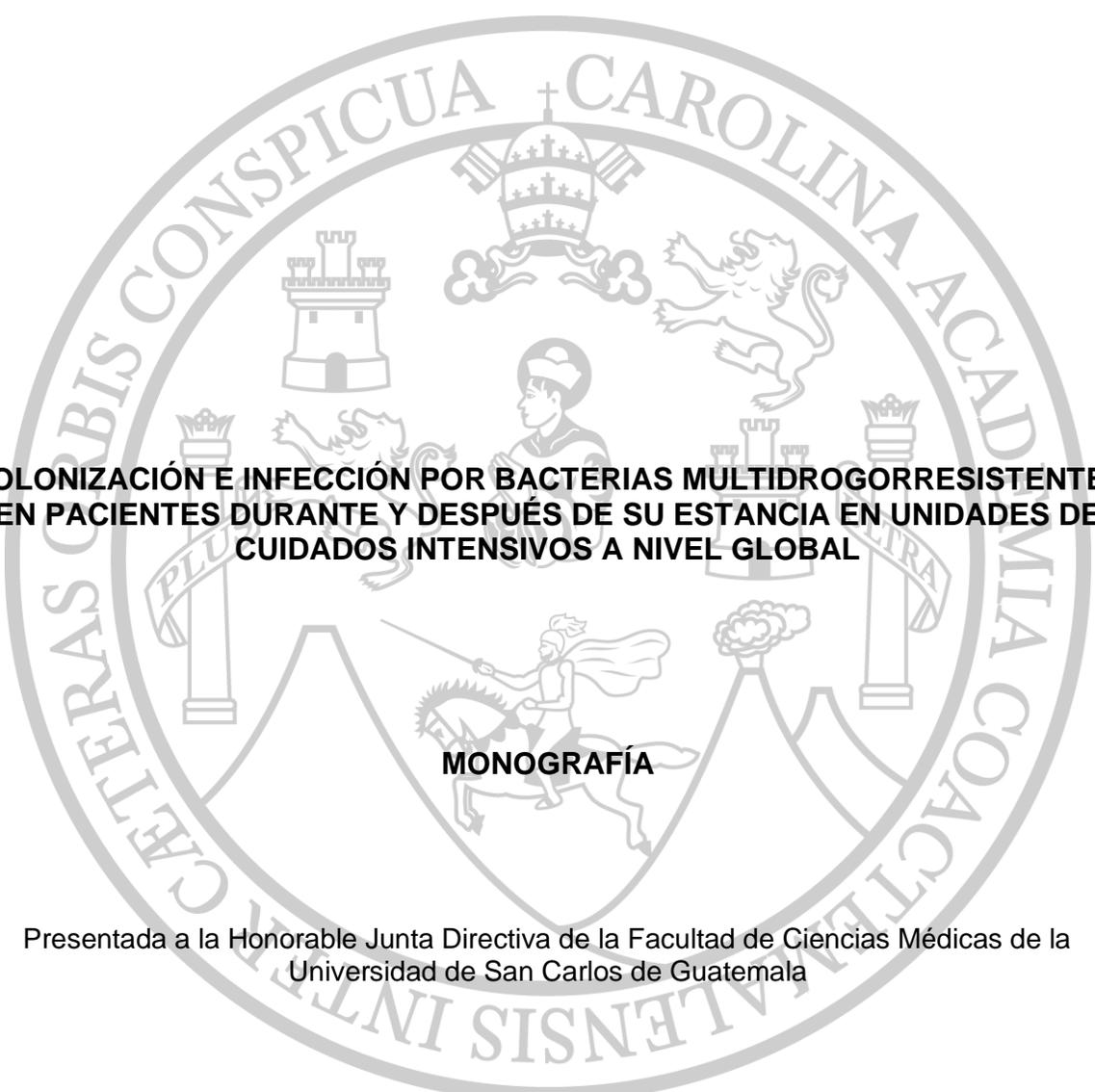


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central shield with a figure on horseback, a crown, and various heraldic symbols. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin text "UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS INTER CETERAS OBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTATA".

**COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR BACTERIAS MULTIDROGORRESISTENTES  
EN PACIENTES DURANTE Y DESPUÉS DE SU ESTANCIA EN UNIDADES DE  
CUIDADOS INTENSIVOS A NIVEL GLOBAL**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Andy Daniel Villatoro González**

**Christian Gabriel Blanco Alvarado**

**Médico y Cirujano**

Ciudad de Guatemala, septiembre de 2022



**USAC**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. ANDY DANIEL VILLATORO GONZÁLEZ      201500078    2994721080101
2. CHRISTIAN GABRIEL BLANCO ALVARADO    201500410    2996993660101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR BACTERIAS  
MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES DURANTE  
Y DESPUÉS DE SU ESTANCIA EN UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS A NIVEL GLOBAL**

Trabajo asesorado por la Dra. Iris Lorena Cazali Leal y revisado por la Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el uno de septiembre del año dos mil veintidós

*[Handwritten signature]*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora



*[Handwritten signature]*  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD  
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

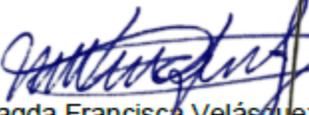
1. ANDY DANIEL VILLATORO GONZÁLEZ      201500078    2994721080101
2. CHRISTIAN GABRIEL BLANCO ALVARADO    201500410    2996993660101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR BACTERIAS  
MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES DURANTE  
Y DESPUÉS DE SU ESTANCIA EN UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS A NIVEL GLOBAL**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el uno de septiembre del año dos mil veintidós.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Toho  
Coordinadora

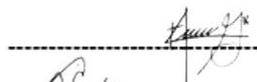
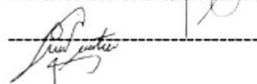


Guatemala, 1 de septiembre del 2022

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotros:

1. ANDY DANIEL VILLATORO GONZÁLEZ
2. CHRISTIAN GABRIEL BLANCO ALVARADO

  
-----  
  
-----

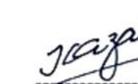
Presentamos el trabajo de graduación, en modalidad de monografía, titulada:

**COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR BACTERIAS  
MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES DURANTE  
Y DESPUÉS DE SU ESTANCIA EN UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS A NIVEL GLOBAL**

Del cual la asesora y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

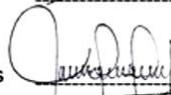
**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesora:**  
Dra. Iris Lorena Cazali Leal

  
-----  
**Dra) Iris Cazali Leal**  
Enfermedades Infecciosas  
Colegiado 5.987

**Revisora:**  
Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis

Registro de personal: 20140450

  
-----  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LCS 16.017



### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## DEDICATORIA

C. Gabriel Blanco A.

- A Dios:** Por darme la vida y dejarme descubrir por mí mismo el potencial que puedo tener.
- A mis padres:** Blanca Hilda Alvarado Marroquín y Héctor Alfredo Blanco Ruano; por mi vida, su paciencia, ejemplo, apoyo. Pero, sobre todo, por creer en mí.
- A mis hermanos:** Paola, Josselyn y Daniel; por su esfuerzo y apoyo incondicional cuando más lo necesité.
- A mi compañero de tesis:** Por su dedicación, responsabilidad, motivación y apoyo en este gran paso.
- A mis amigos:** Por siempre creer en mí y apoyarme cada vez que lo necesité.
- A mi pareja:** Por darme el apoyo emocional que necesitaba para dar un paso más.

Andy Daniel Villatoro González

- A Dios:** Por darme la vida y guiar mis pasos para poder cumplir esta meta.
- A mis padres:** Lilian Elizabeth España González y Marvin Francisco Villatoro Alvarado; por su amor incondicional, apoyo y sacrificio, gracias a ellos, me convertí en lo que hoy soy.
- A mi familia:** Por haberme brindado todo su apoyo y haber estado ahí en cada paso, incondicionalmente.
- A mi compañero de tesis:** Por su compromiso, dedicación y responsabilidad.

## AGRADECIMIENTOS

**A nuestra asesora y revisora:** Dra. Iris Cazali Leal y Dra. María Monterroso Soberanis, por su tiempo y noble disposición para guiarnos y orientarnos en este trayecto.

**A la Universidad de San Carlos de Guatemala:** Por ser nuestra casa de estudios durante 7 años. *Alma matér* que nos formó profesionalmente.

# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	i
<b>Introducción</b> .....	ii
<b>Objetivos</b> .....	iv
<b>Métodos y técnicas</b> .....	v
<b>Contenido temático</b> .....	1
1. <b>Capítulo I:</b> Resistencia bacteriana a los antibióticos: un problema de salud pública... 1	
2. <b>Capítulo II:</b> Patógenos bacterianos MDR en el contexto hospitalario .....	13
3. <b>Capítulo III:</b> Resistencia bacteriana a los antibióticos en las unidades de cuidados intensivos.....	28
4. <b>Capítulo IV:</b> Bacterias multidrogoresistentes y su repercusión durante y después de La estancia en unidades de cuidados intensivos.....	37
5. <b>Capítulo V:</b> Análisis.....	45
<b>Conclusiones</b> .....	51
<b>Recomendaciones</b> .....	52
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	53
<b>Anexos</b> .....	63

## PRÓLOGO

El propósito de los autores en esta monografía es describir la colonización e infección por bacterias multidrogoresistentes en pacientes durante y después de su estancia en unidades de cuidados intensivos en hospitales a nivel global. La monografía se divide en cinco capítulos; en el primero describen las generalidades, respuesta global, panorama mundial y principios sobre resistencia bacteriana a los antibióticos como problema de salud pública. En el segundo capítulo enumeran patógenos bacterianos multidrogoresistentes y su clasificación según severidad en el contexto hospitalario. En el tercero describen las generalidades, el riesgo de la resistencia y las estrategias para disminuir la resistencia bacteriana a los antibióticos en las unidades de cuidados intensivos.

En el cuarto capítulo detallan el pronóstico de la estancia en las unidades de cuidados intensivos y después de la estancia de una infección multidrogoresistente. En el quinto capítulo realizan el análisis de la información presentada en los capítulos anteriores. Por último, se presentan las conclusiones y recomendaciones.

La elaboración de este trabajo monográfico es el producto de gestionar información a través de la revisión exhaustiva y metodológica de materiales bibliográficos, seguido del análisis y síntesis de esta. Se tomaron en cuenta distintos tipos de bibliografía en los idiomas español e inglés, en las cuales se exponen diferentes puntos de vista, incluyendo las conclusiones de los autores mediante el desarrollo del tema.

María Alejandra Monterroso Soberanis

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 75 años, las preocupaciones por la resistencia bacteriana a los antibióticos (RB-ATB) han crecido a un ritmo exponencial convirtiéndose rápidamente en un problema de salud pública a nivel mundial, debido a las altas tasas de morbi-mortalidad y prolongación de estancias hospitalarias, además del alto coste económico que esta conlleva para el sector sanitario. Dicha resistencia está determinada por múltiples factores como, por ejemplo: la adaptación evolutiva de las bacterias; el uso inadecuado de antibióticos (ATB); la capacidad para el desarrollo de ATB eficaces contra nuevas cepas multidrogoresistentes (MDR); el contexto global que ha permitido el desarrollo de dicho problema de salud pública; entre otros.<sup>1-2</sup>

Para entrar en contexto, una bacteria MDR se caracteriza por la resistencia a tres o más ATB de diferentes familias a los cuales, de manera intrínseca, no presentaban resistencia con anterioridad. Dicha RB-ATB, puede tener un desarrollo intrínseco (interacción con el ecosistema) o extrínseco (intervención humana), determinados por mecanismos que facilitan la modificación, destrucción y disminución de la permeabilidad a las moléculas de ATB<sup>3-5</sup>

Debido al ritmo acelerado de producción de ATB, se estima que para el 2050 la RB-ATB podría provocar 10 millones de muertes por año. Según la OMS, muchos países presentan altas tasas de RB-ATB para microorganismos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). En estudios realizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de Latinoamérica, se ha encontrado altas tasas de resistencia a la vancomicina, piperacilina/tazobactam, quinolonas, carbapenems, ceftazidima y cefepima en múltiples bacterias como el MRSA y otros bacilos gramnegativos (BGN) MDR.<sup>1, 6-8</sup>

Los pacientes hospitalizados son más vulnerables a las infecciones bacterianas que la población en general, especialmente, aquellos con factores de riesgo para colonización como: estancia hospitalaria previa, edad mayor a 70 años, ingreso a la UCI anteriormente, entre otros. Las bacterias MDR pueden adquirirse durante la hospitalización, pero, algunos pacientes pueden estar colonizados o infectados incluso antes de la admisión al hospital. Lo importante es que los pacientes que albergan estos patógenos, son capaces de transmitirlos a otros pacientes, trabajadores de la salud, equipos médicos y superficies hospitalarias, lo cual, ocasiona el desarrollo y la supervivencia de estas bacterias. Algunas cepas, incluso, pueden persistir por meses en superficies, especialmente en UCI, a pesar de los múltiples procesos de descontaminación; por tanto, la contaminación cruzada por bacterias (y, sobre todo, por bacterias MDR) trae graves consecuencias para pacientes infectados y no infectados que residen dentro de una misma UCI o servicio de encamamiento, a pesar de no estar en contacto directo o

alojamiento conjunto. Se ha investigado que alrededor del 48% de pacientes infectados o colonizados por BGN MDR desarrollan infecciones luego del alta hospitalaria; y que más del 50% de estos individuos presentan la misma bacteria en el mismo sitio de aislamiento; además, ser portador de un BGN MDR aumenta las probabilidades de mortalidad luego del alta hospitalaria.<sup>4,7,9</sup>

Se han realizado múltiples investigaciones sobre la evolución de los pacientes colonizados o infectados por bacterias MDR en UCI; sin embargo, poco se sabe acerca de su evolución tras el alta del servicio. Por ende, la información científica que describe en conjunto dicha evolución, dentro y fuera de las UCI, es escasa cuando ambas van de la mano. Aun así, diferentes artículos recaban información útil que puede ser compilada y analizada para abrir nuevas fronteras de investigación. Por lo tanto, dicha información disponible sirve para crear una base científica para futuras investigaciones, y dar una perspectiva más amplia, a nivel global, con el fin de combatir el problema de la RB-ATB.

Por lo tanto, esta monografía tuvo como objetivo responder cuál es la relevancia de la colonización e infección por bacterias MDR en pacientes durante y después de su estancia en UCI a nivel global. Para ello, recopila información de fuentes de información primarias y secundarias, con el fin de destacar el fenómeno de la RB-ATB y la colonización e infección por bacterias MDR en este contexto; para implementar un enfoque holístico a la información existente y motivar investigaciones futuras a partir de esa base.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Describir la colonización e infección por bacterias multidrogorresistentes en pacientes durante y después de su estancia en unidades de cuidados intensivos a nivel global.

## Objetivos específicos

1. Describir la resistencia bacteriana a los antibióticos y la respuesta global de este problema.
2. Enumerar los patógenos bacterianos multidrogorresistentes intrahospitalarios prioritarios con base al consenso de la Organización Mundial de la Salud.
3. Describir la resistencia bacteriana a los antibióticos en las unidades de cuidados intensivos
4. Detallar el pronóstico, mortalidad y complicaciones que pueden desarrollar los pacientes que están o estuvieron infectados o colonizados por bacterias multidrogorresistentes en unidades de cuidados intensivos.

# MÉTODO Y TÉCNICAS

## Tipo de estudio

Monografía de tipo compilatoria.

## Diseño

Descriptiva.

## Fuentes de información:

Las fuentes principales de información abarcaron artículos científicos originales, observacionales, de cohorte y de revisión, de revistas indexadas a bases de datos como *Scopus* y *PubMed Central*; tesis de grado y posgrado de ciencias de la salud registradas en bibliotecas universitarias y, contenido científico de libros especializados en la materia. Para la búsqueda, se han utilizado metabuscadores como Hinari, Google Scholar y PubMed.

## Descriptores:

Se utilizaron los siguientes términos DeCS de búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas: “resistencia a múltiples medicamentos”, “unidades de cuidados intensivos”, “farmacorresistencia bacteriana”, “contaminación de equipos”, “pronóstico”, “complicaciones”, “mortalidad”, “salud global”, “microbiología” y “colonización bacteriana”.

De la misma forma, en inglés los términos MeSH fueron los siguientes: “*drug resistance, multiple*”, “*intensive care units*”, “*drug resistance, bacterial*”, “*equipment contamination*”, “*prognosis*”, “*complications*”, “*mortality*”, “*global health*”, “*microbiology*” y “*bacterial colonization*”.

## Selección de materiales utilizados:

La información obtenida se filtró con ayuda de los DeCS/MeSH en los diferentes metabuscadores mencionados anteriormente. En el apartado de anexos se presenta una matriz de los artículos utilizados como fuentes de información; estos están divididos según los términos utilizados, el tipo de estudio y el número de artículos encontrados (ver Anexo No. 1).

Inicialmente, se encontraron aproximadamente 273 documentos diversos; por lo que se seleccionaron solamente aquellos que cumplieron los siguientes criterios de selección: artículos disponibles en inglés o español; 85% de documentos con actualidad menor o igual a 5 años; 15%

de documentos con actualidad menor o igual a 10 años y mayor a 5 años (reservado para publicaciones que tengan información irremplazable y no puedan ser sustituidas por otros estudios con menor antigüedad); estudios de acceso público, o bien, capaces de visualizarse legalmente por medio de HINARI. Y se descartaron aquellos documentos que presentasen sesgos de selección, medición o confusión, o aquellos con conflictos de intereses descritos por los autores; como también aquellos documentos que no contaban con el texto completo disponible para su revisión.

Una vez filtrados, se resumieron y sintetizaron para su manejo adecuado en una base de datos en Excel que incluye bibliografía, palabras clave, DeCS, así como su respectiva síntesis. Dicha base de datos tuvo el fin de ser un recurso en línea compartido entre ambos autores que permitió la utilización y edición de la información, con el fin de conservar la reproducibilidad de la investigación.

Entre las fuentes primarias de información se utilizaron artículos de revisión, estudios descriptivos, metaanálisis, estudios científicos de cohorte y artículos de opinión de expertos. Como fuentes secundarias, se incluyó información de literatura gris de notas descriptivas de la Organización Mundial de la Salud publicadas en su sitio web, como tesis de grado en repositorios universitarios.

Finalmente, se utilizó el gestor de referencias bibliográficas de Mendeley, en conjunto con la “Guía para citar y elaborar referencias bibliográficas estilo Vancouver” de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

# CAPÍTULO I

## RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

### Sumario

- Generalidades
- Respuesta global de salud pública
- Panorama mundial
- Principios sobre resistencia bacteriana a los antibióticos

La resistencia bacteriana es un problema creciente de la cual se derivan consecuencias catastróficas en la salud del ser humano. Se prevé que las enfermedades infecciosas se coloquen entre las principales causas de decesos si continúa el patrón de consumo excesivo y poco racional de los mismos, superando incluso a las muertes por cáncer. Para poder describir la relevancia que tiene actualmente la resistencia a los antibióticos, se deben conocer previamente conceptos importantes, antecedentes de la problemática y cómo el problema ha sido abordado por distintas entidades mundiales de salud a lo largo de los años. Por tanto, este capítulo describe brevemente el origen de la problemática en el ámbito de la salud pública hasta la actualidad, las medidas que han sido tomadas y el impacto económico, ambiental y sanitario que ha derivado del mismo; finalizando con los conceptos básicos sobre el tema, para su mayor comprensión.<sup>10</sup>

### 1.1 Generalidades

La resistencia bacteriana a los antibióticos (RB-ATB) es un proceso intrínseco que tiene su origen desde hace millones de años y es producido por las bacterias como un mecanismo de supervivencia. Estos microorganismos han logrado adaptarse de manera impresionante y excepcional a los ambientes inhóspitos de la tierra, incluso en la ausencia total de oxígeno; por lo que su contacto en el pasado con antimicrobianos es seguro. Esta exposición a la que se enfrentaron las bacterias en la antigüedad les ha permitido desarrollar mecanismos de resistencia a lo largo del tiempo, inclusive antes de que el ser humano implementara estas moléculas contra ellas en la medicina.<sup>11-14</sup>

En comparación con estos microorganismos, nuestra experiencia con los antibióticos, hasta hoy, es apenas mayor a un siglo; es decir, una diferencia abismal en tiempo. Y, aunque el desarrollo químico-farmacéutico ha logrado grandes hazañas a través de la historia, aún quedan muchos progresos por realizar.<sup>1,12-17</sup>

Aunque el ser humano no sea el causante del origen de dicha resistencia, es indiscutible que ha tenido un papel importante en el incremento brusco de este fenómeno hasta la actualidad, a tal punto de ser considerado como un problema de salud global alarmante.<sup>12,14-15,18-22</sup>

Para entrar en contexto, un antibiótico (ATB) se definió originalmente como un agente producido por diferentes microorganismos con el fin de eliminar bacterias en un ambiente competitivo. Dicha definición ha sido ampliada para incluir fármacos sintéticos, como el Salvarsan, el primer ATB utilizado con fines terapéuticos y el primero en desarrollar RB-ATB.<sup>13,17</sup>

La RB-ATB se define como la capacidad de una bacteria para resistir los efectos de las moléculas de ATB. Con el objetivo de categorizar esta resistencia con fines clínicos y de investigación, en un consenso realizado entre diversos especialistas pertenecientes a la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (ReLAVRA), se definieron tres grupos principales:

- **MDR (*multidrug-resistance*):** aislamiento bacteriano resistente a tres grupos de antibióticos diferentes.
- **XDR (*extensively drug-resistance*):** aislamiento bacteriano resistente a casi todos los grupos de antibióticos, excepto a uno o dos de ellos.
- **PDR (*pandrug-resistance*):** Aislamiento bacteriano resistente a todos los grupos de antibióticos.

