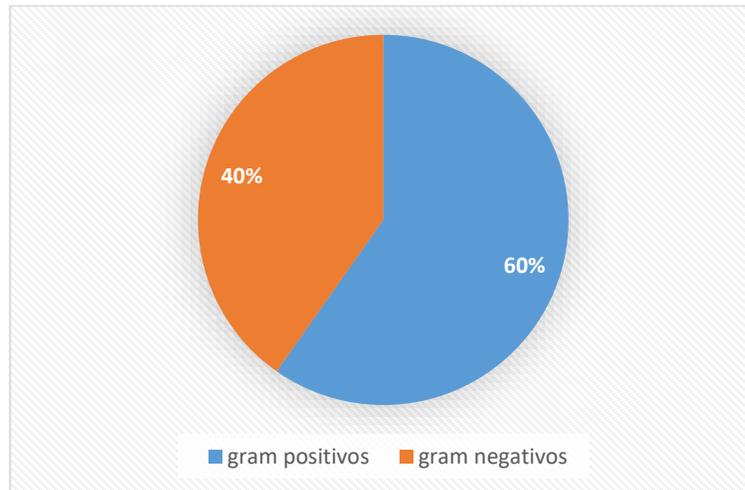
Tabla 14. Perfil de resistencia bacteriana Gram Positivo en UCI pediátrica, 2016 a I-2017.

Antibiótico	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
	2016	2017	2016	2017
	15	17	36	19
Penicilina G	94,1	83,3	97,5	100
Ampicilina	93,3	100		
Oxacilina	23,5	61,1	95	82,6
Ceftarolina	0	0	0	0
Cefoxitina	23,5	61,1	94,9	82,6
Gentamicina	0	0	57,5	60,9
Rifampicina	0	0	7,5	17,4
Ciprofloxacina	0	0	66,7	52,2
Norfloxacina			58,3	52,2
Trimetoprima/Sulfa	5,9	0	60	69,6
Clindamicina	0	0	67,5	60,9
Daptomicina	29,4	16,7	0	0
Eritromicina	0	0	82,5	91,3
Nitrofurantoina	0	0	0	0
Linezolid	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0
Tigeciclina			0	0

La tabla 14, muestra los perfiles para Gram positivos, en *S. aureus* se observa aumento de resistencia a oxacilina así como a daptomicina. Llama la atención, aumento de la meticilinoresistencia dada por un incremento significativo en la resistencia a cefoxitina. Para *S. epidermidis* evidencia un aumento en la resistencia a los diferentes antimicrobianos, en especial aeritromicina, quinolonas y cefoxitina.

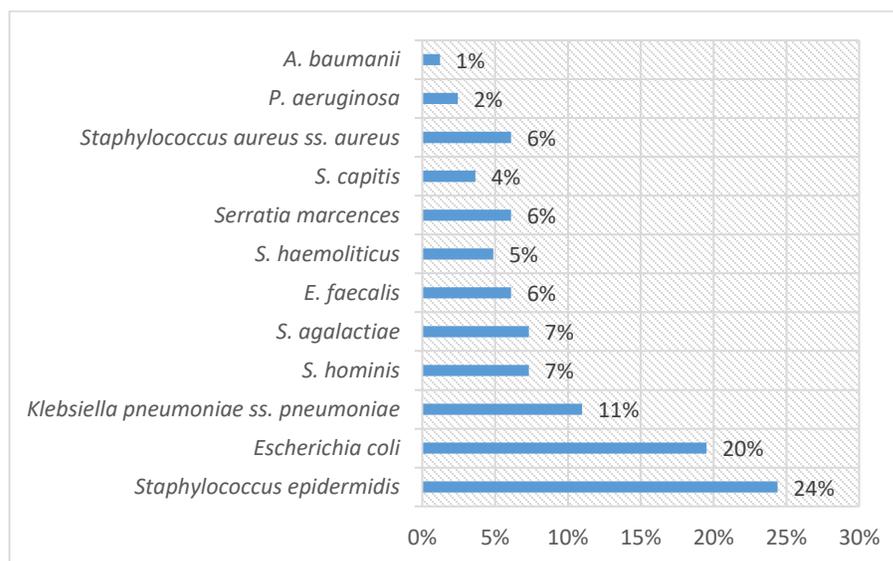
8.3 PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN UCI NEONATAL

Grafica 15. Frecuencia de microorganismos aislados de muestras de UCI Neonatal según la coloración de Gram.



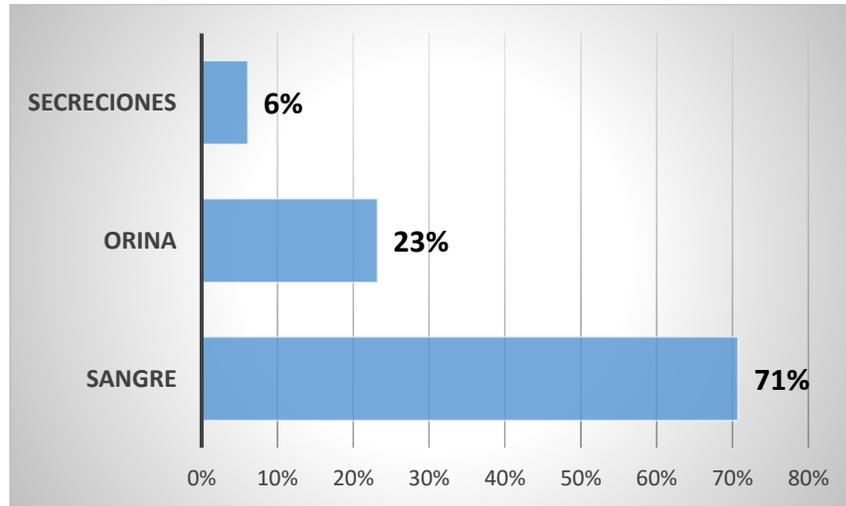
La gráfica 15, muestra a los gérmenes Gram (+) como los más frecuentes en la UCI neonatal.

Grafico 16. Frecuencia de microorganismos en UCI neonatal.



En la gráfica 16, se observa la frecuencia de presentación de agentes siendo *S. Epidermidis*, *E Coli*, *K. Pneumoniae*, *S. Agalactiae* los de destacar.

Grafica 17. Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en servicio UCI Neonatal.



La mayor frecuencia de aislamientos fueron en hemocultivos, seguido de orina (Grafica 17).

Tabla 15. Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en UCI Neonatal.

MICOORGANISMOS	ORINA		SANGRE		SECRECIONES	
	N	%	N	%	N	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0%	20	34%	0	0%
<i>Escherichia coli</i>	12	63%	4	7%	0	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	11%	5	9%	2	40%
<i>S. hominis</i>	0	0%	6	10%	0	0%
<i>S. agalactiae</i>	1	5%	5	9%	0	0%
<i>E. faecalis</i>	2	11%	3	5%	0	0%
<i>S. haemoliticus</i>	0	0%	4	7%	0	0%
<i>Serratia marcescens</i>	1	5%	4	7%	0	0%
<i>S. capitis</i>	0	0%	3	5%	0	0%

MICOORGANISMOS	ORINA		SANGRE		SECRECIONES	
	N	%	N	%	N	%
<i>A. baumannii</i>	0	0%	1	2%	0	0%
<i>Staphylococcus aureus ss. Aureus</i>	0	0%	2	3%	3	60%
<i>P. aeruginosa</i>	1	5%	1	2%	0	0%
Total	19	100%	58	100%	5	100%

En la tabla 15, se observa que en la UCI neonatal los principales microorganismos aislados en las muestras de orina fueron: *E. Coli*, *K. Pneumoniae* y *E. faecalis*. En sangre fueron: Estafilococos coagulasa negativos (*S. Epidermidis*, *S. Hominis*, *S. haemoliticus*, *S. capitis*) *S. Agalactie* y *K. Pneumoniae*, mientras que en secreciones, según lo esperado el *S. Aureus* ocupó el primer lugar.

Tabla 16. Perfil de resistencia bacteriana de Gram Negativo en UCI Neonatal, 2016.

Antibiótico	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. marcescens</i>
	N: 12	N:5	N:2
BLEE	0	20	
Piperacilina/Tazo	2,3	20	0
Ceftazidima	17,4	20	0
Ceftriaxona	17,4	20	0
Cefepima	18,2	20	0
Aztreonam	17,4	20	0
Ertapenem	2,3	0	0
Imipenem	0	0	0
Meropenem	0	0	0
Amicacina	0	0	0
Gentamicina	26,4	0	0
Ciprofloxacina	14	0	0
Trimetoprima/Sulfa	63,1	20	0
Tigeciclina	41,9	0	0

La Tabla 16, muestra los perfiles de resistencia para agentes Gram negativos en UCI neonatal en el que no se documenta presencia de BLEE para *E. coli*, llama la atención los datos de resistencia a TMP-SM

Tabla 17. Perfil de resistencia bacteriana de Gram Positivas en UCI Neonatal, 2016.

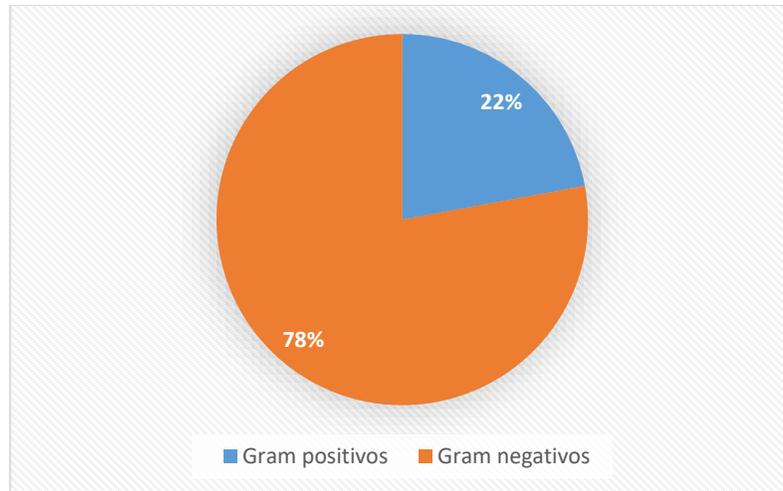
Antibiótico	S. epidermidis	S.hominis	S. haemoliticus	S. agalactiae	E. faecalis
	20	6	4	5	3
Oxacilina	95	66,7	75		
Ampicilina					0
Gentamicina	65	66,7	75		33,3
Rifampicina	5	16,7	0		
Trimetoprima/Sulfa	65	83,3	25		
Clindamicina	70	50	50	20	
Eritromicina	80	83,3	75	0	
Linezolid	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0

En la tabla 17, se muestra resistencia importante a oxacilina, eritromicina, clindamicina y gentamicina de los agentes Gram (+) aislados.