Es importante recalcar que para poder considerar la resistencia a un grupo antibiótico no deben tomarse en cuenta las moléculas antibióticas a las cuales la bacteria es intrínsecamente resistente y para ello se han publicado listados de grupos de antibióticos por la misma Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, los cuales, deben utilizarse de manera estandarizada para la categorización de resistencia en cada bacteria.<sup>14,22</sup>

Por otro lado, existen otros conceptos a tomar en cuenta cuando se aborda el problema de la RB-ATB: tolerancia y persistencia. La tolerancia se define como la capacidad de toda una población bacteriana para únicamente sobrevivir a tratamientos prolongados con ATB de tipo bactericida, lo que les permite resistir o ralentizar temporalmente las consecuencias letales de altas dosis de estos ATB, pero sin poder crecer en su presencia. A mayor tolerancia, mayor capacidad de crear mutaciones y mayor probabilidad de desarrollar resistencia. Por otro lado, la tolerancia también puede ocurrir en una subpoblación de variantes fenotípicas llamadas 'células persistentes'. Este tipo específico de tolerancia es la que se denomina como persistencia; por lo que la persistencia es un estado fenotípico más que un rasgo genético, y el mecanismo exacto de cómo los persistentes sobreviven al tratamiento con antibióticos aún es una incógnita.<sup>11,23</sup>

## 1.2 Respuesta global de salud pública

En los últimos 75 años, la RB-ATB ha desencadenado múltiples preocupaciones de manera creciente y a un ritmo exponencial, convirtiéndose rápidamente en un problema de salud pública a nivel mundial. La resistencia se ha visto influenciada por múltiples factores humanos, como también aquellos intrínsecos de las bacterias. Entre estos destacan: la asombrosa adaptación evolutiva de las bacterias para el desarrollo de resistencia; la capacidad del ser humano para detectar y combatir tales microorganismos; las prácticas de prescripción y uso de ATB en el sector sanitario humano y veterinario, como también en el sector agroindustrial; la capacidad tecnológica para el desarrollo de ATB eficaces contra nuevas cepas multidrogoresistentes (MDR); y, por supuesto, el contexto global, ha permitido el desarrollo de dicho problema de salud pública.

Dicho contexto, determinado por la respuesta del ser humano ante esta problemática, ha variado tanto a lo largo de la historia que, para su comprensión, se ha clasificado en 5 eras o periodos de tiempo que marcan los sucesos más relevantes:

### A. Era 1 (comprendida entre 1945 y 1963):

Gracias a Alexander Fleming, no solo se obtuvo el descubrimiento de la penicilina, sino, también el conocimiento oficial de la existencia de la RB-ATB en 1945. Sin embargo, el reconocimiento de la RB-ATB no comenzó a partir de ese año, pues durante la Segunda Guerra Mundial ya se conocía sobre bacterias resistentes a sulfonamidas. Es más, la primera bacteria resistente que sirvió como modelo para la explicación de este fenómeno, fue el *Staphylococcus aureus*, en la década de 1940, y descubierta por Mary Barber: una bacterióloga atraída por brotes y muertes por enfermedades hospitalarias en todo el mundo. Para 1954, se hablaba del peligro de los estafilococos resistentes y el fin de los ATB en el futuro, sugiriendo el estudio del equilibrio entre la naturaleza microbiana y el ser humano. Posteriormente, el rastreo de la propagación de cepas bacterianas particulares, inició las preocupaciones contemporáneas de esa época, motivando en Gran Bretaña y Estados Unidos, la moralización sobre la manera de despilfarrar recursos médicos recién descubiertos.

Grandes pensadores de la época advertían sobre la falta de comprensión sobre el impacto de la RB-ATB, aludiendo a las dificultades que estos fármacos tendrían en el futuro para ser eficaces frente a bacterias resistentes debido al uso indiscriminado que se les daba. Incluso, se llegó a reconocer por primera vez la culpa de la profesión médica

frente a este problema, debido a la alta complacencia que los médicos tenían con los pacientes que exigían constantemente ‘una inyección de penicilina’ como si de un hechizo se tratase.

Aun así, los esfuerzos insuficientes para contrarrestar la resistencia fueron grandes determinantes del problema; pues en 1959, aún tras una reunión de expertos en el tema, convocados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se llegó a asumir un papel internacional de coordinación en relación con la vigilancia o el uso apropiado de ATB durante varias décadas, debido al optimismo persistente con respecto a la capacidad de la industria farmacéutica para generar estos fármacos cada vez más novedosos.<sup>16</sup>

### **B. Era 2 (comprendida entre 1963 y 1981):**

Aquel optimismo marcado en la era anterior comenzó a tambalearse a principios de la década de 1960, gracias a investigaciones que demostraban la transmisibilidad de la resistencia por vía horizontal. Hasta entonces, la comunidad científica creía que la RB-ATB solo podía traspasarse entre la misma especie de manera vertical, heredando así su adaptabilidad a sus sucesoras; pero el asombro no se hizo esperar cuando se demostró que, mediante elementos genéticos móviles (que más adelante serían nombrados como plásmidos), las bacterias eran capaces de otorgar la resistencia a otras bacterias conjuntas, inclusive de otras familias. Además, debido al uso de los ATB en las granjas, investigadores comenzaron a reportar la propagación de bacterias resistentes en los animales.

En 1966, un artículo científico otorgó la denominación de ‘súper bacterias’ a aquellos microorganismos que eran capaces de mediar la resistencia por plásmidos. Tales denominaciones comenzaron a aumentar las preocupaciones por el futuro de los ATB; sin embargo, la respuesta al problema se mantuvo estática durante casi dos décadas, por lo que la RB-ATB no se consideraba como una preocupación global compartida.<sup>16</sup>

### **C. Era 3 (comprendida entre 1981 y 1992):**

A pesar de las preocupaciones por la resistencia mediada por plásmidos, la respuesta al problema continuó en silencio. No fue hasta 1981 que Stuart Levy (un científico clínico de la Universidad de Tufts, Estados Unidos) convocó a una conferencia a más de 147 científicos de 27 diferentes países, para discutir sobre la biología molecular, patogenicidad y ecología de los plásmidos bacterianos. Tal conferencia finalizó con la

firma de una declaración sobre el uso inadecuado de ATB a nivel global, señalándolo entonces como un problema de salud pública mundial. Dicha declaración fue aprovechada en 1981 para la fundación de la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA, por sus siglas en inglés), con el fin de concientizar al sector médico y público en general sobre el uso inadecuado de los ATB. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de dicha organización, la atención prestada de naciones influyentes a sus demandas fue deficiente y el problema siguió creciendo.<sup>16</sup>

#### **D. Era 4 (comprendida entre 1992 y 2013):**

Gracias a un impulso importante brindado por Joshua Lederberg (un biólogo molecular estadounidense) al presionar al Instituto de Medicina de los Estados Unidos para convocar un comité sobre amenazas microbianas emergentes, logró marcar el comienzo de un aumento en la atención al problema de la RB-ATB. Dicho comité sacó a la luz de la comunidad científica un volumen dedicado a las amenazas microbianas para la salud en los Estados Unidos, en el cual se incluían medidas de promoción de educación sobre ATB a personal de atención médica, veterinaria y del sector agrícola. Dicho informe fue el catalizador de políticas gubernamentales supervisadas por expertos, para combatir la falta de regularización y el uso inadecuado de los ATB. Fue así como el tópico sobre la RB-ATB tomó el trono en la investigación médica, dando lugar a múltiples artículos, volúmenes y libros sobre el tema; algunos enfocados en las preocupaciones sobre infecciones emergentes por bacterias resistentes.

A mediados de 1990, Europa adoptaría el mismo éxito en financiación para combatir las infecciones emergentes y la regulación del uso de ATB, lo que conllevaría a múltiples países europeos a tomar medidas para la prohibición de ATB en la agroindustria para la promoción del crecimiento. Más adelante, en el 2006, la mismísima Unión Europea adoptaría dicha prohibición, así como una mayor atención al uso adecuado de ATB en el sector sanitario humano y veterinario.

Para mediados de la década de 1990, la OMS retomaría el problema de la RB-ATB, publicando así su *Estrategia Global para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos*, la cual, no solo se enfocaba en el problema sanitario de dicha resistencia, sino, también en el impacto económico y en la seguridad nacional que este conlleva.

A su vez, la industria farmacéutica comenzaba a desviarse de la producción de ATB para enfocarse en otros fármacos de uso crónico. Dicha situación alarmó a la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y otros aliados, motivó esfuerzos para la prevención de una crisis de salud pública. Por lo tanto, se legisló exitosamente la exclusividad del mercado farmacéutico a la producción de ATB por 5 años, lo que, alentó el compromiso al desarrollo de estos fármacos.

Sin embargo, los reformadores de la época señalaban que los esfuerzos e intervenciones para detener la RB-ATB se veían saboteados por la ausente coordinación de múltiples sectores, nacionales e internacionales, especialmente el sector político. Por lo que, se advertía que años después, la humanidad se vería enfrentada ante problemas aún más graves por este fenómeno a nivel médico, social y económico.<sup>16</sup>

#### **E. Era 5 (2013 a la actualidad):**

En 2013, múltiples influencias comenzaron a afirmar que el problema de la RB-ATB era tan importante para el mundo como el cambio climático, se advirtió sobre el aumento de tasas de mortalidad por infecciones equiparables a las de la era victoriana. La publicación de informes sobre amenazas de la RB-ATB en los Estados Unidos despertaron la preocupación mundial debido a los patógenos priorizados que destacaban en sus reportes. Entre estos se encontraban: enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE, por sus siglas en inglés) y otros ATB; *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA, por sus siglas en inglés), gonococos y *Acinetobacter spp.* resistentes; e incluso tuberculosis MDR.

Fue en Gran Bretaña, con ayuda del Banco Mundial, que las preocupaciones sobre el impacto de la RB-ATB comenzaron a aumentar. La causa de la motivación eran las lógicas anticipatorias económicas que advertían en sus informes. Por su lado, Gran Bretaña pronosticó un aumento significativo del costo económico global para 2050, acompañado de grandes tasas de mortalidad anual; y el Banco Mundial complementó la información indicando que, si no se toman medidas para prevenir la trayectoria de la RB-ATB, la situación conducirá a una tasa anual de pérdida significativa global del PIB para 2050. Los países más pobres serán los más afectados, lo cual, representará una amenaza directa para el logro de los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS). Es así como, para 2016, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) se envolvió en el problema, apoyó directamente a la OMS y a diferentes instituciones relacionadas, con el fin de "defender y abogar por la acción contra la resistencia a los antimicrobianos al más alto nivel político".

En la actualidad, la OMS cuenta con el Sistema Global de Vigilancia Antimicrobiana (GLASS, por sus siglas en inglés) en el cual están involucrados poco menos de un tercio de los estados miembros de la OMS; pero esta afirma que están en la fase inicial del programa para combatir este problema. Los esfuerzos actuales para combatir el problema se basan en: la reducción del uso excesivo de ATB, a través de medidas sanitarias y de vacunación para disminuir la incidencia de infecciones; educación y regulación pública y de la comunidad médica y veterinaria, con respecto a la prescripción de ATB; e intentos de reducir aún más el uso de ATB en la agroindustria a nivel mundial.<sup>16</sup>

### **1.3 Panorama mundial**

La evolución de la RB-ATB es probablemente el caso mejor documentado de la evolución contemporánea. Dicho problema y las repercusiones que conlleva son cada vez más preocupantes a nivel mundial.<sup>12</sup>

Se sabe que múltiples factores están involucrados en esta crisis. Entre estos se encuentran agentes relacionados a negligencia, como son las prescripciones inadecuadas de ATB a cargo de profesionales sanitarios (entiéndase por profesionales sanitarios a médicos, enfermeros, veterinarios, odontólogos, etc.). Así mismo, el desinterés de la investigación por medio del aislamiento de patógenos causantes de una infección determinada en uno o varios pacientes, promueve el desarrollo de RB-ATB. Otro ejemplo es el uso desmedido de ATB en humanos y animales a lo largo de los años, lo que ha creado las condiciones perfectas para el desarrollo de resistencia genética en múltiples poblaciones de bacterias.<sup>1,14-15,20,22</sup>

Otros agentes responsables son aquellos determinados por política y entorno cultural. Muchos países no cuentan con regulaciones sobre el uso de ATB y su accesibilidad sin receta médica es viable, propiciando su uso inadecuado y excesivo sin restricciones. Es más, muchas bacterias vinculadas con epidemias de diferentes enfermedades se han convertido en patógenos resistentes catalogados como MDR.<sup>1,14-15</sup>

Por otro lado, otro sector involucrado en este problema es el agrícola. El uso desmedido de ATB como suplementos de crecimiento y salud en animales productores de alimento tiene la alta capacidad de estimular la propagación de bacterias resistentes y así progresar a infecciones de difícil manejo fuera de servicios sanitarios. Además, el problema de su uso en la comunidad agrícola no solo afecta al ser humano, sino, también al microbioma ambiental por medio de

desechos cargados de estas sustancias; las cuales, posteriormente, se filtran por aguas subterráneas o son esparcidas como fertilizantes, formando así otra cadena de propagación.<sup>15</sup>

Se sabe que la RB-ATB aumenta las tasas de mortalidad entre un 30% y un 44%, y continúan aumentando cada año. A su vez, aumenta la duración de la estancia hospitalaria y los gastos hospitalarios que esta conlleva, por lo cual, se convierte en una carga económica y de salud sustancial para el sistema de atención médica. El problema se desenvuelve cuando las opciones de tratamiento con antibióticos de primera y segunda línea son limitadas o no están disponibles, ya que, los profesionales de la salud pueden verse obligados a usar antibióticos más riesgosos y costosos para sus pacientes, incluso cuando existen tratamientos efectivos. Los datos muestran que en la mayoría de los casos los pacientes con infecciones resistentes requieren estancias hospitalarias significativamente más largas, más visitas al médico y recuperaciones más prolongadas, por lo que experimentan una mayor incidencia de discapacidad a largo plazo.<sup>15,19,21</sup>

Se ha visto que, en países como Estados Unidos (EE. UU.), las duraciones de las estancias hospitalarias para pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos se prolongan de 6 a 12 días en el mejor de los casos; y las estimaciones con respecto al costo médico oscilan entre USD 18 588.00 y USD 29 069.00 por paciente. Además, colectivamente, los costos adicionales para la sociedad por la pérdida de productividad laboral alcanzan los 35 mil millones de dólares por año.<sup>15,18</sup>

Se estima que cada año, las infecciones por bacterias resistentes provocan más de 23 000 y 33 000 muertes en los Estados Unidos y Europa, respectivamente. Si no se toman las medidas adecuadas, se estima que el número de víctimas por infecciones MDR en Europa, América del Norte y Australia aumente a 2,4 millones de víctimas por año, con un costo anual de hasta 3 500 millones de dólares estadounidenses. Sin una acción urgente, 10 millones de personas al año morirán de infecciones resistentes a los medicamentos para 2050.<sup>11,13</sup>

Por otro lado, en países más pobres y con sistemas de salud más débiles, la resistencia a los ATB resulta incluso un mayor problema. Para la contención de esta amenaza global, la OMS en mayo 2015, adoptó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, pero su implementación está resultando una tarea difícil, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos, donde las enfermedades infecciosas son persistentes, el fácil acceso a los antibióticos sin receta y la falta de el acceso a una atención primaria de salud de buena calidad está agravando el problema. En un estudio global realizado en 2010 sobre resistencia a las fluoroquinolonas de bacterias gram-negativas en urocultivos, se encontró que los tres principales

países con mayores índices de resistencia fueron: India 75%, Panamá 70% y México 49%; todos son países de ingresos bajos.<sup>20-21</sup>

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, fundado en 1997, recolectó cultivos entre los años 1997 y 2000, de pacientes con infecciones del tracto urinario, torrente sanguíneo, tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, en más de 80 centros en todo el mundo, incluidos 10 centros ubicados en países de América Latina como Brasil, Argentina, Chile, Uruguay, Colombia, Venezuela, y México. Dicho programa encontró bacterias resistentes a la ciprofloxacina en más del 20% de las muestras de orina, y una resistencia a ampicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) superior al 50%. Valores alarmantes que demuestran como los antibióticos empleados tradicionalmente se están volviendo ineficaces frente a poblaciones de bacterias en rápida evolución.<sup>21</sup>

Además, el problema de las bacterias gram-negativas es posiblemente más grave que los patógenos gram-positivos, debido a que comúnmente son más resistentes a múltiples fármacos. Por ello, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América lanzó la iniciativa 10-20 que solicitaba el desarrollo de al menos 10 nuevos agentes antimicrobianos para 2020 para tratar infecciones bacterianas; sin embargo, solo seis de estos (Ceftolozano-Tazobactam, Ceftarolina Fosamil, Ceftazidima-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Delafloxacina y Secnidazo) se han desarrollado y se han encontrado eficaces en el tratamiento de infecciones bacterianas gramnegativas MDR. Los resultados más recientes del programa SENTRY, detallan que cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas han cuadruplicado su prevalencia en infecciones a nivel global. Además de encontrar bacterias resistentes a quinolonas en el 50% de los pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) hospitalizados en Asia, y el porcentaje de aquellas resistentes a TMP/SMX es de hasta un 70% en África y América del Sur entre 2003 y 2010.<sup>21,24</sup>

En 2013, los CDC informaron sobre estadísticas de bacterias presentes en el tracto urinario, detallando que el 11% de las enterobacterias son resistentes a carbapenémicos, el 63% de las acinetobacterias son resistentes a múltiples fármacos y el 23% de las *Klebsiella* y *E. coli* se catalogan como betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Lo cual, es preocupante porque cerca de dos tercios de los especialistas en enfermedades infecciosas reportaron haber visto al menos una infección sin opción de tratamiento en el año 2019. Por otro lado, en América Latina, un estudio mexicano detalla que más del 50% de las infecciones nosocomiales en hospitales terciarios y más del 20% de las infecciones extrahospitalarias tienen un perfil de BLEE. Así mismo, en un estudio colombiano sobre resistencia de *E. coli* aislada en pacientes con ITU, se

reportan niveles de resistencia más altos contra ampicilina (61%), seguido por ácido nalidíxico (48%), TMP/SMX (48%) y ciprofloxacina (42%).<sup>21</sup>

#### **1.4 Principios sobre resistencia bacteriana a los antibióticos**

En la era anterior a los antibióticos, las bacterias de los hábitats naturales han albergado genes de resistencia a los antibióticos independientemente de las actividades humanas. Por lo tanto, los determinantes de la resistencia a los antibióticos existen de forma natural.<sup>12</sup>