8.4 SERVICIOS NO UCI DE PEDIATRIA

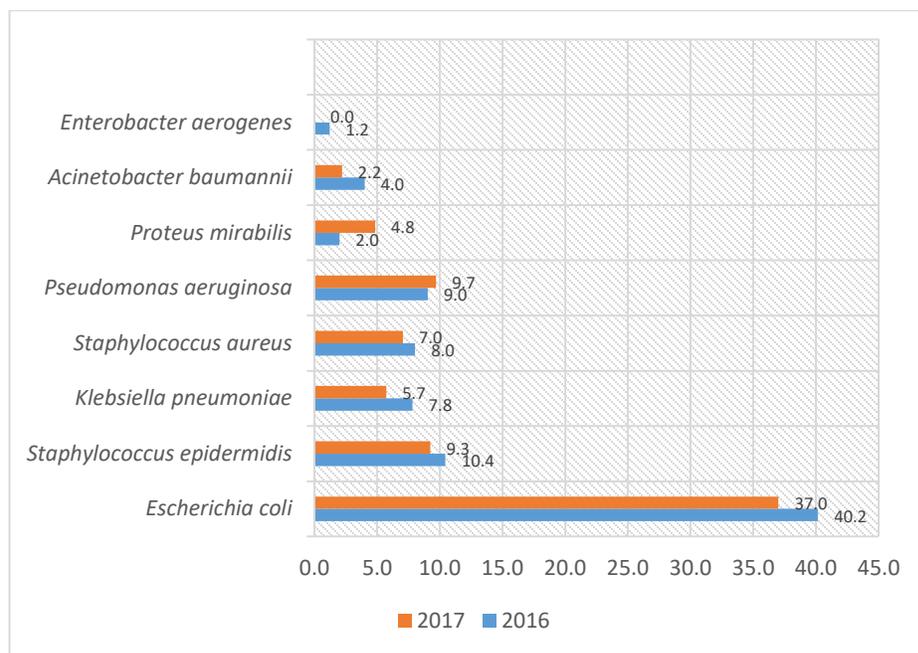
Se tuvieron en cuenta 584 aislamientos en los servicios no UCI (observación pediatría, hospitalización pediatría e infectología pediátrica) durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de Enero de 2016 hasta 30 de Junio del año 2017.

Grafica 18. Frecuencia de microorganismos aislados de muestras de servicios No UCI según la coloración de Gram.



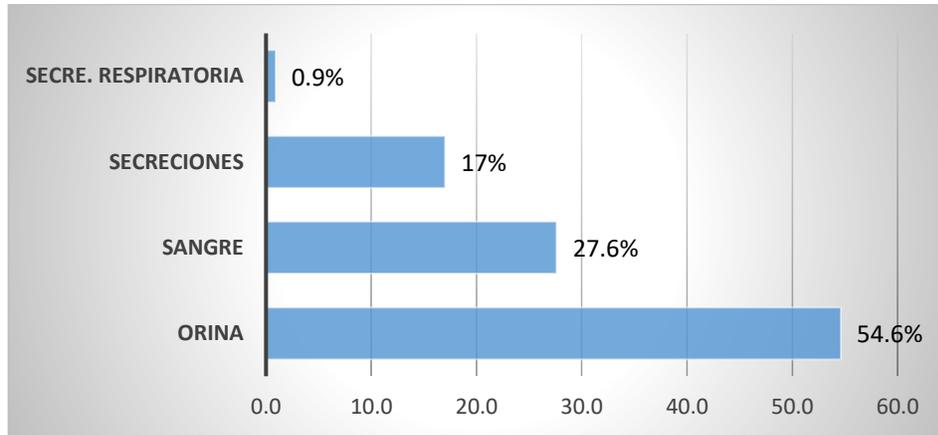
Los gérmenes más frecuentes en los servicios No UCI de pediatría fueron los Gram negativos con el 78%.

Grafica 19. Frecuencia de microorganismos en servicio no UCI de pediatría.



El agente más frecuentemente aislado fue *E. Coli*, seguido por *S. Epidermidis*, *K Pneumoniae* y *S. Aureus* en cuarto lugar como se observa en la gráfica 19.

Grafica 20. Frecuencia de aislamientos por tipo de muestra en servicio NO UCI de pediatría.



La mayoría de aislamientos se realizaron en sangre, seguido de orina y secreciones en piel; solo 5 aislamientos de secreciones respiratorias. (Grafica 20).

Tabla 18. Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en los servicios de pediatría No UCI.

TIPO DE MUESTRA	ORINA				SANGRE			
	2016		2017		2016		2017	
MICOORGANISMOS	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	183	98,9	70	83,3	11	9,8	6	12,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0,0	0	0,0	45	40,2	18	36,7
<i>pneumoniae ss. pneumoniae</i>	24	13,0	7	8,3	10	8,9	4	8,2
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	0	0,0	0	0,0	18	16,1	8	16,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	9,7	0	0,0	11	9,8	9	18,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,0	0	0,0	17	15,2	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	10	5,4	7	8,3	0	0,0	4	8,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	235		84		112		49	

Tabla 19. Frecuencia de microorganismos por tipo de muestra en los servicios de pediatría No UCI (secreciones, secreciones respiratorias).

TIPO DE MUESTRA	SECRECIONES				SECRECIONES RESPIRATORIAS			
	2016		2017		2016		2017	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	6	10,0	8	20,5	0	0,0	0	0,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	11,7	3	7,7	0	0,0	0	0,0
<i>pneumoniae ss. pneumoniae</i>	5	8,3	2	5,1	0	0,0	0	0,0
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	22	36,7	8	20,5	0	0,0	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	23,3	13	33,3	2	40,0	0	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,0	5	12,8	3	60,0	0	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	60		39		5		0	

En la tabla 18, se observa que en los servicios de pediatría no UCI los principales microorganismos aislados en las muestras de orina fueron: *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *P. mirabilis*; en las muestras de sangre se aislaron especialmente, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, con una disminución notable en su frecuencia ya que en el primer semestre del año 2017 no se encontró.

En la tabla 19, se observa que el germen más frecuentemente aislado en secreciones de piel fue *S. Aureus*, llama la atención para el año 2017 el aumento en los aislamientos para *A. baumannii*. Con respecto a las secreciones respiratorias, en el año 2016 *Acinetobacter Baumannii* se demostró en la mayoría de aislamientos.

Tabla 20. Perfil de resistencia bacteriana de Gram Negativos en servicios No UCI 2016 a I-2017.

Antibiótico		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
		235	123	55	17	48	28	24	9
ESBL	ESBL	18,8	13	40	41,2				
AMP	Ampicilina	76,2	72,4	83,6	88,2	97,9	100	45,8	66,7
AMC	Amoxi/Acido Clavu	2,6	1,7			93,8	100		
SAM	Piperacilina/Tazo	51,5	46,4	26,8	17,6	10,9	7,4	33,3	66,7
TZP	Cefalotina	23,3	14,3	45,5	100	97,9	100	100	100
CEP	Cefuroxima	21,7	13	50	50	95,7	100		
CZO	Ceftazidima	21,7	13	45,5	41,2	18,8	7,1	25	66,7
CXM	Ceftriaxona	23,5	12,7	45,5	41,2	97,9	100	37,5	0
CAZ	Cefepima	1,3	0,8	48,8	41,2	8,7	10,7	29,2	66,7
CRO	Cefoxitina	21,7	17,9	7,3	5,9	93,8	100	95,8	100
FEP	Aztreonam	2	0	45,5	100	18,8	20		
FOX	Ertapenem	1,3	0	17,1	17,6			0	0
ATM	Imipenem	2,7	0	9,1	11,8	12,5	10,7	25	66,7
ETP	Meropenem	0	0	10	5,9	8,7	10,7	25	66,7
IPM	Amicacina	20	24,4	0	5,9	10,4	0	12,5	33,3
MEM	Gentamicina	30,6	60	16,4	17,6	16,7	7,1	25	33,3
AMK	Ácido nalidíxico	12,8	8,9	16,4	11,8				
GEN	Ciprofloxacina	15,3	6,7	0	0	16,7	14,3	25	33,3
CIP	Norfloxacina	59,1	59,3	41,8	41,2				
SXT	Trimetoprima/Sulfa	1,2	0	6,7	0	50	25		
FOS	Fosfomicina	0	0	0	0	56,2	0		
COL	Colistín	1,3	0	25,5	16,7	0	0		
NIT	Nitrofurantoina	0	0	0	0	97,9	100		

La Tabla 20, muestra los perfiles de resistencia de los antimicrobianos en los servicios de pediatría No UCI para Gram negativos. El porcentaje de BLEE para *E. coli* tuvo disminución respecto al 2016 en 13%, así como a piperacilina/tazobactam y a la totalidad de las cefalosporinas de tercera y cuarta

generación los cuales se encuentran por debajo de 30% de resistencia. Se evidencia disminución a ciprofloxacina con 6.7% y un aumento significativo a gentamicina en el 60%. No se presentó resistencia a carbapenemicos.

Para *K. pneumoniae*, se observó aumento en la resistencia a la mayoría de antibióticos excepto a piperacilina/tazobactam con descenso en el 10% durante 2017; en cefalosporinas de tercera generación sigue estando por encima del 40% y se observa una resistencia variable a carbapenemicos.

P. aeruginosa tuvo una disminución en el porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como una adecuada sensibilidad a piperacilina/tazobactam

Tabla 21. Perfil de resistencia bacteriana de Gram Positivo en los servicios de pediatría No UCI 2016 a I-2017.

Antibiótico		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
		2016	2017	2016	2017
		42	16	57	21
PEN	Penicilina G	92,9	100	84,2	71,4
AMP	Ampicilina	90,6	100		
OXA	Oxacilina	50	37,5	61,4	42,9
CPT	Ceftarolina	18	0	0	0
FOX	Cefoxitina	50	37,5	60	42,9
GEH	Gentamicina-AC	2,4	0	19,3	9,5
GEN	Gentamicina	2,4	0	37,5	28,6
STH	Estreptomina-AC	2,4	0	5,3	0
RIF	Rifampicina	0	0	5,4	0
CIP	Ciprofloxacina	5,6	0	18,8	14,3
NOR	Norfloxacina			12,5	14,3
SXT	Trimetoprima/Sulfa	0	0	59,6	33,3
CLI	Clindamicina	0	0	35,1	33,3
DAP	Daptomicina	0	0	0	0
ERY	Eritromicina	16,7	12,5	64,9	52,4

Antibiótico		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
		2016	2017	2016	2017
		42	16	57	21
NIT	Nitrofurantoina	0	0	0	0
LNZ	Linezolid	0	0	1,8	4,8
VAN	Vancomicina	0	0	0	0
TGC	Tigeciclina	0	0	0	0

Los perfiles de resistencia en servicios de pediatría No UCI para agentes Gram positivos demuestran que en *S. aureus* hubo ligera disminución en los porcentajes de resistencia a oxacilina y eritromicina. No se presentó resistencia a vancomicina en los dos periodos observados. *S. epidermidis*, muestra una mayor sensibilidad a la mayoría de antibióticos respecto a su comportamiento en servicios de UCIs. (Tabla 21).