La genética es clave para el desarrollo de la RB-ATB, pues esta puede ser transferida de manera vertical (herencia) u horizontal (plásmidos); o bien, originarse de manera espontánea por medio de mutaciones. Es pues aquí donde el uso inadecuado de ATB es capaz de desencadenar resistencia en múltiples generaciones de bacterias de una o varias familias, o aumentar la virulencia de las mismas. Esto es debido a que la diseminación generalizada de genes de resistencia a los antimicrobianos es el resultado de una administración inadecuada y excesiva de antibióticos, combinada con la capacidad bacteriana para transferir genes de resistencia a los antimicrobianos a través de plásmidos y transposones en la presencia de ambientes que facilitan esa transferencia.<sup>5,11,25</sup>

Una duración más corta de lo recomendado de terapia con ATB y la interrupción temprana de la misma, proporcionan una ventaja para las cepas bacterianas, dando como resultado que las infecciones causadas por bacterias resistentes progresen. Estas bacterias, por lo general, suelen desarrollar tolerancia y, posteriormente, resistencia gracias a mecanismos adquiridos para degradar o inactivar el antibiótico, bombear el antibiótico fuera de la célula o modificar el objetivo del fármaco. Es así como las bacterias aprenden a sobrevivir en un campo hostil para luego, tras el fallo en la terapia con ATB, comenzar a crecer dentro de ese ambiente.<sup>11,18</sup>

Por otro lado, el estrés oxidativo en las bacterias es importante. Los niveles altos de persistencia y las altas tasas de mutación pueden actuar sinérgicamente en bacterias estresadas y aumentar la probabilidad de mutaciones que confieren resistencia en el reservorio persistente. Es decir, el estrés es un factor importante en el vínculo persistencia-resistencia. Sorprendentemente, la persistencia y tolerancia a los fármacos también están presentes en las poblaciones de células cancerosas, donde están implicados en la recurrencia del tumor. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que esta subpoblación, de variantes fenotípicas, actúa como un reservorio sustancial para la aparición de resistencia a la terapia. Este intrigante paralelismo entre el cáncer y las infecciones, dos tipos de enfermedades aparentemente distintos, indica que las estrategias anti-persistentes también pueden ayudar a mejorar el resultado del tratamiento del cáncer.<sup>5,11</sup>

El método más común para detectar resistencia, es por medio de la medición de la concentración mínima inhibitoria (CMI), que es la concentración más baja de ATB que mataría o inhibiría el crecimiento de estas bacterias. Una población resistente tiene una CMI elevada; pero, si el fenotipo de resistencia solo ocurre en una subpoblación de células, entonces se conoce como heterorresistencia y es, a menudo, inestable, es decir, que cuando se cultiva en ausencia de antibióticos dentro de un número limitado de generaciones, el fenotipo puede volver a ser susceptible a los ATB. Sin embargo, aunque la mayoría de la población se volverá susceptible, todavía habrá una pequeña fracción de células resistentes.<sup>23</sup>

Por otro lado, la tolerancia no muestra diferencias en la CMI en comparación con una población susceptible, pero, aun así, puede sobrevivir a altas dosis de antibióticos bactericidas, a menudo mucho más altas que la CMI. Esta tolerancia se puede cuantificar midiendo la duración mínima de muerte (DMM) de la población; es decir, el tiempo que lleva reducir la población en un cierto porcentaje a una determinada dosis de ATB. Cuando el fenotipo de tolerancia solo ocurre en una subpoblación de células, entonces se le puede denominar como persistencia o heterotolerancia, esta subpoblación persistente, está presente de forma natural en casi todas las poblaciones bacterianas. La presencia de bacterias persistentes explica el patrón de muerte bifásico cuando las bacterias se tratan con antibióticos bactericidas: la primera fase con la pendiente más pronunciada marca el rápido declive de las células susceptibles; mientras que la segunda fase indica el lento declive de las células persistentes.<sup>23</sup>

En cuanto a la transferencia horizontal de genes (THG) es el proceso en el que las células bacterianas pueden intercambiar material genético a otras bacterias a su alrededor, transportando material genético en plásmidos, transposones o integrones. Estos actúan como vectores que transfieren la información genética entre bacterias e incluso entre los límites de las especies. Los tres mecanismos principales de THG son la conjugación, la transformación y la transducción. En la conjugación, el ADN se transfiere por contacto celular. En la transformación, no se requiere contacto de célula a célula, pero las bacterias naturalmente transformables absorben pequeños fragmentos de ADN desnudo. Y la transducción implica la transferencia de ADN a través de bacteriófagos.<sup>5</sup>

Esencialmente, estos mecanismos permiten una evolución extremadamente rápida, ya que con THG las bacterias pueden cambiar su estructura genética prácticamente de manera instantánea, con respecto a un rasgo que tiene un efecto dramático en la aptitud física en presencia de ATB. Si bien, la THG es el mecanismo principal por el cual las bacterias adquieren resistencia a los antibióticos, otro mecanismo clave son las mutaciones cromosómicas. La

principal diferencia entre estos mecanismos es la rapidez con la que se produce la adaptación de la resistencia en las bacterias.<sup>5,12</sup>

Al analizar toda esta información, sin duda alguna se aprecia que la RB-ATB es un problema con un gran impacto en el ámbito sanitario, económico y ambiental, sobre todo para países en vías de desarrollo. Al ser un problema multicausal, la regulación deficiente del mismo en muchos países da la pauta a que el crecimiento sea exponencial y crítico; es decir que, si no se invierte suficiente esfuerzo en frenar o contrarrestar el problema, la historia se seguirá repitiendo una y otra vez hasta que sea demasiado tarde para detenerlo y evolucione de manera catastrófica. Este problema es una realidad y diversos estudios han demostrado que la incidencia de infecciones MDR se han disparado drásticamente en los últimos años, acaparando una gran cantidad de valiosos recursos destinados a los sistemas de salud en países en desarrollo y cobran la vida de miles de personas cada año.<sup>5,11,13,15</sup>

## CAPÍTULO II

### PATÓGENOS BACTERIANOS MULTIDROGORRESISTENTES EN EL CONTEXTO HOSPITALARIO

#### Sumario

- Generalidades
- Prioridad 1: Crítica
- Prioridad 2: Elevada
- Prioridad 3: Media

Las bacterias MDR son consideradas por la OMS como un problema de salud mundial, ya que más de 50 mil personas mueren al año a consecuencia de bacterias resistentes, adquiridas en el hospital. Para poder centralizar la investigación y promover la creación de medidas eficaces para el manejo de los patógenos más nocivos y que producen mayores impactos negativos en los sistemas de salud, se han categorizado en tres grupos importantes; por lo que, el siguiente capítulo se enfoca en cada grupo prioritario determinado por la OMS, se describen los principales rasgos y efectos negativos que llevan al microorganismo a su clasificación, así como la distribución geográfica de la resistencia, teniendo así una visión global de la problemática.<sup>10</sup>

#### 2.1 Generalidades

Las infecciones por bacterias MDR, como se mencionó antes, son un problema creciente en el contexto del sistema sanitario ya que representan un alto costo de servicios hospitalarios y un peor pronóstico para los pacientes. Con el afán de guiar y promover la investigación de nuevos antibióticos, la OMS en el año 2017 publicó una lista de patógenos prioritarios en los que se tomaron en cuenta varios factores para su clasificación, entre los cuales se incluyen la incidencia, mortalidad, fatalidad, posibilidad de tratamiento, impacto clínico, entre otros. Por tanto, realizaron un consenso con especialistas afines al tema y se llegó a la conclusión de dividir estos patógenos en 3 grupos: prioridad crítica, elevada y media.<sup>26</sup>

##### Prioridad 1: Crítica

- A. *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos.
- B. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.
- C. *Enterobacterias*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL.

## Prioridad 2: Elevada

- A. *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.
- B. *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
- C. *Helicobacter pylori*, resistente a la Claritromicina.
- D. *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.
- E. *Salmonella*, resistentes a las fluoroquinolonas.
- F. *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas.

## Prioridad 3: Media

- A. *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina.
- B. *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina.
- C. *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

## 2.2 Prioridad 1: Crítica

### 2.2.1 *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos

La *A. baumannii* es un cocobacilo gramnegativo, no fermentador e inmóvil que ha ganado una gran importancia en los últimos años, ya que presenta una alta prevalencia, especialmente en UCI, su alta resistencia se ha atribuido al uso de antibióticos de amplio espectro.<sup>27</sup>

Una característica importante de la bacteria es poder crecer en casi todas las muestras de suelo y agua, por lo que el ambiente hospitalario propicia las condiciones necesarias para su crecimiento masivo. En superficies secas puede vivir por casi un mes, forma biopelículas resistentes, a la espera de su propagación, por medio del contacto directo con superficies. Las mayores tasas de resistencia se reportan en África y la India en donde la prevalencia de la resistencia llega a ser mayor al 50%, mientras que, en América, Asia y Oceanía las tasas de resistencia rondan entre el 31% al 50%.<sup>26, 28</sup>

Es un patógeno con alta virulencia en pacientes inmunosupresos o críticamente enfermos. Entre los factores de riesgo para adquirir *A. baumannii* se encuentran una prolongada ventilación mecánica, colonización anterior por esta bacteria, larga estancia en la UCI, intervenciones quirúrgicas, edad avanzada y quemaduras.<sup>28</sup>

Presenta una tasa de mortalidad mayor del 40%, con una alta tasa de transmisibilidad, lo cual, da lugar a brotes intrahospitalarios y a una alta carga sanitaria, aumentando la estancia hospitalaria considerablemente. Afortunadamente la infección y resistencia comunitaria rara vez se reporta. Actualmente, se cuenta con escasos recursos para su tratamiento intrahospitalario y existe poca probabilidad de desarrollo de antibióticos efectivos contra la bacteria para los próximos años. Estas razones hacen que la *A. baumannii* encabece la lista de patógenos críticos en el contexto hospitalario.<sup>26</sup>

Las características biológicas que hacen a la *A. baumannii* aumentar su patogenicidad son la proteína *OmpA* que se une a las células epiteliales y a las mitocondrias en las cuales causa disfunción y muerte celular programada, los lipopolisacáridos que permiten la adhesión a las células epiteliales, las fosfolipasas bacterianas, proteínas de unión a penicilina, producción de *slime*, producción de sideróforos, entre otros.<sup>27</sup>

La *A. baumannii* genera resistencia por medio de modificación e inactivación del antibiótico, mediada por enzimas (predominantemente betalactamasas), disminución de la permeabilidad del antibiótico por la expresión disminuida de porinas, expulsión del antibiótico por bombas de eflujo y alteraciones del sitio de acción. El tratamiento de elección para las infecciones graves son los carbapenémicos; sin embargo, las cepas resistentes van en aumento, por lo que muchas instituciones optan por uso de entrada de Polimixina asociada a Tigeciclina y un carbapenémico o Amikacina.<sup>26-28</sup>

### **2.2.2 *Pseudomona aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos**

La *P. aeruginosa* es una bacteria en forma de bastón; gramnegativa y oxidasa positiva; aerobia estricta; presenta un flagelo que le da movilidad; reside en agua y suelo; requiere mínimos nutrientes y tolera cambios ambientales, por lo que en el medio hospitalario puede encontrarse de manera frecuente.<sup>29</sup>

La prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos presenta los mayores porcentajes en los países del sudeste asiático en donde llega hasta el 50%, y en América, Asia y Oceanía donde la prevalencia de resistencia llega al 30%.<sup>26</sup>

La *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos presenta una mortalidad mayor al 40%, en el entorno intrahospitalario. Es responsable de cuadros de neumonía, infecciones urinarias, bacteriemias, entre otros; presentando una carga comunitaria moderada, ya que es menos problemática que las infecciones intrahospitalarias, causando más frecuentemente cuadros como infecciones oculares, otitis externa e infecciones cutáneas. Se reportan brotes intrahospitalarios

de infecciones por *P. aeruginosa* por lo que se le categoriza como un patógeno de alta transmisibilidad, hay pocos tratamientos de primera línea con actividad residual reducida para la *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Actualmente se encuentran en desarrollo pocos antibióticos para su tratamiento.<sup>26</sup>

Los factores predisponentes para adquirir una infección por este patógeno en un entorno hospitalario son comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión, neoplasias, uso previo de antimicrobianos, instrumentalización y cirugías previas. Es capaz de producir una amplia gama de infecciones, ya que posee muchos factores de patogenicidad, entre los cuales se encuentran: la proteína flagelar *FliD* que le permite infectar el epitelio respiratorio, produciendo el polisacárido alginato que atenúa la respuesta inflamatoria del hospedador, asociándose a daño en el parénquima. Posee un *pili* de tipo IV, que es importante en la supervivencia y formación de biopelículas.<sup>29</sup>

De igual manera la *P. aeruginosa* secreta factores de patogenicidad que incrementan su virulencia, como la secreción de toxinas que inducen apoptosis y la producción de ácido araquidónico por medio de la activación de la fosfolipasa A2. También es capaz de producir resistencia a los antibióticos por medio de enzimas que modifican las moléculas antibióticas, plásmidos que contienen genes de resistencia, y la capacidad de tener una bomba activa que expulsa a las moléculas que les da resistencia intrínseca contra fluoroquinolonas, beta lactámicos y aminoglucósidos. La resistencia a los carbapenémicos se da por disminución de la permeabilidad en la membrana externa.<sup>29</sup>

El tratamiento se basa en el antibiograma. Se ha utilizado colistina y Amikacina, recomendando utilizar la molécula betalactámica de mayor actividad antipseudomona disponible en el centro hospitalario para combinarla con Amikacina y obtener los mejores resultados.<sup>30</sup>

### **2.2.3 Enterobacterias, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL**

Las *Enterobacterias* son microorganismos gramnegativos que colonizan el tracto gastrointestinal en los seres humanos, tienen forma de cocobacilos, bacilos o pleomorfos. Son oxidasa negativos, aerobios facultativos, fermentan carbohidratos y no forman esporas.<sup>31</sup>

Entre las enterobacterias más importantes con altos índices de resistencia y un mayor efecto negativo en la salud humana, se deben mencionar la *Escherichia Coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.* y *Serratia spp.* La *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación (3GCR) presenta las tasas de resistencia más altas en el sudeste asiático y en el Medio Oriente, donde las tasas van del 31 %

al 50%; mientras que, en América, Asia, África y Oceanía, las tasas de resistencia van del 16% al 30%; por lo que, se puede inferir que en la mayor parte del planeta la tasa de resistencia supera el 16%. También presenta una elevada tasa de mortalidad, reportándose del 21% al 40%, con una alta carga comunitaria en donde su resistencia está bien documentada. Su principal mecanismo de transmisión es por medio de contacto con superficies contaminadas, lo que facilita su colonización e infección.<sup>26</sup>

La *Enterobacter spp.* 3GCR, exponen tasas de resistencia más altas en las regiones de América, Asia y Oceanía en donde llegan del 31-50%, seguidas por el sureste asiático en donde se encuentra una prevalencia de 5-15%. La mortalidad asociada es del 21% al 40%. Tiene un impacto medio en el ámbito hospitalario, ya que investigaciones realizadas no muestran un incremento significativo de la estancia hospitalaria secundaria al microorganismo. La *Enterobacter spp.* presenta resistencia intrínseca a betalactámicos como ampicilina y amoxicilina y a cefalosporinas de primera generación; sin embargo, se ha reportado falla terapéutica con betalactámicos de más amplio espectro por el desarrollo de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).<sup>26,32</sup>

La *Klebsiella spp.*, tiene un patrón de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en donde la mayor prevalencia se presenta en el sureste asiático y en el Medio Oriente, con un 31% a 50%; seguido por América, África y Asia con 16-30%; y en Asia oriental y Oceanía con prevalencia de 5-15%; mientras que la resistencia a carbapenémicos se encuentra con mayor frecuencia en Asia Oriental, Oceanía y países del Medio Oriente con un 5% al 15%.<sup>26,33</sup>

Las enterobacterias pueden desarrollar resistencia por medio de la producción de carbapenemasas o mutaciones estructurales. La 3GCR se origina por medio de la producción de betalactamasas de espectro extendido o betalactamasas *Amp-C* (transmitida por plásmidos o cromosomas). Por ello, las enterobacterias son responsables de producir infecciones comunitarias tales como infecciones del tracto urinario y de infecciones intrahospitalarias como infecciones del torrente sanguíneo y neumonías asociadas al respirador.<sup>26</sup>

## **2.3 Prioridad 2: Elevada**

### **2.3.1 *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina**

El *Enterococcus faecium* es una bacteria grampositiva con forma cocoide, catalasa negativa, pertenece al género *Enterococcus*. Forma parte de la microbiota intestinal normal, se encuentra de manera predominante en el intestino delgado y el intestino grueso, en las regiones del yeyuno, apéndice cecal y el recto sigmoideo, por lo que se encuentra frecuentemente en las

heces humanas. Su importancia para la salud pública se ha visto incrementada en los últimos años, ya que se relacionan con infecciones del tracto urinario, bacteriemia y endocarditis. La preocupación aumenta en las autoridades sanitarias debido a que la resistencia a la vancomicina puede transmitirse a otros microorganismos.<sup>34</sup>

El *E. faecium* muestra las mayores tasas de resistencia en América de hasta un 50%, mientras que, en Oceanía y Asia Oriental, se ha encontrado una prevalencia del 16% al 30%; y en Europa, África subsahariana y el sur de Asia, presenta una prevalencia de 5-15%. Presenta una tasa de mortalidad mayor al 40%, y una transmisibilidad moderada. Raramente se reportan casos comunitarios de *E. faecium* resistente a vancomicina. Actualmente hay pocos ATB en desarrollo, por lo que en los próximos 5 a 7 años la probabilidad de obtener un ATB eficaz es muy baja.<sup>26</sup>

Se ha considerado resistencia intermedia a la vancomicina cuando el valor de la concentración inhibitoria mínima (MIC) se encuentra entre 4 y 32 mg/ml, y resistente si presenta una MIC mayor de 32 mg/ml, según los criterios del instituto de los estándares clínicos y de laboratorio (CSLI). La vancomicina produce su efecto al unirse a la D-alanil-D-alanina terminal de los pentapéptidos que forman la pared de la bacteria. La resistencia del *E. faecium* se produce por diversos genes, entre los cuales están: Van A, B, D y M, que disminuyen la afinidad de la molécula antibiótica al microorganismo.<sup>34</sup>

El tipo más común de gen es el VanA, y cabe resaltar que estos genes producen resistencia en otras especies bacterianas como el *Staphylococcus aureus* y que la resistencia a la vancomicina puede producir de igual manera resistencia cruzada con la Teicoplanina. Actualmente las opciones de tratamiento para el *E. faecium* son muy limitadas, reduciéndose al uso de Linezolid o Daptomicina. En el entorno hospitalario, el antibiótico más utilizado es el Linezolid; no obstante, estudios demuestran que no hay diferencia en cuanto a mortalidad en el uso de una u otra molécula. Entre los efectos adversos que se han reportado por el uso de Linezolid y Daptomicina se encuentran el desarrollo de enfermedad renal, trombocitopenia y neutropenia.<sup>34</sup>

### **2.3.2 *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina**

El MRSA es un coco gram positivo, coagulasa positiva, catalasa positiva, anaerobia facultativa y no productora de esporas. Se transmite predominantemente de persona a persona, por medio del contacto directo, alimentos y fómites, por lo que puede producir frecuentemente brotes intrahospitalarios que repercuten negativamente en la salud de los pacientes.<sup>35-36</sup>

Es capaz de producir una amplia gama de infecciones, entre las cuales podemos mencionar: infecciones de tejidos blandos, neumonías, endocarditis, osteomielitis, infecciones postquirúrgicas, intoxicaciones alimentarias, síndrome de shock tóxico. Además, es la primera causa de bacteriemia nosocomial.<sup>35-36</sup>

Las poblaciones en riesgo de adquirir una infección por MRSA son los niños menores de 2 años, los usuarios de drogas intravenosas, diabéticos, pacientes con infecciones en la piel o pulmonares previas, pacientes hemodializados y con cirugías recientes.<sup>36</sup>

Las áreas con mayor prevalencia de MRSA son América, África y el sudeste asiático, con 31% al 50% de prevalencia; seguido por Europa, Asia Oriental y Asia central, con una prevalencia del 16% al 30%.<sup>26</sup>