9. DISCUSION

La revisión actual permitió determinar las tendencias de la resistencia a los antibióticos en el servicio de pediatría del HUHMP. Se identificó que los patógenos más frecuentes son *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) y *S. aureus* (9%). La distribución de los microorganismos reportados es comparable a lo publicado por datos del grupo GERMEN en un estudio de tendencia de la resistencia a los antibióticos en unidades de cuidados intensivos y salas generales de instituciones hospitalarias de Medellín y municipios del área metropolitana. A pesar de que no hay estudios locales en población pediátrica, nuestros resultados difieren del estudio realizado previamente en la UCI adultos del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, en el 2003 y 2004, donde los microorganismos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. (Bermudez, 2005) Y una UCI de clínica Medilaser en el 2008, donde se determinó que los microorganismos más prevalentes fueron *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae* 36%, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* 21%.

Nuestro estudio particularmente, permitió la identificación de patógenos emergentes como *Staphylococcus epidermidis* ocupando el segundo lugar de presentación con el 14% y en las unidades de cuidado intensivo (UCIP; UCIN) el primer lugar con un 30% y 24% respectivamente. Sin embargo comparado con lo reportado por los grupos nacionales (GREBO, ACIM, GERMEN) este microorganismo no representa importancia dentro de la prevalencia en las unidades pediátricas. Según la literatura del 2-10% de los cultivos contaminados podrían corresponder a este germen, no obstante a pesar de que la resistencia bacteriana no es considerada como un factor de virulencia propiamente dicho, el perfil de este microorganismo indica que pueden haber cepas que posean resistencia mediada por gen Mec-A, hecho que puede sugerir que se trate de un patógeno responsable de sepsis hospitalarias con incidencia mayor en relación con dispositivos intravasculares, heridas y en pacientes inmuno deprimidos.

Con respecto al *S. aureus* se demostró una disminución de la resistencia en aislamientos de SARM provenientes de las unidades de cuidados intensivos y de otras áreas de hospitalización, la cual pasó de 76% en el 2014, según estudio realizado por Cáceres y col. donde describen la etiología del síndrome febril agudo en niños de 1 mes a 5 años atendidos en el servicio de urgencias del Hospital de Neiva, a 50 % en nuestros resultados para el año 2017. De la misma manera, el estudio de resistencia bacteriana latinoamericana reportó un porcentaje de resistencia a la oxacilina de 55,6 % en el 2005 y de 16,9 % en el 2010, en los hospitales colombianos que participaron.

Según GREBO en la actualidad el porcentaje reportado de meticilino resistentes en UCI es del 61-71%, comparable con nuestro estudio donde se reportó un 61% de SAMR. Preocupa aun la alta tasa del *S. aureus* meticilino resistente. La literatura mundial informa que el mayor impacto de este perfil se observa en infecciones de piel y tejidos blandos más que en otras infecciones. Se considera el perfil global de resistencia similar a los clones de origen comunitario como el USA 300-400 donde se mantiene la sensibilidad a la clindamicina y trimetoprim sulfametoxazole.

La disminución del porcentaje de resistencia de *S. aureus* a la oxacilina, también se ha evidenciado en otros países. Entre 2007 y 2011, en Canadá, Lagacé-Wiens, et al., encontraron una reducción de la proporción de resistencia de 33 a 21,2 % en pacientes hospitalizados en servicios generales, y de 28,2 a 17,7 % en aquellos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos(Lagacé-Wiens, Adam, Low, & Blondeau, 2013). En el Reino Unido, Livermore describió un incremento gradual de SARM entre 1997 y 2000, momento en el cual la frecuencia fue de 40 %; sin embargo, desde el 2003 se ha reducido, hasta alcanzar 15 % en el 2011(DM, 2012).

En nuestro estudio se evidencia una sensibilidad completa del *S. aureus* a clindamicina comparada con lo reportado por el Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia del 6%, lo cual se convierte en una herramienta a la hora de plantear un manejo antibiótico para este germen. No se han presentado aislamientos resistentes a vancomicina de *S. aureus* recolectados en el periodo analizado; a pesar de la disminución de la resistencia de *S. aureus* a la oxacilina, recientemente se ha encontrado, no solamente en SARM sino en aislamientos de esta especie sensibles a la oxacilina, una reducción de la sensibilidad a la vancomicina, usualmente con una CIM entre 1 y 2 µg/ml, fenómeno este denominado “MIC creep” y que se asocia a una menor eficacia del tratamiento con vancomicina en casos de infecciones complicadas, como neumonía y bacteriemia(Dhand & Sakoulas , 2012).

Con relación a las bacterias Gram negativas, uno de los hallazgos más importantes en este estudio fue la resistencia observada a ciertos antibióticos. Se demostró un aumento significativo de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* del 21.4% en servicios UCI y NO UCI, siendo mayor a la reportada por el grupo GREBO en los servicios NO UCI (14%) y equiparable a la resistencia reportada en las UCI (24%). Asimismo, se evidencia la tendencia al aumento de la resistencia a este grupo de antibióticos en *K. pneumoniae* tanto en servicios No UCI en donde paso del 40 al 54% y en UCI pediátrica del 26 a 68 %, comportamiento similar a lo referido por el grupo GREBO aunque con una tasa mayor de resistencia que fue para el 2016 de 38%, resultados que difieren en lo

reportado por el Grupo de Estudio de la Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia en 14 hospitales de tercer nivel de siete ciudades del país entre 2006 y 2008, estudio en el que estos dos microorganismos presentaron una disminución estadísticamente significativa de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (Briceño, Correa, Torres, Pacheco, & Montalegre, 2010).

En nuestro estudio la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae*, puede explicarse principalmente por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). *E. Coli* muestra un comportamiento similar a lo reportado por GREBO 2016 del 20% y que ha ido en ascenso especialmente para *K. pneumoniae* relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro generadores de este tipo de resistencia, superando en más de un 20% en el servicio hospitalario lo reportado (31%), siendo el doble al compararlo con el servicio de UCI pediátrica (62.5%). El porcentaje de menor resistencia por BLEE se presenta en la UCI neonatal con un 20% teniendo un valor mayor a lo reportado por el grupo GREBO (10%) para el año 2016. Este microorganismo se consolida en Colombia como uno de los principales retos en el manejo hospitalario y la terapia antimicrobiana, siendo el segundo microorganismo más frecuente en UCI de acuerdo a lo reportado por Hernández et al y en este estudio supera el porcentaje de resistencia presentado por Martínez. En un estudio reciente realizado en cinco hospitales y clínicas del departamento del Cesar realizado por Giovanetti y cols, se evidenció un porcentaje de BLEE para *E. coli* de 21.8%, similar a lo reportado para *E coli* en nuestro estudio y para *K. pneumoniae* de 28.63% por debajo de los valores obtenidos por nosotros.

En 1997 ya se reportaban cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en el 5,7 y el 40,0 % de los aislamientos, respectivamente, en tres hospitales de Medellín (Robledo, Lopez, Sierra, & Robledo, 1999). En un estudio más reciente llevado a cabo en ocho hospitales de Bogotá, Cali y Medellín por el Grupo de Estudio de Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia en el 2002, se encontró que 11,8 % de las cepas de *E. coli* recuperadas de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos y 8,4 % de las recuperadas en pacientes en servicios No UCI producían BLEE, en tanto que las cifras para *K. pneumoniae* fueron de 32,6 y 29,8 %, respectivamente (Villegas, y otros, 2004).

La situación en los países vecinos es similar (Villegas, Blanco, Cifuentes-Osorio, & Rossi, 2011). En Brasil la proporción de producción de BLEE en *E. coli* fluctúa entre 10,0 y 18,0 %, y en *K. pneumoniae*, entre 40,0 y 50,0 % (28). Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en los países latinoamericanos, los porcentajes de producción de BLEE son menores en los países de la región Asia-Pacífico (con excepción de China), de Europa y de Estados Unidos, con promedios generales

de producción de BLEE en *K. pneumoniae* de 22,4, 13,3 y 7,5 % en cada región, respectivamente(Dhillon RH, 2012).

La resistencia de *E. coli* a los carbapenémicos evidenciada en 2.4% supera lo reportado por el grupo GREBO en el 2016 del 0.9%. En *K. pneumoniae* se observó un comportamiento similar a lo reportado con el 8%. En una revisión sistemática reciente de la resistencia en enterobacterias en Colombia, González, et al., (30) reportaron una tendencia al aumento en la resistencia a los carbapenémicos, en especial en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, fenómeno observado en varios países a nivel mundial(Navon-Venezia , Leavitt, Schwaber, Rasheed, & Srinivasan, 2009)(Nordmann, Cruzon, & Naas, 2009).

El primer reporte en nuestra región de cepas de *K. pneumoniae* con resistencia a carbapenémicos mediada por la producción de enzimas de tipo KPC, se presentó en el 2005 en dos hospitales (33). Posteriormente, en el año 2008, se presentó un brote en uno de estos hospitales originado en una cepa de *K. pneumoniae* del tipo KPC-3 portada por un paciente nacido y residente en Israel, que fue el segundo país del mundo, después de Estados Unidos, en donde hizo su aparición este tipo de bacterias(Lopez, y otros, 2011).

Por otra parte se evidencia sensibilidad completa a aminoglicosidos y nitrofurantoina, así como una creciente y significativa resistencia a ácido nalidixico, reportada del 50% porcentaje significativamente mayor a lo descrito por el Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia en un estudio en 23 instituciones hospitalarias del país del 2016.

El perfil de resistencia global para *Pseudomona aeruginosa* a piperacilina tazobactam es del 20%, resultado que coincide con los estudios realizados por Hernández et al y GREBO (20%).

Nuestros datos muestran una tendencia al ascenso de la resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en este periodo, la multi resistencia es común en estas dos especies bacterianas, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, como lo reporta el Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia en un estudio en 23 instituciones hospitalarias del país (Hernández-Gómez, Blanco, Motoa, Correa, & Maya, 2014). Dada la capacidad de diseminación de este tipo de aislamientos en el entorno hospitalario, la búsqueda activa de pacientes colonizados, y las medidas de aislamiento y control son fundamentales para su contención.