El MRSA presenta una elevada mortalidad, alcanzando de 21% a 40%. Presenta una muy alta carga hospitalaria, reportándose múltiples brotes intrahospitalarios, y la resistencia comunitaria está muy bien descrita y reportada. Por todas estas características, el MRSA es la bacteria grampositiva más relevante en el campo de la infectología actualmente.<sup>26</sup>

Los factores que incrementan la virulencia del *S. aureus* son: proteínas de unión al fibrinógeno y proteínas de unión a la fibronectina que facilitan la invasión de los tejidos; el bloqueo de la quimiotaxis que disminuye la respuesta inmune mediada por neutrófilos y macrófagos; el secuestro de anticuerpos y la formación de biopelículas. La principal característica que hace al *S. aureus* resistente a la meticilina, es la producción de una proteína PBP con baja afinidad por los betalactámicos, llamada PBP2a, que mantiene la síntesis de peptidoglicano en presencia de cualquier betalactámico, al tener un sitio activo más estrecho en los dominios transpeptidasa. El gen encargado de la síntesis de esta proteína se encuentra en la isla genómica *SCCmec*, el cual es un elemento genético móvil. La resistencia a la meticilina se encuentra regulada por mecanismos de inducción genética que aparecen en presencia de un betalactámico.<sup>37</sup>

Entre los tratamientos actuales para el MRSA se encuentran la vancomicina y teicoplanina, así como las más recientes cefalosporinas de quinta generación: ceftarolina y ceftobiprol, que además son activas contra estreptococos resistentes a penicilina; sin embargo, estas no son activas contra especies de *Pseudomona*.<sup>36</sup>

### **2.3.3 *Helicobacter pylori*, resistente a la Claritromicina**

La *H. pylori* es una bacteria gramnegativa con forma espiroidea que posee una enzima llamada ureasa, capaz de transformar la urea a dióxido de carbono y amoníaco. Alrededor del

60% de los seres humanos están infectados por *H. pylori*. Tiende a crecer en el moco gástrico, en la superficie del epitelio, la base de las criptas y el interior de las células epiteliales.<sup>38</sup>

Todas las personas infectadas desarrollan gastritis crónica, pero solo del 2% al 5% de los pacientes presentan síntomas. La *H. pylori* también produce úlceras pépticas, linfoma gástrico tipo *MALT* y cáncer gástrico. Produce el 90% de los adenocarcinomas gástricos y es un reconocido carcinógeno tipo 1. En algunas ocasiones es capaz de originar anemia ferropénica, trombocitopenia inmune y anemia por falta de vitamina B12.<sup>38</sup>

La *H. pylori*, resistente a Claritromicina, presenta su mayor prevalencia de resistencia en las regiones en países del Medio Oriente, donde las tasas llega hasta el 50% de prevalencia; seguido por la región de América, Europa, Oceanía y Asia oriental, en donde va del 16% al 30%. El área geográfica con menor prevalencia es África subsahariana con tasas menores del 5%.<sup>26</sup>

Presenta una mortalidad menor al 10% y tiene una carga hospitalaria baja, ya que no incrementa los días de estancia hospitalaria. Tiene una baja transmisibilidad, sin embargo, para los próximos años se esperan pocos avances en el desarrollo de nuevas moléculas orientadas en su tratamiento, lo cual es alarmante.<sup>26</sup>

La *H. pylori* presenta un flagelo que ayuda a contrarrestar el peristaltismo y penetra en la capa de mucina del estómago, escapa de esta manera del ácido estomacal, posee proteínas en la membrana externa que permiten su adherencia a la mucosa gástrica. Además, presenta una proteína de membrana externa inflamatoria llamada *OipA* que aumenta la producción de interleucina 8; una proteína activadora de neutrófilos, cuya función es captar los iones ferrosos libres intracelulares que pueden dañar el ADN de *H. pylori*, protegiendo a las bacterias del estrés oxidativo. Otros factores que favorecen la virulencia de la *H. pylori* son: la citotoxina vacuolizante *VacA*, que induce vacuolización, así como la formación de canales de membrana y liberación del citocromo C de la mitocondria (lo que induce apoptosis celular); y la citotoxina *CagA*, la cual induce la producción de citocinas proinflamatorias y produce un efecto directo sobre las células parietales disminuyendo la producción de ácido gástrico.<sup>39</sup>

Actualmente no existe un medicamento específico para la erradicación de la *H. pylori*; sin embargo, desde hace muchos años se dispone de una batería de medicamentos entre los cuales se incluyen: bismuto, amoxicilina, tetraciclina, Claritromicina, Metronidazol y aquellos utilizados más recientemente como las quinolonas, hatifloxacina, moxifloxacina y rifabutina. Los regímenes utilizados han ido evolucionando de la mano de la resistencia bacteriana. Actualmente la eficacia del tratamiento triple es de un 60 a 70%, por lo que muchos médicos optan por iniciar regímenes más avanzados para el tratamiento de la bacteria. La principal problemática respecto a la

resistencia de la *H. pylori*, es el extenso número de personas en el mundo que la portan y las complicaciones que puede llegar a ocasionar si no es tratada adecuadamente.<sup>39</sup>

#### **2.3.4 *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas**

El *Campylobacter* es una bacteria gramnegativa, no esporulada, catalasa y oxidasa positivos, ureasa negativa, con forma de espiral. Utiliza como fuente de energía aminoácidos y compuestos intermedios del ciclo de los ácidos tricarbónicos, en lugar de carbohidratos. Suele crecer a una temperatura de 37 grados centígrados. Es uno de los principales patógenos causantes de gastroenteritis, con un tiempo de incubación que va de 24 a 72 horas desde la ingestión de alimentos contaminados. El grado de la infección dependerá del inóculo bacteriano. De la misma forma, se asocia con enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades esofágicas, periodontitis, cáncer de colon, entre otras.<sup>40</sup>

El *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas presenta sus mayores tasas de resistencia en las regiones de Europa, Asia central y Groenlandia, en donde se presenta más del 50% de resistencia; seguido por la región de África con un 31-50%; América con 16-30%, y en último lugar, Oceanía y Asia Oriental con 5-15%. Presenta una mortalidad menor al 10% y una alta tasa de transmisibilidad por medio de consumo de alimentos contaminados, ingestión de leche de vaca no pasteurizada y por contaminación de persona a persona o contacto con animales. El entorno comunitario es el más afectado por este patógeno, encontrándose la cepa resistente con relativa frecuencia. Hay pocas moléculas antibióticas en desarrollo para la próxima década; afortunadamente, la prevención mediante el lavado de manos y el cuidado de los alimentos llegan a reducir de manera considerable la transmisión del microorganismo.<sup>26</sup>

Entre los factores que contribuyen a la virulencia del *Campylobacter* están: su capacidad de resistir factores ambientales y el procesamiento de los alimentos; sus moléculas de adhesión producidas por los genes *cadF* y *jlpA*; los flagelos que le ayudan a desplazarse a entornos más favorables; y su capacidad de producir citotoxinas de distensión que son capaces de pausar el ciclo celular en las células humanas. La resistencia a las fluoroquinolonas está mediada por mutaciones en el gen *gyrA* que codifican subunidades de ADN girasa, reducción de la permeabilidad a la molécula de antibiótico y a bombas de eflujo. La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* son autolimitadas, sin embargo, los casos graves ameritan farmacoterapia. Anteriormente se utilizaban fluoroquinolonas como tratamiento de primera línea como ciprofloxacina, pero, debido a las altas tasas de resistencia, ahora se recomienda iniciar la terapia antibiótica con macrólidos como la Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina, que son igualmente

eficaces. En casos más graves, como bacteriemias, se suele utilizar imipenem o amoxicilina con ácido clavulánico, asociado a gentamicina.<sup>40</sup>

### **2.3.5 *Salmonella no invasiva*, resistente a las fluoroquinolonas**

La *Salmonella* es miembro de la familia de las enterobacterias y es un bacilo gramnegativo intracelular, anaerobio facultativo, no formador de esporas, fermentadora de glucosa, reductora de nitratos, oxidasa negativa y presenta flagelos. Las bacterias de la familia *Salmonella* se dividen en invasivas y no invasivas; para fines prácticos, los serotipos que producen enfermedad invasiva son *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhi*. Todas las infecciones por *Salmonella* no tifoidea se consideran de origen zoonótico. Se transmite al ser humano de manera principal por la ingestión de alimentos de animales contaminados o alimentos contaminados con heces del animal infectado. Una de las mayores fuentes de infección son los huevos de las aves de corral, leche cruda o no pasteurizada.<sup>41</sup>

En lo que respecta a la distribución de la *Salmonella* no invasiva resistente a las fluoroquinolonas, a nivel global, la región del Sureste Asiático y el Medio Oriente son los que presentan la más alta prevalencia con un 5% al 15%; en las demás regiones del globo, las tasas de resistencia son menores al 5%. La *Salmonella* no invasiva presenta una mortalidad entre 10 a 20%. Debido a su mecanismo de transmisión, presenta su mayor relevancia en el ámbito comunitario, donde es capaz de producir brotes considerables. Mediante medidas de higiene como el lavado de manos y el adecuado cuidado de los alimentos, las infecciones por *Salmonella* pueden prevenirse tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.<sup>26</sup>

La infección por *Salmonella* se inicia por endocitosis mediada por bacterias en el epitelio intestinal. Presentan un tropismo especial por las células *M* localizadas en las placas de Peyer. Un mecanismo de secreción tipo III facilita la infección de las células al segregar las proteínas *SipA* y *SipC*, que actúan reorganizando la actina celular, facilitando así la endocitosis mediada por bacterias; luego, en el epitelio se genera una respuesta secretora y reclutamiento de neutrófilos, por lo que la inflamación secundaria causa la diarrea. Todo gracias a que la *Salmonella* es capaz de alterar la respuesta inflamatoria del huésped al disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias. En las variantes tifoideas, la bacteria interactúa con los macrófagos al ser internalizada, y por medio de proteínas reguladoras logra contrarrestar la respuesta de las vacuolas generando cambios en el pH.<sup>41</sup>

Los principales mecanismos que hacen resistente a la *Salmonella* a las fluoroquinolonas, son las mutaciones en el *ADN-girasa* y de la topoisomerasa IV. De igual manera, se reporta la expresión de porinas o lipopolisacáridos que disminuyen la permeabilidad de la bacteria hacia la molécula y la proteína *Qnr*, cuya función es proteger a la topoisomerasa de la acción de las quinolonas. Las fluoroquinolonas se han considerado como el tratamiento de elección para la fiebre entérica. En los casos de cepas resistentes, puede recurrirse al uso de macrólidos como la azitromicina, cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima o ceftriaxona. Incluso en cepas con extensa resistencia y afectación sistémica puede requerirse el uso de carbapenémicos.<sup>42</sup>

## **2.4 Prioridad 3: Media**

### **2.4.1 *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina**

El *S. pneumoniae* es un coco grampositivo, anaerobio facultativo, inmóvil, no formador de esporas. Especialmente el *S. pneumoniae* es capnófilo, es decir, que requiere CO<sub>2</sub> para su crecimiento (más específicamente un ambiente con 10% de concentración de este gas). Los estreptococos se dividen en 3 grupos: A, B y D, dependiendo de sus antígenos de superficie. El *S. pneumoniae* pertenece al grupo A o también conocida como la división de los alfa-hemolíticos. Cuando se habla de la hemólisis alfa, se indica una hemólisis parcial de eritrocitos, dando lugar a una coloración verde en la periferia de las colonias; la hemólisis beta indica hemólisis completa; mientras que la "hemólisis" D se relaciona con ningún grado de hemólisis. Esta bacteria causa con mayor frecuencia enfermedades en el entorno comunitario, tales como: otitis, neumonía, meningitis y septicemia. Puede encontrarse colonizando de manera natural la boca y orofaringe.<sup>43</sup>

Las áreas con mayor prevalencia de *S. pneumoniae* sin sensibilidad a la penicilina (PNS) son: el continente africano, donde la prevalencia de la resistencia llega hasta 50%; seguido por América, con una prevalencia del 16% al 30%; y, por último, Asia, Europa y Oceanía, que presentan las tasas más bajas que van del 5% al 15%. Presenta una mortalidad de 10% al 20% y un impacto medio en los servicios sanitarios, ya que la infección muchas veces requiere tratamiento intrahospitalario; sin embargo, esto no incrementa los días de estancia hospitalaria. La resistencia a la penicilina está bien reportada en el entorno comunitario y es capaz de producir infecciones sistémicas y no sistémicas. Así que, con respecto al tratamiento, se le ha clasificado con tratamiento suficiente ya que se cuenta con al menos 2 clases de antibióticos de primera línea con una actividad residual mayor al 80%, y se dispone de formulaciones orales y pediátricas.<sup>26</sup>

La población infantil tiene mayor riesgo de adquirir una infección por *S. pneumoniae*, ya que su sistema inmunológico no está totalmente desarrollado y tienen una menor capacidad de responder a los antígenos polisacáridos. Además, presentan una alta predisposición a ser portadores (alrededor de 20% al 40% de los niños) por la capacidad de formación de biopelículas en la orofaringe.<sup>43</sup>

Hay más de 95 serotipos capsulares conocidos, pero los serotipos 3, 6B y 19F son los más virulentos en los adultos, y los serotipos 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V causan más infecciones en niños. El mecanismo de resistencia a la penicilina en el *S. pneumoniae* se produce por alteración en las *PBP*, reduciendo su afinidad por la molécula antibiótica mediante mutaciones en el dominio de unión a transpeptidasa-penicilina. Las alteraciones en PBP2x y PBP2b confieren resistencia de bajo nivel, mientras que las PBP1a confieren resistencia de alto nivel. El tratamiento para las cepas resistentes a penicilinas consiste en la utilización de macrólidos, tetraciclina, cloranfenicol y, como último recurso, puede utilizarse vancomicina.<sup>44</sup>

La importancia del *S. pneumoniae* resistente radica en que las infecciones respiratorias afectan a alrededor de 4 millones de personas en el mundo cada año. Además, la sepsis y la neumonía neonatal causan alrededor del 15% de las muertes en niños menores de 5 años, siendo el *S. pneumoniae* el principal causante de neumonía severa, por lo que la aparición de cepas resistentes causa alerta en las entidades de salud pública a nivel mundial.<sup>43</sup>

#### **2.4.2 *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina**

El *H. influenzae* es un cocobacilo, gramnegativo, de forma pleomórfica, que carece de movilidad. Es, en la mayoría de casos, aerobio, pero, es capaz de crecer en un ambiente anaerobio. Existen dos grupos de serotipos en los que se dividen en: encapsulados y no encapsulados. Es una de las principales causas de infecciones respiratorias en el mundo. Los ancianos, los niños y las embarazadas son las poblaciones más afectadas. Antes de la creación de una vacuna, el *H. influenzae* era la principal causa de meningitis bacteriana en niños; sin embargo, en muchos países asiáticos, la vacuna conjugada es voluntaria por lo que las tasas de infecciones en el sistema nervioso central son mayores en estas áreas geográficas.<sup>45</sup>

La prevalencia de *H. influenzae* es mayor en los países del Sur de Asia, donde va de 31% a 50%; seguido de Asia Oriental y Oceanía, donde la resistencia se mantiene del 16% al 30%; y en América y África presentan prevalencia de 5% a 15%. Presenta una mortalidad del 10% al 20% y un mayor impacto en el ámbito comunitario, ya que es causante de un gran número de infecciones respiratorias y meningitis en países en vías de desarrollo y países donde la cobertura

de vacunación es baja. Se cuenta aún con una buena línea de antibióticos para combatirla y se espera que para la próxima década se desarrollen nuevas moléculas para su tratamiento.<sup>26</sup>

Entre los factores de virulencia que contribuyen a la infección por *H. influenzae* se encuentran: el polisacárido de la cápsula que la protege del ataque de los leucocitos; su cápsula, que además promueve la adherencia bacteriana; un pili que promueve la adherencia e interviene en la formación de biopelículas para la protección y resistencia ante los antibióticos; su capacidad de segregar proteasas de IgA, las cuales disminuyen las defensas en las mucosas del hospedador mediante la escisión de la cadena pesada de la IgA en la región bisagra, destruyendo la inmunoglobulina, un factor de supervivencia de los macrófagos que contribuye a la persistencia y el movimiento hacia nuevos sitios de infección.<sup>45</sup>

Entre los tratamientos de primera línea para las infecciones por *H. influenzae* se encuentran: los betalactámicos, aminopenicilinas y las cefalosporinas; sin embargo, la creciente resistencia ha hecho buscar tratamientos alternativos para combatirla. Entre los principales mecanismos mediante los cuales se produce la resistencia a los betalactámicos, el más frecuente encontrado es la producción de betalactamasas; también existen mecanismos no enzimáticos que inducen resistencia, como la modificación de la permeabilidad celular, defectos en el sistema autolítico, o la síntesis y metabolismo de los peptidoglicanos.<sup>45</sup>

La tasa de resistencia para las cefalosporinas de segunda generación varía entre el 5% y 15%, y para las de tercera generación y las fluoroquinolonas es menor al 1%; por lo que deben considerarse como tratamiento alternativo, basándose en el antibiograma para tener una mejor certeza terapéutica.<sup>46</sup>

#### **2.4.3 *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas**

Es una bacteria gramnegativa inmóvil, que no forma esporas, anaerobia facultativa. El género se divide en 4 grupos principales: *S. dysenteriae*, *S. boydii*, *S. flexneri* y *S. sonnei*; los primeros 3 serotipos son los responsables de causar enfermedad. Cada una presenta una distribución geográfica distinta: las infecciones por *S. boydii* son poco frecuentes fuera de la India; *S. dysenteriae* ha sido responsable de múltiples epidemias de disentería desde el año 1897; *S. flexneri* y *S. sonnei* presentan la mayor carga de enfermedad en países en desarrollo. Es responsable de al menos 125 millones de episodios de diarrea al año, provocando alrededor de 160 mil muertes, de las cuales un tercio son niños. En países del Sur de Asia y África subsahariana, la *Shigella* y la *E. coli* enterotoxigénica son los principales patógenos productores de diarrea en la población pediátrica.<sup>47</sup>

La *Shigella* tiene una dosis infectiva baja, por lo que se requiere el ingreso de pocos microorganismos para producir infección; luego de su ingreso, la bacteria atraviesa el epitelio a través de las células M e induce la fagocitosis por macrófagos en la submucosa, provocando muerte celular a nivel de los macrófagos y evitando así ser fagocitado. Modifica el citoesqueleto de la célula epitelial para facilitar la endocitosis mediada por bacterias, luego de internalizarse, inicia su replicación y diseminación a las células adyacentes. La shigelosis es una enfermedad autolimitada y suele haber una recuperación total de 7 a 10 días, pero se suele utilizar tratamiento antibiótico para reducir el curso clínico de la enfermedad y prevenir la transmisión.<sup>47-48</sup>

La *Shigella* resistente a fluoroquinolonas presenta una mortalidad menor del 10%. Al infectar a su huésped con un bajo número de microorganismos, es capaz de producir brotes comunitarios e intrahospitalarios con facilidad. Actualmente, se espera poco desarrollo de nuevas moléculas para los próximos años. Las regiones con prevalencia de resistencia más alta son: Europa, Asia central y el Sur de Asia con una prevalencia entre el 16% y el 30%; seguidos por las regiones de Asia oriental, África y Oceanía con prevalencia de 5% al 15%; mientras que en la región de América se presentan una prevalencia menor al 5%.<sup>26</sup>

La resistencia en la *Shigella* se ve favorecida por la transferencia horizontal de genes con otras enterobacterias. De manera inicial, los tratamientos de primera línea consistían en la utilización de sulfonamidas, tetraciclina, estreptomina y cloranfenicol; sin embargo, a finales de los años 50, surgieron microorganismos resistentes a los 4 antibióticos. Por lo tanto, el tratamiento actual de primera línea consiste en el uso de fluoroquinolonas; no obstante, en los últimos años se ha generado preocupación por la aparición de resistencia.<sup>47</sup>

Los mecanismos mediante los cuales la *Shigella* genera resistencia a las fluoroquinolonas son: La acumulación de mutaciones en la *ADN girasa* y la *ADN topoisomerasa IV*. La mayoría de las resistencias se producen por mutaciones en la región de inicio del gen *gyrA*, que se denomina región determinante de la resistencia a las quinolonas.<sup>48</sup>