Para *Acinetobacter Baumannii* se evidencia un incremento en la resistencia a todos los B-lactámicos que supera el 50% así como para piperacilina tazobactam y cefepime que es del 60%, siendo mayor a lo reportado por el Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial (sic.) en Colombia en un estudio en 23 instituciones hospitalarias del país en el año 2016, donde describen resistencia para piperacilina tazobactam del 15% y del 33% para cefepime. Para los carbapenémicos se evidencia una resistencia que oscila alrededor del 60% y para los aminoglicosidos cercana al 30%, confirmando la gravedad para el manejo de este agente en el que progresivamente nos hemos ido quedando sin alternativas terapéuticas.

Es importante tener en cuenta el número de aislamientos de UCI neonatal, que resultó muy pequeño y no suficiente para plantear conclusiones, sin embargo consideramos importante dar a conocer los resultados obtenidos para facilitar al clínico en la toma de decisiones.

10. CONCLUSIONES

Se debe fortalecer el diagnóstico temprano de gérmenes multi resistentes, mediante la toma y análisis permanente de cultivos a cualquier muestra que sea capaz de permitir el crecimiento de patógenos, garantizando una toma y conservación adecuada para lograr una correcta interpretación de los hallazgos microbiológicos y especialmente la exclusión de contaminantes.

Se identificó que los patógenos más frecuentes son *E. coli* (42%), *S. epidermidis* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) y *S. aureus* (9%). El mayor número de muestras obtenidas en el servicio de pediatría corresponden a orina y el principal germen aislado es *E. coli*.

S. aureus demostró una disminución de la resistencia en aislamientos de SARM provenientes de las unidades de cuidados intensivos y de otras áreas de hospitalización. Se logró identificar el *Staphylococcus epidermidis* como un patógeno emergente que ocupa el segundo lugar de presentación en el servicio de pediatría y el primer lugar en las unidades de cuidado intensivo pediátrico, resultado que debe ser interpretado con cautela debido a que puede tratarse de contaminación por mala técnica en la toma de muestras. No obstante por el perfil de resistencia mediada por gen Mec-A, puede sugerir que se trate de un patógeno responsable de sepsis hospitalarias con incidencia mayor en relación con dispositivos intravasculares, heridas y en pacientes inmunodeprimidos.

En los servicios pediátricos sigue siendo un fenómeno creciente la resistencia en *E coli* a cefalosporinas de tercera generación. Claramente la infección urinaria por *E coli* con o sin bacteriemia detectada, sigue siendo motivo altamente frecuente de hospitalización en pediatría. Se observa un comportamiento más resistente en antimicrobianos que se consideran tratamiento habitual como el ácido nalidixico, sin embargo la resistencia a los aminoglucosidos es baja lo cual podría indicar ser una opción en escenarios muy específicos como infección de vías urinarias o en la optimización de esquemas de terapia combinada, por el contrario los porcentajes de resistencia a aminoglucosidos en no fermentadores es alta lo que limitaría su posible uso.

Existe aumento en la resistencia a *K. pneumoniae* por BLEE, que puede estar relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro generadores de este tipo de resistencia, especialmente en la UCI. La resistencia de *P. aeruginosa* y de *A. Baumannii* a los diferentes antibióticos es suficientemente alta y creciente, sugiriendo que se debe restringir el uso de medicamentos anti *Pseudomonas* y

reservarlos únicamente para los casos en que *P. aeruginosa* sea un agente probado

Se recomienda implementar un programa de control de infecciones en el servicio de pediatría: relacionado con la adherencia a higiene de manos, a los protocolos de aislamientos, limpieza y desinfección de áreas específicas, medidas para la detección de pacientes colonizados especialmente en las unidades de cuidado intensivo, alertas en las historias clínicas que permitan identificar a los pacientes colonizados para brindar medidas de aislamiento apropiadas.

Se deben implementar estrategias que permitan guiar la prescripción de antibióticos de acuerdo a los factores de riesgo del paciente, al estado clínico y sensibilidad antimicrobiana para deescalar la terapia (Guía de manejo antibiótico en pediatría).

BIBLIOGRAFÍA

Alberti, C., Bruns-Buisson, C., Burchardi, H., & Martin, C. (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patient from an international multicenter cohort study. *Intensive care medicine* , 28.

Amaya Donoso, N. (2009). Resistencia Bacteriana en UCI de clinica medilaser, Neiva. *Revista Facultad de salud, Universidad Surcolombiana*, 8.

America., I. D. (America). Bad Bugs, No drugs: As Antibiotic Discovery Stagantes. *Public Health* , 2004.

Bermudez, I. (2005). RESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO, NEIVA. *Facultad de salud, Universidad Surcolombiana*, 5.

Briceño , D., Correa, A., Torres, J., Pacheco, R., & Montaleagre , M. (2010). Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial de Colombia. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica*, 30.

Calvo J, M. (2009). Mecanismo de acción de los antimicrobianos. *Infec Micro biol Clin.*, 27.

Camargo. (2006). Nosocomial Infection Surveillance in a Colombian Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control*, 34.

Cortez, J., Gomez, C., & Cuervo, S. (2007). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Bogota, Colombia: Public Health implications. *Rev Salud Publica*, 9.

Degorcija , V., Sharma, M., Legac, A., & Graditier, M. (2006). Survival analysis the 314 episodes of sepsys in medical intensive care unit in university hospital. *Croatian medical journal* , 47.

Dhand, A., & Sakoulas , G. (2012). Reduced vancomycin susceptibility among clinical Staphylococcus aureus isolates ('the MIC Creep'): Implications for therapy. *Med Rep*, 4:4.