La clasificación anterior fue elaborada por la OMS con el fin de focalizar la atención de investigadores, priorizando algunos patógenos sobre otros, pero siempre reportando el riesgo de todos y cada uno de ellos. Teniendo clasificados a estos microorganismos, la interacción con los otros sectores pretende dar lugar a la regulación del problema, a través de políticas sanitarias que ayuden a combatirlo. No obstante, la mayor parte de información acerca de los niveles de resistencia bacteriana son reportados por regiones con recursos económicos elevados; eso significa que, el subregistro en hospitales de países de bajos ingresos, sigue siendo aún un problema notable que interfiere con la creación de políticas adecuadas. Es por ello que las

regiones más afectadas con patógenos críticos son: África, India, el Sudeste Asiático y Oceanía, en donde pueden llegar a una prevalencia de hasta el 50%; por lo que la resistencia bacteriana no se encuentra centralizada en una sola región, sino que afecta a la mayoría de los países del globo en magnitudes diferentes dependiendo del patógeno estudiado.<sup>26</sup>

## CAPÍTULO III

### RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

#### Sumario

- Generalidades
- El riesgo de la resistencia
- Estrategias para la disminución de la resistencia

Los centros hospitalarios y, en especial las UCI, proporcionan un ambiente idóneo para la creación de nuevas resistencias y la diseminación de las ya existentes; por lo que, este capítulo, se centra en las características que hacen a la UCI un lugar conveniente para el desarrollo de la RB-ATB, los factores que predisponen a la adquisición de una infección MDR y las estrategias más comúnmente utilizadas en la mayoría de UCI para la mitigación del crecimiento y transporte de estos microorganismos.<sup>7,49</sup>

#### 3.1 Generalidades

Desde hace mucho tiempo ha existido la necesidad de separar a los pacientes que corren peligro de muerte, gracias a lo cual se ha logrado reducir considerablemente la mortalidad en este grupo debido a los regímenes terapéuticos especiales a los cuales son sometidos. En esta área se suelen encontrar pacientes que requieren atención constante las 24 horas al día y que se encuentran en un estado grave potencialmente reversible. Entre las terapias específicas a las cuales son sometidos los pacientes críticos están: la ventilación mecánica, la oxigenación por membrana extracorpórea y la terapia de reemplazo renal continua.<sup>50</sup>

Los pacientes ingresados en la UCI son vulnerables a adquirir infecciones durante su estancia debido a su compromiso inmunológico causado por enfermedades crónicas o agudas, medicamentos, otras infecciones subyacentes o por la necesidad de dispositivos invasivos como lo son catéteres venosos centrales.<sup>7,49-50</sup>

De manera general la UCI es un ambiente en donde la prescripción de antibióticos está presente a diario. Se estima que el 70% de los pacientes en esta unidad están sometidos a antibioticoterapia. La neumonía adquirida en el hospital es la infección más comúnmente tratada en la UCI la cual tiene una tasa de mortalidad del 20%. Y el paciente críticamente enfermo es el mayor consumidor de antibióticos per cápita.<sup>7,51-52</sup>

Además, la UCI es un ambiente demandante para el personal de salud, En muchos países industrializados, las UCI presentan una situación constante de déficit de personal en relación a la carga de trabajo que se requiere, lo cual representa un ajetreo constante que propicia la contaminación por fómites.<sup>53</sup>

Las UCI pueden dividirse como de alta intensidad o de baja intensidad: las UCI de baja intensidad pueden presentar ausencia de intensivista o tener a un intensivista de llamada; mientras que las UCI de alta intensidad cuentan con toda la atención dirigida por el intensivista o deben de tener obligatoriamente a un intensivista para consulta. La cantidad de personal ideal ha sido discutida por mucho tiempo, pero mientras más se evita la carga laboral excesiva en el personal de salud se ha evidenciado disminución en carga de infecciones y de mortalidad en los pacientes ingresados, estimándose que las proporciones de 1.5 enfermeras por pacientes se asocian a menores tasas de mortalidad en la unidad.<sup>49</sup>

La mayoría de los ingresos a UCI son de pacientes con infecciones graves. La incidencia, la ubicación de la infección y el tipo de infección serán determinados por comorbilidades como enfermedades crónicas, inmunocompromiso y el uso de catéteres por tiempo prolongado.<sup>54</sup>

### **3.2 El riesgo de la resistencia**

El entorno hospitalario y el mismo cuerpo humano sirven de reservorio para muchas bacterias resistentes las cuales pueden transmitirse fácilmente de un lugar a otro por diversos medios. De manera aproximada un 4% de los ingresos hospitalarios se complican debido a infecciones nosocomiales y un 20% de los pacientes desarrollan infecciones mientras están en la UCI.<sup>7,50</sup>

Los pacientes colonizados por bacterias MDR pueden ser un riesgo potencial, por lo tanto, existen medidas generales utilizadas para disminuir el riesgo de resistencia; entre estas medidas se encuentran, por ejemplo, el lavado de manos (que muchas veces es infravalorado) o las adecuaciones en la estructura física del espacio que alberga a los pacientes críticos.<sup>49</sup>

Se ha demostrado que incluso el 40% de las habitaciones contienen contaminación ambiental por bacterias multidrogoresistentes. Además de colonizar gran parte de las superficies, muchas bacterias como la *A. baumannii* MDR tienden a permanecer en las superficies durante tiempos prolongados, llegándose a encontrar microorganismos viables para el cultivo (incluso 28 días después del inicio de la colonización). Otros microorganismos son menos resistentes en las superficies, como es el caso de la *K. pneumoniae*, que puede habitar en las

superficies de acero y plástico solo por un tiempo de hasta 6 días. Lo que es seguro es que la mayoría de las bacterias MDR permanecen viables en las superficies, esperando el momento idóneo en que sean trasladadas hacia un huésped susceptible donde puedan encontrar un ambiente favorable para la colonización e infección.<sup>7,50</sup>

La antibioticoterapia empírica se utiliza frecuentemente en el entorno de las UCI, ya que el esperar antibiograma y un cultivo para tratar al paciente conlleva a un retraso en el inicio del tratamiento lo que puede significar en un aumento de la mortalidad, por lo que se debe de optar por un régimen capaz de cubrir los microorganismos más frecuentes que puedan causar la enfermedad. Sin embargo, muchas veces este tratamiento empírico puede llegar a fracasar especialmente si el patógeno causante es un MDR, se estima que aproximadamente un 60% de los regímenes antibióticos prescritos en la UCI son inadecuados lo que lleva no solo a un agravamiento del cuadro clínico sino también al aumento de resistencia bacteriana.<sup>50,52</sup>

Se ha encontrado una relación directa entre la resistencia antimicrobiana hacia una molécula específica y la prevalencia de utilización del mismo; es decir, entre más se utilice un ATB, más tasa de resistencia se reporta para este. Incluso, se reporta que la utilización de un solo tipo de ATB por periodos de tiempo intermitentes no es una medida efectiva ya que se ha encontrado que la resistencia formada por el uso explícito de un solo agente tiende a inutilizarlo en un periodo de 3 a 6 meses. Un dato a tener en cuenta es que no solo las bacterias pueden presentar amplia resistencia a los antibióticos. Los hongos *Candida glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* y *C. lugdensis*, han logrado desarrollar resistencia a los antimicóticos y algunos de ellos son intrínsecamente resistentes a algunas moléculas; sin embargo, las equinocandinas se han presentado como un tratamiento adecuado a la mayoría de hongos en las UCI y centros hospitalarios, por lo que se debe considerar de primera elección al enfrentarse a una infección derivada de estos microorganismos.<sup>7,51</sup>

### **3.3 Estrategias para la disminución de la resistencia bacteriana**

#### **3.3.1. Uso racional de antimicrobianos**

Para disminuir la resistencia antibiótica de una manera eficiente se deben de tener políticas establecidas para el control de infecciones. El personal que labora en la UCI debe de ser capacitado constantemente en el control de infecciones, tener conocimiento acerca de medidas relevantes y estar informados sobre la situación de su servicio y el centro hospitalario donde laboran, acerca de las tasas de infección y resistencia antibiótica.<sup>50</sup>

Además de las políticas, se debe contar con una infraestructura y suministros apropiados para poder evitar el traslado de las bacterias de un ambiente a otro dentro de la misma institución de salud, así como insumos básicos de limpieza para poder realizar una correcta asepsia y antisepsia. Una estrategia para poder disminuir la RB-ATB es tener un plan de administración antibiótica, controlando rigurosamente la dosificación, la selección y el tiempo de duración de las terapias antibióticas, para evitar así tiempos prolongados innecesarios o sobredosificaciones. Se debe valorar descender la terapia empírica luego de 48 a 72 horas de iniciada si se ha logrado establecer un diagnóstico adecuado. También es recomendable utilizar los métodos más rápidos de diagnóstico para cambiar lo antes posible la terapia empírica a una terapia dirigida óptima, siempre y cuando estos métodos estén disponibles y al alcance del personal de salud, evitando así utilizar innecesariamente ATB de amplio espectro. Pero, es elemental recordar que la prioridad principal para la contención de las infecciones por bacterias MDR es la prevención.<sup>50</sup>

Otra medida importante en la cual se trabaja actualmente, y parece prometedora, es la prescripción antibiótica dependiendo de la farmacocinética y farmacodinamia del paciente en la UCI; ya que muchos pacientes en estado crítico tienden a tener un volumen de distribución y aclaramiento del fármaco alterado por diversos factores metabólicos, independientes de los valores de creatinina. Esto logra individualizar aún más la terapia antibiótica, dejando a un lado una dosis estándar y dirigiéndose más específicamente a lo que el paciente realmente necesita, pudiendo evitar dosis subóptimas o dosis innecesariamente altas. Aunque su uso es indispensable en la UCI, su utilización está lejos de ser ideal; sin embargo, aún están en desarrollo avances para poder implementarla de la mejor manera. Por ello es recomendable crear regímenes rotativos, con uso de antibióticos que no compartan los mismos mecanismos de resistencia. Si se sigue esta estrategia es necesario que las rotaciones no sean mayores a 2-3 meses.<sup>52,55</sup>

### **3.3.2. Higiene de las manos**

Una de las maneras en que más frecuentemente las bacterias tienden a propagarse en el entorno de la UCI (o directamente hacia otros pacientes) es por medio del transporte transitorio en las manos del personal de salud, ya que muchas de las bacterias pueden vivir lo suficiente mientras llegan a un nuevo reservorio. Además, pueden ser transportadas a largo plazo en uñas largas y en uñas artificiales, por lo que se ha recomendado el recorte adecuado y evitar el uso de uñas artificiales para disminuir la propagación de los patógenos. Incluso la OMS y la CDC le dan un importante papel a la higiene de las manos, estableció como un objetivo primordial en el control de las infecciones.<sup>50</sup>

Se han logrado aislar 60 000 unidades formadoras de colonias, en promedio, en las manos del personal de la UCI en muestreos al azar. De igual manera, se ha encontrado que aproximadamente la mitad del personal sanitario portan bacilos gramnegativos y un 10% *S. aureus* en sus manos.<sup>56-57</sup>

El objetivo principal de la higiene de manos es la erradicación de la flora transitoria. De manera general, se utiliza la definición de 5 momentos claves en las cuales el profesional de salud debe seguir las indicaciones de higiene en las manos, según la OMS:

1. Antes y después del contacto con el enfermo o su entorno.
2. Antes de realizar una tarea aséptica.
3. Después del riesgo de exposición a fluidos corporales.
4. Después del contacto con el enfermo; y
5. Después del contacto con el entorno del enfermo.<sup>50,57</sup>

Desafortunadamente la adherencia en la higiene de manos puede llegar a ser tan baja como un 40% a 60% entre el personal de salud, y paradójicamente se ha encontrado que en las UCI la adherencia puede llegar a ser menor que en otras áreas hospitalarias. Una de las estrategias más eficaces para reforzar el uso del lavado de manos entre los profesionales de salud es fomentar los conocimientos básicos sobre la higiene adecuada de manos. No obstante, es importante entender que entre los factores que obstaculizan la adecuada higiene de manos están: la intensidad de la atención del paciente, la carga de trabajo y la falta de tiempo del personal sanitario. El estándar de oro para medir el cumplimiento de la higiene de manos es la observación directa por auditores capacitados, utilizando medidas tecnológicas de monitoreo electrónico.<sup>50</sup>

El agente químico con el que se realiza el lavado de manos también influye positiva o negativamente en la eficiencia del mismo. Un ejemplo es el uso de antisépticos a base de clorhexidina que otorgan un efecto supresor acumulativo sobre la microbiota transitoria de la mano; sin embargo, son más irritantes para la piel y más costosos. Actualmente, el uso de desinfectantes sin agua, a base de alcohol, han alcanzado mucha popularidad y su uso se ha extendido, especialmente con el desarrollo de la pandemia de COVID-19, donde las medidas difundidas de manera masiva han promovido su uso debido a su conveniencia y actividad de amplio espectro. Uno de los problemas principales que se ha encontrado con el uso de estos desinfectantes son las cantidades subóptimas al momento de utilizarlo, ya que se recomiendan como mínimo 3 mL del desinfectante para cubrir completamente la mano, además de no eliminar esporas.<sup>50</sup>

### 3.3.3. Detección temprana

En la medida de lo posible se debe detectar a los pacientes colonizados con microorganismos resistentes para poder mantenerlos en un ambiente aislado y disminuir la propagación de los patógenos a otros ambientes o producir infección en otros pacientes; sin embargo, muchas veces estas medidas son controversiales, ya que requieren utilizar una gran cantidad de recursos y pueden ser poco viables en países en vías de desarrollo donde los insumos son limitados.<sup>50</sup>

Se ha propuesto el uso de diversos biomarcadores, especialmente los correspondientes a la cascada inflamatoria, para poder detectar una infección de manera más rápida y oportuna, al individualizar la utilización de antibióticos para evitar así el uso excesivo de estas moléculas en quienes se sospeche estén infectados; sin embargo, estas deben estar disponibles para el uso clínico de rutina. Entre los pocos biomarcadores utilizados que cumplen las características adecuadas para ser usadas en infecciones agudas están la procalcitonina y la proteína C reactiva; no obstante, aún existen los riesgos de presentar falsos negativos y no se recomienda utilizarlos de manera estándar y rígida para prescribir o no una terapia antibiótica.<sup>51-52</sup>

La procalcitonina, al parecer, tiene un impacto favorable en reducir la interrupción de la terapia antibiótica en pacientes con sepsis; sin embargo, los costos en su realización y la disponibilidad de la prueba pueden limitar su uso.<sup>52</sup>

Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas técnicas moleculares que aceleran notablemente la detección de los microorganismos como la tipificación de perfil de plásmidos mediante la electroforesis en gel de agarosa o endonucleasas de restricción con electroforesis de campo pulsado. También se habla de nuevas tecnologías para la detección en hemocultivos como sistemas basados en PCR, espectroscopias de masas de vuelo por desorción-ionización láser asistida por matriz, entre otras. Por lo tanto, se espera que acelere la detección temprana reduciendo la espera mínima de 18 horas (con hemocultivos tradicionales) a 4 horas; apresurando así la duración de la terapia empírica y acelerando la iniciación de la terapia dirigida, reduciendo significativamente la probabilidad de producción de resistencia.<sup>55</sup>

El laboratorio clínico ejerce un papel crucial en la detección oportuna y notificación acerca de los patógenos aislados en los pacientes dentro del centro hospitalario. Se deben desarrollar protocolos estrictos para la notificación inmediata acerca de patógenos importantes que pueden ser altamente transmisibles, especialmente si estos son MDR, así como la notificación inmediata

de nuevos patrones de resistencia que surjan en microorganismos endémicos. Además, otra función importante del laboratorio clínico es la del reporte acumulativo sobre datos de resistencia. En la mayoría de laboratorios las muestras de cultivos son descartadas luego de que se ha caracterizado el aislamiento por completo; sin embargo, se recomienda que todos los aislados de sangre deben conservarse de forma rutinaria por lo menos durante un año, especialmente los de aquellos microorganismos que se aíslan por primera vez.<sup>55</sup>

#### **3.3.4. Medidas de aislamiento**

El aislamiento es el único medio completamente eficaz para disminuir la probabilidad de contagio de microorganismos altamente transmisibles dentro de la UCI, siendo capaz de prevenir pandemias. El aislamiento no se limita a los pacientes infectados, sino también a los pacientes que estén colonizados por patógenos nosocomiales resistentes para evitar su propagación por medio de contaminación cruzada. Se ha recomendado el aislamiento empírico hasta que los cultivos y antibiogramas muestran al microorganismo causante de la patología actual.<sup>42,48</sup>

De manera general, las medidas de aislamiento se subdividen en tres grupos: aislamiento por contacto, aislamiento por gotas y aislamiento por aire. Los pacientes enfermos con infecciones como varicela, tuberculosis, entre otros, deben mantenerse aislados en una habitación cerrada con filtros adecuados en el circuito de ventilación. Todo personal que brinde atención dentro de la habitación debe de utilizar el equipo de protección y respiradores adecuados.<sup>50,57</sup>

#### **3.3.5. Descolonización y antisepsia cutánea**

Los baños de gluconato de clorhexidina han demostrado reducir la colonización bacteriana en la piel de los pacientes, y disminuyen las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a uso de catéter venoso central. La solución al 2% se aplica desde la mandíbula a los dedos de los pies.<sup>50-51</sup>

Las soluciones de clorhexidina pueden aplicarse con o sin detergente, con una esponja humedecida en agua caliente y se retira 2 a 4 minutos luego de aplicarse con agua. Actualmente se recomiendan los baños diarios de clorhexidina como una medida universal para disminuir la resistencia bacteriana. Además, el uso de antisépticos cutáneos ha demostrado disminuir la incidencia en infecciones asociadas a catéter.<sup>50,54</sup>

### 3.3.6. Medidas ambientales

El entorno en la UCI de los pacientes críticamente enfermos es frecuentemente contaminado. Objetos como el colchón, barandillas, el suelo, lavamanos y picaportes pueden llegar a contener una alta carga de contaminación.<sup>7,58</sup>

La contaminación ambiental siempre suele ser elevada, especialmente en los casos de *C. difficile*, *enterococos* resistentes a vancomicina y *A. baumannii*. Se ha demostrado que cuando una habitación es ocupada por un paciente infectado por un microorganismo, y posteriormente es ocupada por otro paciente, este último individuo corre el riesgo de colonizarse o infectarse por el mismo microorganismo.<sup>7,55</sup>

Se ha recomendado ampliamente el desinfectar adecuadamente el equipo que se comparte entre pacientes (como los esfigmomanómetros, termómetros, mantas térmicas, etc.) para evitar la contaminación cruzada. Incluso es favorable cambiar elementos que pueden contaminarse fácilmente como, por ejemplo, cortinas de tela por cortinas desechables para evitar en la mayor medida reservorios bacterianos. Otra medida es el uso de luz ultravioleta que es relativamente más fácil de utilizar y requiere menos tiempo para la desinfección; sin embargo, en los lugares oscuros donde la luz ultravioleta puede llegar difícilmente puede no ser tan efectiva.<sup>7,50</sup>

Se ha propuesto la creación de unidades de cuidados intermedios para aquellos pacientes que muchas veces requieren vigilancia estricta sin necesidad de todos los cuidados que se ofrecen en la UCI; esto beneficia económicamente a las instituciones y a los pacientes, debido a la menor utilización de recursos. El simple hecho de ocupar un espacio físico en la UCI puede empeorar el cuadro clínico de muchos pacientes adquiriendo infecciones MDR, así que mantener un triage adecuado manejando estrictos criterios de ingreso es ideal para evitar la menor cantidad de pacientes que no lo ameriten.<sup>56,58</sup>

Se recomienda que se mantengan habitaciones individuales para la atención del paciente crítico. Si esto no es posible debido a la escasez de habitaciones individuales, se ha recomendado que haya una distancia como mínimo mayor de 2 metros entre cada paciente para evitar cualquier contagio por medio de gotas. Es importante prestar atención incluso al agua potable que se utiliza dentro de la UCI, ya que se ha encontrado que regularmente contienen *P. aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos, e inclusive, los grifos pueden volverse ambientes propicios para la formación de reservorios bacterianos.<sup>53</sup>

En cuanto a las características arquitectónicas de la UCI muchas de estas recomendaciones son empíricas y no existen pruebas que sean efectivas en la reducción de la transmisión bacteriana. Entre estas recomendaciones se encuentran:

- A. Estar ubicada en áreas donde el tráfico del personal sea reducido.
- B. Tener un espacio mínimo de 11 metros cuadrados por cama.
- C. Limitar en lo posible el uso de muebles y otras superficies de material poroso que pueda ser susceptible a la colonización bacteriana.
- D. Un lavamanos en la entrada de cada cubículo o en la habitación de cada paciente.
- E. Lavamanos diseñados para disminuir la formación de aerosoles y salpicaduras.
- F. Contar con una o más salas de aislamiento con presión negativa con una antesala para vestirse y lavarse las manos.
- G. Es esencial un sistema de tratamiento de aire filtrado que proporcione al menos 6 cambios de habitación por hora.
- H. Hipercloración del agua entre 2 a 6 partes por millón, medida efectiva sin embargo puede corroer las tuberías rápidamente.<sup>50,57</sup>

Este capítulo nos muestra por qué las unidades de cuidados intensivos deben de tener un riguroso control en lo que respecta a utilización de antibioticoterapia, así como también adecuadas medidas de aislamiento y manejo del ambiente, ya que es una fuente potencial de creación y diseminación de resistencias nuevas y existentes, por lo que muchas de las políticas sanitarias se enfocan en estos espacios. Ahora bien, en los países con bajos ingresos económicos es aún más complicado poder cumplir a cabalidad todos los requerimientos de personal e infraestructura que se requieren; eso, sin tomar en cuenta el bajo registro y reporte de información que se obtiene en estos sitios. Por tanto, es necesario modificar y adaptar medidas con una mayor eficacia y bajo coste según cada región, con la finalidad de combatir el problema de la diseminación de microorganismos en las UCI.

## CAPÍTULO IV

### BACTERIAS MULTIDROGORRESISTENTES Y SU REPERCUSIÓN DURANTE Y DESPUÉS DE LA ESTANCIA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

#### Sumario

- Pronóstico durante la estancia en la UCI
- Pronóstico después de una infección MDR

De manera general, se sabe que la infección por bacterias multidrogorresistentes aumentan la tasa de mortalidad intrahospitalaria incrementado considerablemente los días de estancia hospitalaria y la mortalidad a corto plazo, poco se sabe acerca de su evolución luego de la mejoría clínica y el egreso hospitalario, el presente capítulo aborda las principales patologías en la UCI que son frecuentemente causadas por bacterias MDR su pronóstico intrahospitalario y de como una infección previa puede ser un factor de riesgo a corto y mediano plazo para el reingreso hospitalario.<sup>26,49</sup>

#### 4.1 Pronóstico durante la estancia en la UCI

Los pacientes en la UCI están predispuestos a la colonización y contagio de infecciones por bacterias MDR debido a los múltiples factores de riesgo que presentan, como portar un catéter venoso central o una sonda vesical, estar sometido bajo ventilación mecánica y, por supuesto, tener tratamiento antibiótico. Estudios realizados en España demuestran que un 24% a 60% de los pacientes que ingresan a la UCI ya están colonizados o infectados por bacterias MDR. Se sabe que el estar ingresado en la UCI es, en sí, un factor de riesgo de gran relevancia para adquirir infecciones, ya que de un 9% a 20% de los pacientes ingresados presentarán en algún momento de su estadía en la UCI una infección en comparación con el 5% que se encuentra en el área de encamamiento común.<sup>59,60</sup>

Los factores que predisponen a los pacientes internados a la UCI a la adquisición de una infección son: inmunosupresión, alteración inmunitaria a consecuencia de la enfermedad en curso, dispositivos invasivos o procedimientos realizados durante su estadía.<sup>60</sup>

Según el estudio *EPIC*, realizado en 17 países europeos, los microorganismos que producen infecciones más frecuentemente en la UCI son bacterias gram negativas (53%), gram positivas (29%), hongos (10.6%) u otros microorganismos (2%). Las infecciones que se producen

con mayor frecuencia en orden descendente son: neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario asociado a uso de sonda vesical y bacteriemia asociada a catéter venoso central.<sup>61</sup>

Las infecciones MDR afectan al menos a 2 millones de personas solo en los Estados Unidos. Los pacientes críticos con exposición previa a microorganismos o con comorbilidades son especialmente susceptibles a la infección por bacterias MDR. Se sabe que los pacientes con infecciones MDR tienen un pronóstico más sombrío; pues en la mayoría de estudios se reporta que las infecciones por bacterias MDR causan un riesgo mayor de mortalidad e incremento de la estadía hospitalaria (entre 2 y 12.7 días), además de los altos costos que conllevan (de 1.2-1.5 veces más que los causados por cepas susceptibles). Los pacientes con patógenos MDR deben permanecer en aislamiento, incluso cuando están únicamente colonizados, para evitar la propagación del microorganismo. Dicha estrategia de aislamiento incurre en gastos hospitalarios más elevados, por lo que en países en vías de desarrollo la carga de patógenos MDR supera la capacidad de lugares de aislamiento, predisponiendo a los centros hospitalarios al desarrollo de brotes.<sup>3,62</sup>

Las infecciones MDR contribuyen al fracaso terapéutico empírico en los pacientes hospitalizados tanto en las áreas de encamamiento como en la UCI. Esto ha sido estudiado en infecciones por bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas, por lo que muchos especialistas optan por tratamientos empíricos de amplio espectro que podrían contribuir al aumento en la carga de bacterias MDR.<sup>3</sup>

A continuación, se describen las 3 principales patologías que la mayoría de las UCI, a nivel global, presentan de manera predominante; y de cómo los patógenos MDR intervienen en el pronóstico de los pacientes internados.

#### **4.1.1 Neumonía asociada a la ventilación mecánica**

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) se define como aquella neumonía que ocurre 48 horas o más después de la ventilación mecánica; o aquella que se presentan en las 48 horas posteriores al retiro de la misma.<sup>63</sup>

La NAVVM puede dividirse en inicio temprano e inicio tardío. La NAVVM de inicio temprano ocurre en los primeros 4 días de hospitalización, y si el paciente no ha recibido antibioticoterapia previa, generalmente presentan neumonía secundaria a patógenos de la flora orofaríngea. La

NAVM de inicio tardío se define como aquella que aparece por lo menos 5 días luego del ingreso, frecuentemente por bacterias MDR.<sup>64</sup>

Se estima que la mortalidad en la UCI debido a NAVM, es aproximadamente del 5% al 25%. En Latinoamérica, se ha encontrado un incremento en la mortalidad, llegando a tasas del 60% a 70% entre los pacientes intubados que adquieren NAVM. El 50% de los ATB utilizados en la UCI se utilizan en el tratamiento de esta patología.<sup>63</sup>

Se sabe que los pacientes sometidos a ventilación mecánica durante más de 48 horas tienen una probabilidad 10 veces mayor de desarrollar neumonía en comparación con los no ventilados. El estar sometido a ventilación mecánica desencadena un proceso inflamatorio pulmonar dependiente del volumen corriente; por lo que los macrófagos tienden a activarse a su estado antiinflamatorio M2, disminuyendo la capacidad fagocítica bacteriana y predisponiendo a la infección.<sup>61</sup>

Los microorganismos más frecuentemente aislados son *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Para evaluar la gravedad de la patología se han utilizado escalas como *SOFA* y la puntuación de *APACHE II*, ya que la mortalidad será influida grandemente por la intensidad del cuadro, condiciones subyacentes y opciones terapéuticas con las que se cuente en el momento del diagnóstico.<sup>63</sup>

Los factores de riesgo que orientan a una infección MDR en un paciente ventilado son: uso previo de ATB intravenosos en los últimos 90 días; 5 o más hospitalizaciones antes de la aparición de la NAVM; enfermedad crítica o shock séptico en el momento de la NAVM; y terapia de reemplazo renal. Con respecto a microorganismos específicos, el antecedente de infección o colonización por bacterias productoras de BLEE y el uso previo de cefalosporinas de tercera generación predisponen a la adquisición de enterobacterias MDR. También la destrucción de la barrera cutánea y mucosa por inmunosupresión y EPOC, predisponen a la infección por *P. aeruginosa*.<sup>64-65</sup>

Se ha reportado que la presencia de una bacteria MDR en la NAVM incrementa la necesidad de utilizar la ventilación mecánica por tiempo prolongado con una media de duración que pueden llegar incluso a 26 días, como es el caso de la *A. baumannii*; por lo que la mortalidad en este grupo de pacientes se ve aumentada. Es importante recalcar que la gravedad clínica inicial y las comorbilidades del paciente juegan un papel crucial en el desarrollo del cuadro clínico y no podemos tomar a la infección MDR como una única variable en el pronóstico de estos pacientes.<sup>66</sup>

#### 4.1.2 Infección del tracto urinario asociado a uso de sonda vesical

Alrededor del 14% de los pacientes ingresados a la UCI son portadores de bacterias MDR, y alrededor del 10% de los pacientes ya son portadores antes de ingresar a la UCI. Los pacientes en la UCI presentan en su mayoría una sonda vesical. La colocación de un catéter urinario produce cambios inmunológicos e histológicos en los pacientes, entre los cuales se encuentran: edema, metaplasia, y exfoliación epitelial. El edema puede durar incluso 24 horas luego de la inserción del catéter, y esto predispone al paciente a infecciones.<sup>67,68</sup>

*E. coli* es la bacteria más frecuentemente aislada; mientras que *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* son responsables del 17% de las infecciones del tracto urinario asociadas al uso de sonda vesical (CAUTI), encontrando tasas de más del 85% de resistencia del *E. faecium* a la vancomicina. Por otro lado, el *S. aureus* representa menos del 3% de los cultivos de orina; sin embargo, es la bacteria que se asocia más con bacteriemia de origen urinario. La cantidad de tiempo de permanencia del catéter urinario es un factor crucial que aumenta la probabilidad de adquirir una CAUTI. En pacientes de la UCI es difícil distinguir una bacteriemia de una infección urinaria, ya que el estado de alerta del paciente se ve mermado por el uso de ventilación mecánica y diversos medicamentos que se utilizan, por lo que el profesional de salud debe prestar atención a signos clínicos, laboratorios y deterioro agudo del paciente para sospechar de una CAUTI.<sup>69</sup>

En pacientes con sondajes a corto plazo, el 50% presentan bacteriuria; mientras que, luego de 28 días, la bacteriuria aparece en el 100% de los pacientes con sonda. El riesgo de infección urinaria incluso con una sola cateterización es de 1% a 2%, que se incrementa del 10% a 40% en sistemas cerrados con 7 días de permanencia. Otros factores de riesgo son importantes para el desarrollo de CAUTI, tales como: sexo femenino, enfermedades graves de base, cirugías, edad mayor a 50 años, *Diabetes Mellitus* y creatinina mayor de 2 mg/dL.<sup>69-70</sup>

Una de las complicaciones más temidas de la CAUTI es la urosepsis. Cerca del 4% de CAUTI se complican con bacteriemia secundaria. El 20% al 30% de los pacientes con sepsis tienen un foco de origen urinario, y la tasa de mortalidad de la sepsis grave es del 20% al 42%.<sup>70</sup>

Al diagnosticar una CAUTI, se debe tener en cuenta la posibilidad de infección por una bacteria gramnegativa como causa más probable y considerar de igual manera una infección por MDR; sin embargo, se debe ser cauteloso al momento de elegir la antibioticoterapia empírica, ya que, aunque se ha encontrado que un tratamiento empírico, adecuado o no, no representa un riesgo significativo en el pronóstico del paciente (siempre y cuando el paciente se encuentre estable), aun así, una antibioticoterapia demasiado agresiva de inicio sin contar con un

antibiograma puede incluso ser perjudicial a largo plazo, por el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos.<sup>71</sup>

#### **4.1.3 Bacteriemia asociada a catéter venoso central**

La bacteriemia asociada a catéter venoso central (BAC), es una división de una familia más grande de entidades denominadas infecciones asociadas a catéter venoso central (IAC) entre las que se incluyen: infección del sitio de inserción (que ocurre en los 2 cm en torno al punto de exteriorización), infección del túnel (afectando más de 2 cm del sitio de implantación) e infección de bolsillo (con afectación subcutánea). Una BAC se define epidemiológicamente como aquella infección del torrente sanguíneo que se desarrolla en un paciente con catéter venoso central, por lo menos 48 horas antes de la aparición de la bacteriemia. En los hallazgos clínicos se debe encontrar al menos un hemocultivo periférico positivo en un paciente con clínica de infección. Los factores de riesgo para adquirir una BAC son: enfermedades crónicas graves, trasplante de médula, compromiso inmunológico, desnutrición, uso exclusivo de alimentación parenteral, entre otros.<sup>72</sup>

Los microorganismos multirresistentes más frecuentemente aislados son: MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* y *Candida spp*. Un 80% de los pacientes con BAC cursan con sepsis y un 13% con shock séptico. Más de la mitad de los pacientes que presentan bacteriemia de origen nosocomial tienen el riesgo de fallecer. En pacientes de la UCI, adquirir una BAC incrementa la mortalidad y la estancia en el servicio. Las BAC por MRSA presentan una mayor tasa de mortalidad con un riesgo relativo de 4.6 y una estancia en el servicio hospitalario incrementada de hasta 12.8 días.<sup>3,60,73</sup>

Los factores de riesgo, residencia en asilos de ancianos y uso de dispositivos permanentes, se asocian con infecciones del torrente sanguíneo por microorganismos resistentes (probablemente porque ya han tenido contacto con un ambiente hospitalario), y muchos de los pacientes colonizados por bacterias provenientes del sistema de salud tienden a presentar una incidencia mayor de infecciones por este mismo grupo de patógenos. La presencia de un microorganismo MDR en una BAC se asocia a falla terapéutica, ya que de manera inicial se utiliza tratamiento empírico para el manejo de la misma mientras se esperan los resultados de la sensibilidad del microorganismo.<sup>74</sup>

## 4.2 Pronóstico después de una infección MDR

Los pacientes con infecciones o colonización previa por bacterias MDR, tienen más probabilidades de consultar nuevamente con un cuadro clínico más prolongado y grave que los pacientes con infecciones previas por bacterias no MDR; lo que indica que la estancia y tratamiento previo de una infección predispone a la adquisición de infecciones recurrentes de manera independiente a las comorbilidades del paciente. En países de bajos y medianos ingresos, la carga de los pacientes con infecciones MDR y el impacto negativo que tiene sobre el paciente y los sistemas de salud, han sido poco estudiados. Además, los escasos estudios que pueden encontrarse se han llevado a cabo en muestras modestas, impidiendo la generalización en pacientes de una población más grande.<sup>4</sup>

Las infecciones por bacterias MDR son muy comunes en los hospitales. Casi el 8% de los hospitalizados desarrollan infecciones intrahospitalarias, y 20% de ellas son causadas por bacterias resistentes. En países como Guatemala, estos datos pueden llegar a ser considerablemente más altos; y aunque no se dispone de información concreta, en la práctica clínica se puede evidenciar que las infecciones MDR tienden a ser muy frecuentes, especialmente en la UCI.<sup>9</sup>

Es importante el estudio de los pacientes con infecciones por bacterias MDR, de una manera holística; desde los factores que predispusieron a que adquiriera la infección y su evolución intrahospitalaria, hasta su pronóstico extrahospitalario (sobre todo, este último punto es el menos estudiado). Los hallazgos importantes pueden preparar a los médicos de primera línea para utilizar ATB adecuados y así modificar conductas en el tratamiento de los pacientes, reduciendo el uso inadecuado en ellos. Por ello, primero este tema debe ser estudiado a fondo, ya que es un campo casi inexplorado en el cual podemos encontrar datos fascinantes.<sup>9,4</sup>

Un estudio realizado en Taiwán, en 2009, y publicado en 2018, demostró que muchos de los pacientes en quienes se trataba infecciones MDR y luego se les dio egreso, tendían a presentar alguna infección por un microorganismo MDR dentro de un periodo de 12 meses tras su egreso. Incluso, en algunos pacientes a los cuales se les dio seguimiento extrahospitalario, se logró detectar los mismos microorganismos por los cuales estuvieron ingresados durante su estadía. Las infecciones urinarias por *E. coli*, por ejemplo, presentan las mayores tasas de recidivas luego del egreso hospitalario, seguidas por las infecciones por *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Por otro lado, se reportó que las infecciones MDR aumentan la probabilidad de consultar al servicio de emergencia dentro de los 30 días tras el alta. Inclusive, se reporta una importante relación con el antecedente de haber estado ingresado con una infección MDR y la

mortalidad tardía. Las bacterias resistentes pueden ser difíciles de erradicar luego de que han colonizado el cuerpo humano, esto podría explicar por qué se presentan aún después del egreso hospitalario y tienden a causar recidivas o nuevos focos infecciosos.<sup>4</sup>

Con respecto a las sepsis por microorganismos MDR, se ha reportado que el 28.4% de los pacientes hospitalizados tienen un antecedente de hospitalización en los 3 meses previos al cuadro clínico actual. En otras investigaciones relacionadas a las infecciones MDR en pacientes oncológicos, se encontró que la mortalidad entre los pacientes que cursan por infecciones MDR es de un 32% y que la mortalidad en el 30% de los decesos es debido a complicaciones secundarias a la infección. Un dato de importancia es que el 14% de los pacientes en los que se detectaron las infecciones MDR tenían algún antecedente de infección previa por patógenos MDR, lo que se atribuía como un factor de riesgo. Además, entre los pacientes oncológicos con malignidad sólida o hematológica, se han reportado altas tasas de colonización por enterobacterias productoras de BLEE, lo que aumenta el riesgo posterior de bacteriemia con el mismo patógeno.<sup>74-75</sup>

En un estudio realizado en la India sobre los factores de riesgo de adquirir una infección MDR, se encontró que el ingreso hospitalario previo en un centro hospitalario, en la UCI o el uso de ATB, se asocian significativamente con el aislamiento de bacterias MDR, XDR o PDR; por lo que muchas guías han recomendado considerar la estancia hospitalaria previa para decidir el ATB empírico inicial al momento del nuevo ingreso.<sup>9</sup>

Se ha demostrado que las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE están precedidas por colonizaciones asintomáticas previas por el mismo patógeno en el tracto gastrointestinal. Los pacientes hospitalizados son el principal reservorio; sin embargo, se ha evaluado muy poco acerca de la duración del transporte de bacterias resistentes en los pacientes. Por otro lado, se ha demostrado que el tiempo de aclaramiento bacteriano puede llegar a ser incluso de hasta 7.5 meses e incluso el 50% de los pacientes que presentan una infección por una bacteria productora de BLEE, presentan de nuevo el mismo microorganismo en un segundo ingreso hospitalario, ya que la mayoría de los reingresos ocurren en los 3 meses posteriores al alta hospitalaria.<sup>76</sup>

Para finalizar, es indudable que las infecciones MDR producen efectos negativos en la salud de quienes la adquieren; sin embargo, un aspecto que muy pocas veces se aborda es la colonización a largo plazo, luego del egreso hospitalario. En este contexto, el paciente puede permanecer en un estado de inmunosupresión y vulnerabilidad a la adquisición de infecciones, lo

que potencialmente lo puede llevar a desarrollar una infección de la misma magnitud o incluso aún más severa que la primera por la cual fue ingresado en un principio.<sup>9,76</sup>

## CAPÍTULO V

### ANÁLISIS

La resistencia antibiótica ha existido desde hace mucho tiempo como un mecanismo de supervivencia. La naturaleza y los seres vivos tienden a la evolución, al adaptarse a los ambientes hostiles, creando nuevas formas de poder subsistir en su entorno. Nuestro conocimiento acerca de estos fascinantes microorganismos va en constante aumento. Debido al impacto que producen en la salud de los seres humanos, han adquirido en los últimos años una importancia significativa para entidades mundiales, ya que, se ha llegado a considerar a las moléculas antibióticas como un recurso más que, con el mal uso actual que se les da, podría llegar a agotarse si no se toman las medidas necesarias para su preservación, tal como ocurre con el agua o el petróleo.<sup>11,12</sup>