Dhillon RH, C. J. (2012). ESBLs: A clear and present danger? . *Crit Care Res Pract.* <http://dx.doi.org/10.1155/2012/625170>, 62.

DM, L. (2012). Fourteen years in resistance. *Antimicrob Agents*, 39.

Engel, C., Brunkhorts , F., Bone, H., & Grond, S. (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study . *Intensive care medicine*, 33.

Gales, A., Jones, R., & Forward, K. (2001). Emerging important of multidrog-resistente *Acinetobacter* species ans *S. malthophilia* as patogenos serirus. *Sentry Antimicrobial Surveillance Program*, 32.

Goossens, H., & Grabein, B. (2005). Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extendedspectrum Betalactamasa, Ampc, . *Diagnostic microbiology and infectious disease* , 53.

Hernández-Gómez, C., Blanco, V., Motoa, G., Correa, A., & Maya, J. (2014).

Evolución de la resistencia antimicrobiana en bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomedica..* <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica>, 34.

lañez, E. (1998). *Resistencia bacteriana a los antibioticos*. Mexico.

INDIRA BRICEÑO, M., & SUAREZ, M. (2006). Resistencia bacteriana en la unidad de Cuidado intensivo del Hospital Universitario de los Andes. *Revista de medicina interna y medicina crítica*, 3.

Kasper, D., & Harrison's, A. (2010). *Infectious Deseases*. New York.

Kathleen, H. (2011). The world medicines situation 2011 rational use of medicines. *World Health Organization*,.

Klevens, R., Edwadrs, J., Richards, C., & Gaynes, R. (2007). Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals. *Public health*, 122 (2).

Lagacé-Wiens, P., Adam, H., Low, D., & Blondeau, J. (2013). Trends in antibiotic resistance over time among pathogens from Canadian. *Antimicrob Chemother.* <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt023>, 68.

LEMUS, E. (2011). Costo de las infecciones intrahospitalarias. *Politica y sociedad Universidad Nacional de Colombia*, 8.

Lockhart, S., Abramson, M., Beekman, S., & Gallagher, G. (2007). Antimicrobial resistance among Gram negative bacilli causing infection in intensive care unit patients in the . *journal of clinical microbiology* , 45.

Lopez, J., Correa, A., Navon-Venezia, S., Correa, A., Torres, J., & Briceño, D. (2011). Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*, 17.

M, T. (2007). *Encyclopedia of infectious disease*. New Jersey: Wiley.

Markogiannakis, H., Pachylaki, N., Samara, E., & Et al. (2009). Infection in a surgical intensive care unit of a university hospital in Greece. *International journal of infectious Diseases*, 13.

Martinez Buitrago, E., Hernandez, C., Pallares , C., & Pacheco, R. (2014). Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali, Colombia. *Infection*, 18.

Mateus, J., Lenin, F., & Gonzalez, G. (2014). Resistencia a los antibióticos en dos UCI en Bucaramanga. *Salud y sociedad*, 1.

Navon-Venezia , S., Leavitt, A., Schwaber, M., Rasheed, J., & Srinivasan, A. (2009). First report on a hyperendemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States . *Antimicrob Agents Chemother*, 53.

Nordmann, P., Cruzon, G., & Naas, T. (2009). The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet* . *Infect Dis.* [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4), 9.

Quizhpe, A. (2011). *Acción frente a la resistencia bacteriana latinoamericana. Recuperar la salud integral y la armonía de los ecosistemas, para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos*. Ecuador.

Robledo, J., Lopez, J., Sierra, P., & Robledo, C. (1999). El Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY en Colombia, hallazgos iniciales en tres hospitales de Medellín. *Infectio*, 3.

Salud., O. m. (2001). *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a antimicrobianos*. Suiza: Minumun.

Schaechter. M. (2009). *The Desk Encyclopedia of Microbiology*. San Diego: California.

Silva, E., Pedro, M., Sogayar, A., & Silva, C. (2004). Sepsis epidemiological study. *Critical care*, 8.

Social, M. d. (2007). *ESTADO DEL ARTE DE LA RESISTENCIA BACTERIANA Y LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD EN COLOMBIA*. Bogota.

Styers, D., Sheehan, D., & Hogan, P. (2006). Laboratory based surveillance of current antimicrobail resistenace patterns and trends among *S. aureus*. *Annals of Clinical microbiology and antimicrobials*, 5.

Surveillance, S. N. (2004). *National Nosocomial infections (NNIS) System reports* . EEUU: American journal of infection control.

Sussman, O. (2012). *Terapia antimicrobiana*, (Vol. Capitulo 4). Mexico: Panamericana.

Tibayrenc, M. (2007). *Encyclopedia of infectious disease*. En T. M. New Jersey: Editor.

Villegas , M., Correa, A., Perez, F., Miranda , M., Zuluaga, T., & Quinn, J. (2004). Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Microbiol Infect Dis*, 49.

Villegas, M., Blanco, M., Cifuentes-Osornio, J., & Rossi, F. (2011). Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America - 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Infect Dis.* <http://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100007>, 15.einstein, R., Gaynes, R., & Edward, J. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram negative bacilli. *Clinical infection diseases*, 41.

Zahorec, R., Strakova, J., Mikula, J., Malik, P., & Novak, I. (2005). Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak republic. *Infection*, 33.

ANEXOS

Anexo A. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas pediátricas.