Desde el inicio del uso de ATB, la resistencia a los mismos se ha acelerado exponencialmente; en gran parte debido al uso excesivo y masivo de los mismos y a las características bacterianas para adaptarse a los ambientes hostiles, su alta tasa y velocidad de replicación y su variabilidad genética. Su uso en seres humanos no es la única explicación para la aparición de este fenómeno, sino también lo es su aplicación en la industria ganadera y acuicultura en donde se utilizan cantidades exorbitantes de ATB, muchos de los cuales se usan de manera innecesaria y excesiva sin base científica.<sup>14,15</sup>

Una de las principales causas de que las infecciones MDR sea un problema grave es el poco desarrollo de nuevas moléculas en comparación con la velocidad con la que se genera resistencia. En la última década se han desarrollado una escasa variedad de antibióticos para infecciones agudas a comparación con antivirales para tratar el VIH o moléculas de medicamentos para tratar la hipertensión arterial y diabetes mellitus. Esto se debe a que el mayor porcentaje de fármacos son desarrollados por empresas privadas y un medicamento que requiere muchas fases y pruebas para su autorización, genera costos elevados para su desarrollo; por lo que, es más rentable invertir en moléculas que personas con enfermedades crónicas deberán consumir indefinidamente, que invertir en moléculas que se utilizarán por regímenes cortos mientras se resuelve una infección aguda.<sup>77</sup>

Actualmente un gran número de países e instituciones encargadas de la salud reconocen a la RB-ATB como un problema a gran escala. Muchas investigaciones en países desarrollados buscan describir la prevalencia y principales patógenos resistentes que merman a sus poblaciones; sin embargo, aún es difícil dar un dato conciso acerca de la situación total del planeta, ya que en un gran número de países de medianos y bajos ingresos no se conocen estos datos y no se realizan investigaciones de esta índole.<sup>26</sup>

La resistencia bacteriana, gracias al mundo industrializado y el fácil acceso a ATB en diversos países, ha logrado expandirse drásticamente a la mayoría de países del mundo, por lo que no es raro ver nuevos casos de bacterias resistentes en naciones donde previamente la misma bacteria no era un problema.<sup>78</sup>

Los más altos índices de resistencia antibiótica, en general, se reportan en las áreas de medio oriente, donde es común utilizar toneladas de ATB con el fin de evitar la mortalidad en el ganado y en los estanques donde se crían variedad de peces para consumo humano; por lo que las medidas de regulación en su uso no deben aplicarse únicamente al sector de la salud.<sup>26</sup>

En Guatemala, actualmente, no existe información publicada acerca de la situación de salud con respecto a las bacterias MDR. Se han realizado pocas investigaciones en estas poblaciones y aún menos sobre el impacto de las bacterias MDR en el ambiente hospitalario y en la calidad de vida de las personas que han sufrido este tipo de infecciones. Por lo que no se sabe qué sucede después del alta hospitalaria con los pacientes que han estado en UCI y fueron tratados por una infección MDR.<sup>26</sup>

Las UCI proporcionan un ambiente propicio para el crecimiento y aumento de la resistencia antibiótica debido a un contacto constante de los microorganismos con las moléculas antibióticas. La colonización bacteriana en superficies es un problema recurrente que enfrentan la mayoría de hospitales que brindan este servicio, la cual puede ser difícil llegar a un 100% de erradicación. Lamentablemente, muchos pacientes que presentan estados avanzados de infección, enfermedades graves y personas con comorbilidades, fallecen antes de cumplir la totalidad del tratamiento, lo cual, da lugar a la supervivencia de bacterias anteriormente sensibles que han logrado desarrollar mecanismos de evasión o neutralización de los antibióticos.<sup>49-50</sup>

Las infecciones MDR, independientemente del sitio de infección, son responsables de un pronóstico más sombrío en los pacientes hospitalizados, especialmente en las UCI. De primera instancia, cuando un paciente grave es ingresado a un hospital y se sospecha de una infección, se debe utilizar antibioticoterapia empírica mientras se obtienen los resultados de cultivo y antibiograma, y dependiendo del sitio de infección, los médicos indican el tratamiento más acorde a la situación con el fin de cubrir el mayor espectro de microorganismos; sin embargo, los pacientes con infecciones MDR tienden a responder de manera inadecuada al tratamiento empírico, por lo que, muchos médicos optan por terapias empíricas con ATB de amplio espectro, dando lugar a una mayor probabilidad de desarrollar RB-ATB.<sup>3,59-62</sup>

Como se explicó en el capítulo previo, las investigaciones demuestran que la estancia previa en una UCI y el haber adquirido una infección por un microorganismo MDR, predispone a

una infección posterior, a veces por el mismo microorganismo que se trató durante su estancia hospitalaria. Es por ello que la historia clínica puede darnos datos muy valiosos de infecciones recurrentes u hospitalizaciones previas en las que se utilizaron ATB de amplio espectro para poder así tomar la mejor decisión clínica acerca de cuál tratamiento utilizar. Es más, la historia clínica puede ser una herramienta de investigación sobre esta problemática, abriendo nuevas puertas de conocimiento sobre las lagunas de información que actualmente existen sobre estos pacientes. En un futuro, será aún más importante individualizar los casos y tomar en cuenta todos estos factores de riesgo para dar un adecuado plan educacional a los pacientes egresados y priorizar su seguimiento, reduciendo considerablemente las tasas de morbimortalidad.<sup>4,74-75</sup>

Se ha encontrado bacterias MDR colonizando a pacientes egresados de unidades de encamamiento común o UCI; por lo que es de esperarse que muchas de estas bacterias, que colonizan de manera asintomática a las personas durante su egreso, sean capaces de presentarse nuevamente, aprovechando ya sea un estado de inmunosupresión debido a una enfermedad crónica tratada de manera inadecuada u otros sucesos que favorezcan el crecimiento desmedido de las colonias y permitan nuevamente estos cuadros clínicos (a veces, incluso en el mismo sitio de infección donde anteriormente fueron tratadas exitosamente). Por lo que, al momento de ingresar a un paciente a alguna de estas unidades, será necesario interrogar exhaustivamente acerca de hospitalizaciones previas, regímenes antibióticos utilizados y, de ser posible, el microorganismo aislado, ya que puede orientarnos a pensar en redirigir el tratamiento empírico o tener una idea del origen del cuadro clínico del paciente.<sup>76</sup>

Así pues, se recalca que el estado de colonización de los pacientes juega un papel crucial en el desarrollo de una enfermedad posterior, sobre todo en pacientes portadores de enterobacterias BLEE que son reingresados. Tratar exitosamente una infección MDR culmina muchas veces en el egreso del paciente, pero la importancia de asegurar que el patógeno enfrentado no provoque nuevas infecciones en el paciente u otros individuos es elemental. Evitar que la colonización ocurra es prácticamente imposible por ahora, ya que la mayoría de estas infecciones son adquiridas dentro del entorno hospitalario; pero un seguimiento adecuado del paciente egresado, puede ser crucial para la prevención y disminución de la transmisión cruzada.<sup>4,75-76</sup>

Un mayor consumo de antibióticos conduce directamente a más resistencia, reducir el consumo innecesario y reducir la necesidad de los mismos es una medida importante. Parar la resistencia antibiótica y la aparición de nuevos mecanismos de resistencia es casi imposible ya que de manera intrínseca la naturaleza tiende a la evolución, sin embargo, el frenar la velocidad con la que la resistencia es importante ya que contribuye a la preservación de los medicamentos

existentes, lo cual, da pauta a un mayor lapso para el desarrollo de nuevos antibióticos y nuevas medidas de control para las bacterias multidrogoresistentes.<sup>6,20-22</sup>

Enseñar a las nuevas generaciones de profesionales de la salud la importancia de controlar la resistencia bacteriana y de las consecuencias que estas acarrearán, es crucial. Incluso, no dejar a un lado a los profesionales que llevan años o décadas ejerciendo su profesión, es más que importante para combatir esta crisis. Está más que demostrado que los médicos que llevan más tiempo ejerciendo tienden a recetar regímenes de ATB por un periodo más largo que los colegas más novatos; por lo que, la información debe llegar a todos los profesionales que prescriben o utilizan ATB en su práctica diaria, reduciendo así los índices de resistencia.<sup>79</sup>

Se han propuesto diversas estrategias para reducir la resistencia antimicrobiana por diversas organizaciones como la OMS; entre las estrategias más importantes se encuentran:

- 1. Emprender una campaña masiva de conciencia pública mundial:** es una medida rentable y muy efectiva. Muchos de los pacientes, e inclusive una gran parte de los médicos y personal de salud, no comprenden la magnitud del problema, por lo que hay una elevada tasa de automedicación y prescripción desmedida de ATB en casos que no lo ameritan; por lo tanto, es necesario educar a estas poblaciones sobre el uso y las consecuencias de los ATB para crear un pilar crucial en esta lucha. De igual manera, deben educarse a los agricultores y productores de alimentos porque también están envueltos en esta crisis.
- 2. Mejorar la higiene y prevenir la propagación de infecciones:** al reducir la incidencia de infecciones, se reduce la necesidad de uso de ATB. Esto se aplica tanto a la salud humana como a la salud animal. El mayor acceso al agua potable y eliminación de ambientes insalubres reduce la tasa de infecciones, lo que, a su vez, disminuye la cantidad de ATB utilizados. Esto puede evidenciarse en muchos estudios en donde se comprueba que el 60% de casos de diarrea que se tratan con ATB pueden reducirse al adoptar esta medida.
- 3. Reducir el uso innecesario de ATB en la agricultura. y su difusión al medio ambiente:** el uso de estos fármacos en la agricultura es uno de las principales actividades en donde se consume una gran parte y puede decirse con seguridad la mayoría de ATB. Su uso en este campo no se limita a tratar animales enfermos (en cuyo caso podría estar justificado), sino que se tienden a utilizar de una manera profiláctica a manera de compensar malas prácticas agrícolas o simplemente para promover el crecimiento del ganado. Por ello la implementación de medidas en este aspecto es

necesaria, ya que muchas investigaciones han llegado a la conclusión de que claramente el uso de ATB puede llegar a resultados negativos tanto en la salud de los seres humanos como en los animales y el ambiente.

- 4. Mejorar la vigilancia global de la RB-ATB y el consumo de ATB en humanos y animales:** la vigilancia en el uso de ATB es un aspecto importante, ya que la información recabada localmente ayuda a mejorar la salud del paciente. De manera ideal se debe monitorear datos sobre consumo de ATB tanto en humanos como en animales, lo que daría una mejor información sobre su uso, las áreas en las que se utilizan y poder entender su enlace con la resistencia. Por ello es necesario monitorizar la tasa de resistencia hacia estos fármacos para poder estar al tanto de su impacto en la salud de los pacientes.
- 5. Promover diagnósticos nuevos y rápidos para cortar innecesarios usos de ATB:** el uso adecuado de ATB involucra de igual manera un diagnóstico eficaz, ya que, al usar menos los ATB de manera empírica y más con base a un diagnóstico definitivo, su utilización innecesaria disminuirá considerablemente. Las pruebas diagnósticas demuestran si un ATB es (o no) eficaz o necesario; pero para ello se requieren métodos diagnósticos rápidos y de bajo costo para poder lograrlo.
- 6. Promover el desarrollo y uso de vacunas y alternativas:** un papel obvio de las vacunas es prevenir enfermedades futuras, ya que a largo plazo reducen el uso de ATB; sin embargo, en los países de medianos y bajos ingresos se puede dificultar su implementación.<sup>78</sup>

Las medidas de higiene cotidianas, no solo en el ámbito del servicio de salud, sino que también en el hogar, contribuyen enormemente a disminuir la infección por patógenos bacterianos y así un menor requerimiento en la cantidad de ATB; por lo que estas medidas deben promocionarse y practicarse para poder combatir la RB-ATB. Además, en las comunidades se encuentran muchas personas susceptibles a infecciones bacterianas, y tener contacto con pacientes que egresaron colonizados por bacterias MDR es peligroso; como es el ejemplo de la colonización cutánea por MRSA, el cual puede transmitirse a otros miembros de la familia, por lo que es importante un adecuado plan educacional sobre las medidas de higiene y el cuidado del paciente luego del alta hospitalaria.<sup>2</sup>

Como dato adicional, se puede mencionar que debido a la pandemia de la COVID-19, el incremento en el uso de antibióticos sin indicación se vio disparado de manera preocupante, a pesar que las medidas de higiene de manos, utilización de mascarilla y distanciamiento social que han logrado reducir de manera considerable las infecciones respiratorias y las infecciones

transmitidas por agua y alimentos. Muchos ATB han sido utilizados con el fin de 'prevenir' infecciones graves provocadas por la pandemia y, desde la profesionalidad en salud, se ha podido evidenciar la automedicación con antibióticos por parte de los pacientes (inclusive en dosis exorbitantes y dañinas). En Guatemala, a pesar de que existe el acuerdo ministerial 181-2019 que regula los medicamentos de prescripción médica, en especial los ATB, aún es posible conseguir estos fármacos sin una receta médica. Por lo que es importante tomar conciencia sobre el uso adecuado de ATB (tanto a pacientes como a personal médico) durante y después de esta pandemia, para que en las próximas décadas sea menos complicado enfrentar las enfermedades infecciosas.<sup>80</sup>

El salvar vidas puede ser resultado de pequeños actos a diario, y en las manos de los profesionales está el salvar una generación o condenarla a enfrentar la pesadilla de no poder tratar a un ser querido.

## CONCLUSIONES

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud pública, a nivel mundial que afecta a países con altos y bajos ingresos, trae consigo un alto coste tanto en vidas humanas como en recursos económicos.

Entre los principales factores que exacerban este problema se encuentran: el desinterés político por la regulación legislativa de ATB; la adaptación evolutiva bacteriana; el uso inadecuado y desmedido de antibióticos en el sector sanitario y agroindustrial; la capacidad reducida para el desarrollo de nuevos ATB eficaces contra cepas MDR y el contexto histórico que ha permitido el desarrollo de esta crisis a lo largo de los años.

La clasificación de las bacterias MDR en grupos de prioridad media, elevada y crítica, es útil fomentar la investigación de estos grupos anteponiendo patógenos específicos que generan tasas más altas de morbimortalidad y altos costes.

Los patógenos MDR con mayor impacto negativo en el contexto hospitalario a nivel mundial son: *acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos; *pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos y enterobacterias, resistentes a los carbapenémicos productores de ESBL.

La infección por organismos multirresistentes causa una mortalidad significativa en pacientes hospitalizados en UCI debido a su alta vulnerabilidad por el compromiso inmunológico causado por enfermedades, estados o medicamentos subyacentes. Además, la logística y la complejidad de la medicina de cuidados intensivos aumenta el riesgo de adquirir organismos nosocomiales

Las infecciones más frecuentes que se tratan dentro de la unidad de cuidados intensivo son la neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario y las infecciones asociadas a catéter.

Los patógenos MDR incrementan las tasas de mortalidad desde 1.4 a 4 veces y aumentan la estancia hospitalaria hasta 12.4 días en comparación con los pacientes sin patógenos MDR.

La colonización o infección por una bacteria MDR tiene un impacto negativo en los pacientes incluso después del alta hospitalaria, presentando altas tasas de reingreso por el mismo microorganismo hasta 3 meses después del egreso hospitalario.

## RECOMENDACIONES

A los médicos investigadores: centrar su atención en la investigación de los pacientes diagnosticados previamente con infecciones o colonizaciones por bacterias MDR, con el fin de conocer e interferir en el impacto actual que tienen estos pacientes en su vida posterior del alta hospitalaria y en el pronóstico a largo plazo.

A los médicos que ejercen dentro de UCI: priorizar la identificación del microorganismo causal al implementar el uso de tratamientos empíricos; y utilizar, en lo posible, tratamientos eficaces dirigidos a la reducción del uso innecesario de antibióticos, como la OMS recomienda.

Al personal de médico en general, en sus tres niveles de atención: fomentar la educación sobre la utilización de moléculas antibióticas de manera prudente, racional y con regímenes adecuados, con el fin de aportar ayuda para combatir este problema de salud pública. Así como también promover la educación sobre los riesgos de la automedicación antibiótica.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, como también a las facultades de medicina de las universidades guatemaltecas: incentivar la investigación de estudios de casos y controles en los pacientes egresados de UCI, luego de una infección o colonización por bacterias MDR, para evaluar la evolución y detectar fallas en el seguimiento extrahospitalario de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wodolscy SH. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). *Nature* [en línea]. 2018 [citado 25 Jul 2021]; 4 (124): 1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41599-018-0181-x.pdf>
2. O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Ucrania: Review on antimicrobial Resistance*; 2016 p. 17-44. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Gandra S, Tseng K, Arora A, Bhowmik B, Robinson M, Panigrahi B, et al. The mortality burden of multidrug-resistant pathogens in india: a retrospective, observational study. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 69 (4): 563–570. Disponible en <https://academic.oup.com/cid/article/69/4/563/5164350>
4. Tseng WP, Chen YC, Chen SY, Chen SY, Chang SC. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob Resist Infect* [en línea]. 2018 [citado 5 Ago 2021]; 93 (7). Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0388-z#Abs1>
5. Munita M, Arias C. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [en línea]. 2016 [citado 3 Mar 2021]; 4(2): 1-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva: Resistencia a los antimicrobianos [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 2 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
7. D'Souza AW, Potter RF, Wallace M, Shupe A, Patel S, Sun X, et al. Spatiotemporal dynamics of multidrug resistant bacteria on intensive care unit surfaces. *Nat Commun* [en línea]. 2019 [citado 2 Mar 2021]; 10(4569): 1-19. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12563-1>
8. Latorre Barragan MF, Zurita Leal AC, Gudiño Gomezjurado ME. Resistencia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en países latinoamericanos. *Medwave* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 19 (10): e7729. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act>
9. Tseng WP, Chen YC, Yang BJ, Chen Sy, Lin JJ, Huang YH, et al. Predicting multidrug-resistant gram-negative bacterial colonization and associated infection on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* [en línea]. 2017 [citado 5 Ago 2021]; 38 (10): 1216–1225. Disponible en:

- [https://login.research4life.org/tacsgr1www\\_cambridge\\_org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/4851AD0CEE5980B3A28A284FD5DC0F0/S0899823X17001787a.pdf/predicting\\_multidrugresistant\\_gramnegative\\_bacterial\\_colonization\\_and\\_associated\\_infection\\_on\\_hospital\\_admission.pdf](https://login.research4life.org/tacsgr1www_cambridge_org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/4851AD0CEE5980B3A28A284FD5DC0F0/S0899823X17001787a.pdf/predicting_multidrugresistant_gramnegative_bacterial_colonization_and_associated_infection_on_hospital_admission.pdf)
10. Villanueva E, Fangul G. Resistencia a los antibióticos: cuando el problema va más allá de las patentes. España: creative commons; 2017 p. 1-11. Disponible en: <https://www.isglobal.org/documents/10179/5808947/Informe+Resistencia+Antimicrobial+a+ES/a74ac65e-7d4b-4f18-8c3b-ec86778034ee>
  11. W Windels EM, Michiels JE, Van den Bergh B, Fauvart M, Michiels J. Antibiotics: Combatting tolerance to stop resistance. *mBio* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 10 (5): e02095-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737247/>
  12. Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Phil Trans R Soc B* [en línea]. 2017 [citado 25 Jul 2021]; 372 (20160039): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5182435/>
  13. Spera AM, Esposito S, Pagliano P. Emerging antibiotic resistance: carbapenemase-producing enterobacteria. Bad new bugs, still no new drugs. *Infez Med* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 27 (4): 357-364. Disponible en: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_27\\_4\\_2019\\_1.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_27_4_2019_1.pdf)
  14. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 51: 72-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190?via%3Dihub>
  15. Nadeem SF, Gohar UF, Tahir SF, Mukhtar H, Pornpukdeewattanab S, et al. Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.* [en línea]. 2020 [citado 25 Jul 2021]; 46 (5): 578-599. Disponible en: [https://login.research4life.org/tacsgr1www\\_tandfonline\\_com/doi/full/10.1080/1040841X.2020.1813687?scroll=top&needAccess=true](https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1080/1040841X.2020.1813687?scroll=top&needAccess=true)
  16. Lee Ventola C. The antibiotic resistance crisis part 1: causes and threats. *P&T* [en línea]. 2015 [citado 25 Jul 2021]; 40 (4): 277-283. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>
  17. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future?. *Yale J Biol Med* [en línea]. 2017 [citado 25 Jul 2021]; 90 (1): 135-145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>
  18. Sepkowitz KA. One hundred years of salvarsan. *N Engl J Med* [en línea]. 2011 [citado 25 Jul 2021]; 365: 291-293. Disponible en:

- [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1105345?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1105345?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
19. D'Agata EM, Dupont Rouzeyrol M, Magal P, Olivier D, Ruan S. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One* [en línea]. 2008 [citado 25 Jul 2021]; 3 (12): e4036. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603320/>
  20. Bansal R, Jain A, Goyal M, Singh T, Sood H, Malviya HS. Antibiotic abuse during endodontic treatment: A contributing factor to antibiotic resistance. *J Family Med Prim Care* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 8 (11): 3518-3524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881914/>
  21. López Romo A, Quirós R. Appropriate use of antibiotics: an unmet need. *Ther Adv Urol* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 11 (1756287219832174): 9-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502979/>
  22. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 43: e65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6705331/>
  23. Sulaiman JE, Lam H. Evolution of bacterial tolerance under antibiotic treatment and its implications on the development of resistance. *Front Microbiol* [en línea]. 2021 [citado 25 Jul 2021]; 12 (617412): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952611/>
  24. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. *Indian J Med Res* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 149 (2): 97-106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563750/>
  25. Van den Bergh B, Fauvart M, Michiels J. Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiology Reviews* [en línea]. 2017 [citado 25 Jul 2021]; 41 (3): 219–251. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/219/2996587>
  26. World Health Organization. Priorization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Documento Técnico de la OMS. Ginebra: OMS; 2017. 2017.12. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>

27. Reyes A C. *Acinetobacter baumannii*: amenaza para la salud humana. Rev. Arch Med Camagüey [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 22 (6): 695-698. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc186a.pdf>
28. Barleta R C, Pérez L J, Vega G C, Pérez M P, Barleta J E, Pérez Y D. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Medisur [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 16 (2): 322-334. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n2/ms15216.pdf>
29. Paz V M, Mangwani S, Martínez A, Álvarez D, Solano SG, Vázquez R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev chil Infectol [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; (36) 2: 180-189. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000200180](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200180)
30. Hernandez A, Yagüe G, García E G, Simón M, Moreno L, Contreras M, et al. Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 31 (2): 123-130. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159385/>
31. Livermore D M, Nicolau D P, Hopkins K L, Meunier D. Carbapenem-resistant enterobacteriales, carbapenem resistant organisms, carbapenemase-producing enterobacteriales, and carbapenemase-producing organisms: terminology past its “sell-by date” in an era of new antibiotics and regional carbapenemase epidemiology. J Infect Dis [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; (71) 7: 28-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853342/>
32. Gonzalez E B, Valenzuela E M, Mantilla J R, Leal A L, Saavedra C H, Eslava J, et al. Resistencia a Cefepime en aislamientos de *Enterobacter cloacae* provenientes de hospitales de Bogotá, Colombia. Rev. Salud pública [en línea]. 2006 [citado 27 Jul 2021]; 8 (2): 191-199. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rsap/2006.v8n2/191-199/>
33. Márquez K, Rojas A, Camacho G. *Klebsiella* productora de carbapenemasa en pediatría: revisión de la literatura. Rev Latin Infect Pediatr [en línea]. 2017 [citado 27 Jul 2021]; 30 (3): 107-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2017/lip173e.pdf>
34. Caicedo E, Urrutia J A, Fernández D S, Guío S A, Méndez Y R. Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con Daptomicina versus Linezolid: revisión sistemática y metaanálisis. Iatreia [en línea]. 2017 [citado 27 Jul 2021]; 30 (1): 5-20 Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180549475001.pdf>

35. Hernández W, Padrón J E, Perez A, González J, Riesgo L, Barrabi I, et al. Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Rev Cubana Med Trop [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 70 (2): 1-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedtro/cmt-2018/cmt182k.pdf>
36. Pasachova J, Ramirez S, Munoz L. Staphylococcus aureus: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. NOVA [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 32 (17): 25-38. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v17n32/1794-2470-nova-17-32-25.pdf>
37. Aguayo A, Quezada M, Mella S, Riedel Guisella, Opazó A. Bello H, Dominguez M, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus. Rev Chil Infectol [en línea]. 2017 [citado 27 Jul 2021]; 35 (1): 7-14. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n1/0716-1018-rci-35-01-0007.pdf>
38. Otero W, Gómez M, Otero L, Trespacios A. Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018? Rev gastroenterol Perú [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 38 (1): 54-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292018000100009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009)
39. Cervantes E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [en línea]. 2016 [citado 27 Jul 2021]; 63 (2): 100-109. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162h.pdf>
40. Quiros C. Infecciones por bacterias del género Salmonella: Relevancia en la práctica clínica. Rev clín esc Med [en línea]. 2016 [citado 27 Jul 2021]; 6 (4): 11-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr164e.pdf>
41. Miro E, Verges C, Garcia I, Mirelis B, Navarro F, Coll P, et al. Resistencia a quinolonas y betalactámicos en Salmonella enterica, y su relación con mutaciones en las topoisomerasas, alteraciones en la permeabilidad celular y expresión de un mecanismo de expulsión activa. Enferm infecc microbiol clín [en línea]. 2004 [citado 27 Jul 2021]; 22 (4): 204-211. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-quinolonas-betalactamicos-salmonella-enterica-13059049>
42. Sepúlveda A G. Resistencia a los antimicrobianos en streptococcus spp.. [tesis licenciado en tecnología médica en línea]. Chile: Universidad de Talca, Facultad de Ciencias de la Salud; 2018. [citado 27 Jul 2021]. Disponible en: <http://dspace.otalca.cl/bitstream/1950/11984/5/20180204.pdf?fbclid=IwAR24USGAKNaZPBXgzYFu8HZgvljs61Ffto8Z8bnLT94NKvc2CbR0OwZL30>

43. Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol* [en línea]. 2020 [citado 27 Jul 2021]; 80: 1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713482030037X?via=ihub>
44. Salazar L. Mecanismo de patogenicidad de *Streptococcus pneumoniae* asociados a enfermedad invasiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [tesis de Doctorado en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas; 2017. [citado 27 Jul 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/45633/1/T39429.pdf>
45. Menéndez R, Cantón R, García A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 32 (6): 497-515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913073/>
46. Baker S, Chung H. Recent insights into shigella: a major contributor to the global diarrhoeal disease burden. *Curr Opin Infect Dis* [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 31 (5): 449-454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143181/>
47. Muthuirulandi D P, Perumalla S, Anandan S, Saroyini J, Devanga N K, Gajendran R, et al. Antimicrobial resistance, virulence & plasmid profiles among clinical isolates of *Shigella* serogroups. *Indian J Med Res* [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 149 (2): 247-256. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563743/>
48. Ranjbar R, Farahanni A. *Shigella*: antibiotic-resistance mechanisms and new horizons for treatment. *Infect Drug Resist* [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 12: 3137–3167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789722/>
49. Jaswal D, Ferrada M A. Consideraciones microbiológicas en el paciente crítico. En: García J M, Fernandez C F, Rubio C R, Cornejo G C, González D M. Consideraciones microbiológicas en el paciente crítico [en línea]. 3 ed. España: Elsevier; 2020: p. 473-476: Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491135630000812?scrollTo=%23hl0000150>
50. Strich J R, Palmore T N. preventing transmission of multidrug-resistant pathogens in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* [en línea]. 2017 [citado 20 Sep 2021]; 8 (11): 535-550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584576/>
51. Frost S A, Hou Y C, Lombardo L, Metcalfe L, Lynch J L, Hunt L, et al. Evidence for the effectiveness of chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a trial sequential meta-analysis. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2018

- [citado 20 Sept 2021]; 18 (679): 1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567493/>
52. Moniz P, Coelho L, Póvoa P. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: the role of biomarkers, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Adv Ther* [en línea]. 2020 [citado 20 Sept 2021]; 39 (1): 164-179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677101/#CR40>
53. Martínez J A, De la Calle C. Prevención de las infecciones. En: Nicolás J M. *Enfermo crítico y emergencias* [en línea]. 2 ed. España: Elsevier; 2021: p. 508-521: Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490228227000532?scrollTo=%23hl0000393>
54. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud, Dauter S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *ACCPM* [en línea]. 2017 [citado 20 Sept 2021]; 37 (1): 83-98. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S2352556817303338>
55. Tsigrells C, Weinstein R A, Makki D G. Nosocomial infection in the intensive care unit. En: Parrillo J E, Dellinger R P. *Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult* [en línea]. 5 ed. España: Elsevier; 2019: p. 745-787: Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323446761000479?scrollTo=%23hl0003494>
56. Kou A, Hanidziar D, Aldrich J M. Anestesiología en cuidados críticos. En: Groopner M A. *Miller Anestesia* [en línea]. 9 ed. España: Elsevier; 2020: p. 2654-2670: Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788491137368000831.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788491137368000831.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
57. Stahmeyer J T, Von Lengerke L T, Chaberny I F, Krauth C. Hand hygiene in intensive care units: a matter of time?. *J Hosp Infect* [en línea]. 2017 [citado 20 Sept 2021]; 95 (4): 338-343. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0195670117300178>
58. Aguilar C R, Martínez C. La realidad de la unidad de cuidados intensivos. *Med. Crit.* [en línea]. 2017 [citado 20 Sep 2021]; 31 (3): 171-173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2017/ti173k.pdf>
59. Meca F A. factores de riesgo al ingreso en uci y evolución en colonización y/o infección por staphylococcus aureus resistente a meticilina. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [en línea]. 2020 [citado 5 Ago 2021]; 21 (4): 1-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-pdf-S0122726221000070>

60. Asencio M J, Hernandez M, Yus S, Minvielle A. Infecciones en el paciente crítico. *Medicine* [en línea]. 2018 [citado 5 Ago 2021]; 12 (52): 3085-3096. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143597/pdf/main.pdf>
61. De Winter H R, Jongers B, Bielen K, Mancuso D, Timbermont L, Lammens C, et al. Mechanical ventilation impairs il-17 cytokine family expression in ventilator-associated pneumonia. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 20 (20): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829394/>
62. Lopez M J, Barcenilla F, Amaya R, Garnacho J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva* [en línea]. 2011 [citado 5 Ago 2021]; 35 (1): 41-53. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569110002536>
63. Shi Y, Huang Y, Zhang T, Cao B, Wang H, Zhuo C, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 edition). *J Thorac Dis* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 11 (6): 2581–2616. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626807/>
64. Hernandez A, Yague G, García E, Simón M, Moreno L, et al. Infecciones nosocomiales por pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2018 [citado 5 Ago 2021]; 31 (2): 123–130. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159385/#cit0003>
65. Papazian L, Klompas M, Luyt C. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* [en línea]. 2020 [citado 5 Ago 2021]; 46 (5): 888-906. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095206/>
66. Padilla A, Serrano J J, Carranza R, García M P. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes e impacto clínico. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2018 [citado 5 Ago 2021]; 31 (3): 257–262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166264/>
67. Klein R, Hultgren S. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* [en línea]. 2020 [citado 5 Ago 2021]; 18 (4): 211–226. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7942789/>
68. Villacreses E G, Chiriboga D A, Torres R L. Infección del tracto urinario por sonda vesical. *RECIAMUC* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 3 (4): 115-131. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/399/483>

69. Quiang XH, Yu TO, Zhou LX. Prognosis risk of urosepsis in critical care medicine: a prospective observational study. *Biomed Res Int* [en línea]. 2016 [citado 5 Ago 2021]; 2016 (9028924): 1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756185/>
70. Eliakim N, Babitch T, Shaw E, Addy I, Wiegand I, Torre L, et al. Risk factors for treatment failure and mortality among hospitalized patients with complicated urinary tract infection: a multicenter retrospective cohort study. *Arch Clin Infect Dis* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 68 (1): 29–36. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/68/1/29/4996980>
71. Farina J, Cornistein W, Balasini C, Chuluyan J, Blanco M. Infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. Actualización y recomendaciones intersociedades. *Medicina* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 79: 53-60. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol79-19/n1/53-60-Med6869-Farina-B.pdf>
72. Hernandez A, Garcia A, Pradere J C, Adela Y, Fernandez E. Bacteriemias en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Med Milit* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 48 (1): 10-20. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/242/2620000>
73. Peersoon M, Voor A, Wielders C, Gommers D, Vos M, Severin J. Mortality associated with carbapenem-susceptible and verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase-positive pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Resist Infect Control* [en línea]. 2020 [citado 5 Ago 2021]; 9 (25): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6998810/>
74. Capsoni N, Bellone P, Aliberti S, Sotgiu G, Pavanello D, Visintini Benedetto, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria. *Multidiscip Respir Med* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 14 (23): 10-20. Disponible en: <https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40248-019-0185-4>
75. Perdikouri E I, Arvaniti K, Latharis D, Apostolidou F, Siskou E, Haidich A, et al. Infections due to multidrug-resistant bacteria in oncological patients: insights from a five-year epidemiological and clinical analysis. *microorganisms* [en línea]. 2019 [citado 5 Ago 2021]; 7 (9): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780124/>
76. Birgand G, Lefevre L A, Lollom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet J C. Duration of colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae after hospital discharge. *AJIC* [en línea]. 2013 [citado 11 Nov 2021]; 41 (5): 443-447. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0196655312008759>

77. Pintado V. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2016 [citado 16 May 2022]; 29 (1): 39-42. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/50/8/1081/449089?login=false>
78. Maillard J Y, Bloomfield S F, Courvalin, Essack S Y, Gandra S, Gerba C P, et al. Reducing antibiotic prescribing and addressing the global problem of antibiotic resistance by targeted hygiene in the home and everyday life settings: A position paper. *AJIC* [en línea]. 2020 [citado 10 Sep 2021]; 48 (9): 1090-1099. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0196655320302091>
79. Fernandez C I, Brown K A, Langford B, Daneman N, Garber G, Schwartz. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2020 [citado 20 Sep 2021]; 69 (9):1467–1475. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/69/9/1467/5275150?searchresult=1>
80. Perez C A, Padilla F, Helguera, Mejia J J, Casado B E, Martinez C I, et al. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?. *Med Int Méx* [en línea]. 2020 [citado 2 Jun 2022]; 37(6): 1115-1129. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim216m.pdf>

# ANEXOS

## 1. Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

**Tabla No. 2**  
**Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio**

TIPO	TÉRMINO	No. DE ARTÍCULOS
<b>General</b>		
Todos	Sin filtro	80
<b>Artículos de Revisión</b>		
Artículos de revisión en revistas indexadas	<p style="text-align: center;"><b>[MeSH Terms]</b></p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”)            (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)            (“bacterial colonization” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)            (“intensive care units” [MeSH Terms] AND “equipment contamination” [MeSH Terms] AND “mortality”)            (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “global health”)            (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “microbiology” [MeSH Terms] AND “intensive care units” AND “complications”)</p> <p style="text-align: center;"><b>[Término DeCS]</b></p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”)            (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)            (“colonización bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)            (“unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “contaminación de equipos” [Término DeCS] AND “mortalidad”)            (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “salud global”)            (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “microbiología” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” AND “complicaciones”)</p>	40

Estudios descriptivos	<p style="text-align: center;"><b>[MeSH Terms]</b></p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”)        (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)        (“bacterial colonization” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)        (“intensive care units” [MeSH Terms] AND “equipment contamination” [MeSH Terms] AND “mortality”)        (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “global health”)        (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “microbiology” [MeSH Terms] AND “intensive care units” AND “complications”)</p> <p style="text-align: center;"><b>[Término DeCS]</b></p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”)        (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)        (“colonización bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)        (“unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “contaminación de equipos” [Término DeCS] AND “mortalidad”)        (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “salud global”)        (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “microbiología” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” AND “complicaciones”)</p>	27
Metaanálisis	<p style="text-align: center;"><b>[MeSH Terms]</b></p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”)        (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “global health”)        (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “microbiology” [MeSH Terms] AND “intensive care units” AND “complications”)</p> <p style="text-align: center;"><b>[Término DeCS]</b></p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”)        (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “salud global”)        (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “microbiología” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” AND “complicaciones”)</p>	2

Monografías	<p style="text-align: center;"><b>[MeSH Terms]</b></p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”)</p> <p>(“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “microbiology” [MeSH Terms] AND “intensive care units” AND “complications”)</p> <p style="text-align: center;"><b>[Término DeCS]</b></p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”)</p> <p>(“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “microbiología” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” AND “complicaciones”)</p>	1
<b>Artículos Científicos</b>		
Estudios de cohorte	<p style="text-align: center;"><b>[MeSH Terms]</b></p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”)</p> <p>(“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)</p> <p>(“bacterial colonization” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)</p> <p>(“intensive care units” [MeSH Terms] AND “equipment contamination” [MeSH Terms] AND “mortality”)</p> <p>(“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “global health”)</p> <p>(“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “microbiology” [MeSH Terms] AND “intensive care units” AND “complications”)</p> <p style="text-align: center;"><b>[Término DeCS]</b></p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”)</p> <p>(“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)</p> <p>(“colonización bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)</p> <p>(“unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “contaminación de equipos” [Término DeCS] AND “mortalidad”)</p> <p>(“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “salud global”)</p> <p>(“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “microbiología” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” AND “complicaciones”)</p>	4

<b>Artículos de Opinión</b>		
Artículos de opinión y análisis de expertos	<p><b>[MeSH Terms]</b>            (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms])            (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms])            (“bacterial colonization” [MeSH Terms] AND “intensive care units”) (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “global health”)</p> <p><b>[Término DeCS]</b>            (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS])            (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS])            (“colonización bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos”)            (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “salud global”)</p>	3
<b>Literatura Gris</b>		
Tesis de grado	<p><b>[MeSH Terms]</b>            (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality” AND “complications”) (“drug resistance, bacterial” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)            (“bacterial colonization” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “prognosis” AND “mortality”)            (“intensive care units” [MeSH Terms] AND “equipment contamination” [MeSH Terms] AND “mortality”)</p> <p><b>[Término DeCS]</b>            (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad” AND “complicaciones”) (“farmacorresistencia bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)            (“colonización bacteriana” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “pronóstico” AND “mortalidad”)            (“unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “contaminación de equipos” [Término DeCS] AND “mortalidad”)</p>	2
Sitio Web	<p><b>[MeSH Terms]</b>            (“drug resistance, multiple” [MeSH Terms] AND “intensive care units” [MeSH Terms] AND “global health”)</p> <p><b>[Término DeCS]</b>            (“resistencia a múltiples medicamentos” [Término DeCS] AND “unidades de cuidados intensivos” [Término DeCS] AND “salud global”)</p>	1

Fuente: Elaboración propia, adaptada de Ríos-Guzmán RE, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala ¿Cómo elaborar una monografía? 2021

## 2. Siglario

**3GCR:** Resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

**APUA:** Alianza para el uso correcto de antibióticos.

**ATB:** Antibióticos.

**BAC:** Bacteriemia asociada a catéter venoso central.

**CAUTI:** Infección del tracto urinario asociado al uso de sonda vesical.

**BLEE:** Betalactamasa de espectro extendido.

**BGN-MDR:** Bacilos gramnegativos multidrogosresistentes.

**CMI:** Concentración inhibitoria mínima.

**CRE:** Enterococos resistentes a carbapenémicos.

**CSLI:** Criterios del instituto de los estándares clínicos y de laboratorio.

**GLASS:** Sistema global de vigilancia antimicrobiana.

**IDSA:** Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas.

**IAC:** Infecciones asociadas a catéter venoso central.

**ITU:** Infección del tracto urinario.

**ODS:** Objetivos del desarrollo sostenible.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**ONU:** Organización de las naciones unidas.

**MDR:** Multidrogosresistente.

**MRSA:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

**NAVM:** Neumonía asociada a ventilación mecánica.

**PDR:** Panrrsistente.

**RB-ATB:** Resistencia bacteriana a los antibióticos.

**THG:** Transferencia horizontal de genes.

**TMP/SMX:** Trimetoprim/Sulfametoxazol.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**XDR:** Resistencia extendida.