

# Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

**Título:** "Infecciones bacterianas, patógenos relacionados y perfil de resistencia". CH-IPK, 2023.

**Tesis para optar por el título de Máster en Infectología y  
Enfermedades Tropicales**

***Autor:*** Alodia Pérez Mauri

***Tutora:*** Dra. Lilia María Ortega Gonzalez. DrC.

***Asesora:*** María Eugenia Toledo

## IPK-2024

### SÍNTESIS

Se presenta un estudio de corte transversal en personas con infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente ingresadas en el Centro Hospitalario del IPK, 2023. Se exploran características de las infecciones bacterianas, patógenos relacionados, factores de riesgo y perfil de resistencia. Se constató predominio de pacientes blancos, masculinos, entre 36-50 años; con inmunodepresión severa y cargas virales elevadas en los casos seropositivos al VIH. El 55,1 % fueron infecciones del torrente sanguíneo primarias confirmadas por microbiología; el 85 % estuvieron asociadas a la atención sanitaria (IAAS), con incidencia significativa de: *estafilococos aureus* y *Echerichia coli*. El uso de dispositivos médicos y las estadías hospitalarias prolongadas constituyeron factores de riesgo de IAAS. Prevalcieron los *estafilococos aureus* meticillin resistentes y las enterobacterias multidrogorresistentes. Las infecciones asociadas a la atención sanitaria causadas por gérmenes multidrogorresistentes, se asociaron con evolución desfavorable y riesgo de morir [1,5 (1,19- 1,80)]. Se concluye que las infecciones bacterianas, principalmente las asociadas a la atención sanitaria por gérmenes multidrogorresistentes representan un problema para la salud pública.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas en la actualidad se han convertido en un serio problema para la salud pública. Importantes logros han tenido lugar en las últimas décadas ya sean tecnológicos o farmacológicos, que finalmente aumentaron la supervivencia a través de trasplantes de órganos, cirugías mayores y uso de terapéuticas oncológicas, sin embargo, el desarrollo de resistencia microbiana y el aumento de infecciones asociadas a la atención sanitaria, pone en peligro estos avances (1).

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) definidas como: “aquellas que son causadas por un agente infeccioso o su toxina a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que exista evidencia de infección activa o en incubación en el momento de la hospitalización”. (2,3) Resulta incuestionable los serios problemas que afronta la salud humana a nivel internacional como consecuencia de esta situación, lo que ha sido publicado ampliamente por la literatura médica. (4-41)

El panorama descrito empeora si consideramos la coexistencia de otros eventos epidemiológicos como la pandemia del VIH, la que a pesar de el advenimiento de las nuevas terapias antirretrovirales no han logrado un total control sobre todo en países de bajos recursos, lo que no solo impacta en la persistencia de enfermedades oportunista propias de la inmunosupresión básica sino en otras afectaciones como las infecciones bacterianas no asociadas al VIH. (42-77)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha elaborado diversos programas para la investigación y desarrollo de recursos terapéuticos y el control de las enfermedades

infecciosas. La OMS también aporta estadísticas que argumentan la crítica situación de la humanidad en relación con las infecciones, reportando hasta la fecha más 36 millones de casos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), responsable de 1.6 millones de muertes anuales, además de provocar cerca de medio millón de muertes por coinfección VIH - *Micobacterim tuberculosis*. (78-83)

A este complejo escenario se suma el fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), definido como la capacidad de adaptación de los microorganismos que les permite multiplicarse en presencia de antimicrobianos. (80)

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas, convirtiéndose en una de las herramientas terapéuticas que más vidas ha salvado en la historia de la medicina, sin embargo, la actual aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos constituye una amenaza creciente que menoscaba la eficacia de estos fármacos.

Desafortunadamente los microorganismos nos precedieron y nos sobrevivirán, gracias a su capacidad de adaptación al medio, a través de múltiples mecanismos de resistencia, aptos para inactivar cualquier antimicrobiano, incluso los más modernos y potentes. Hoy se reconocen bacterias pandrogorresistentes (PDR) cuyos mecanismos no dan espacio de acción a ningún antimicrobiano existente.

Son numerosas las evidencias mostradas por el gremio de investigadores a nivel mundial en los últimos 20 años en relación con la RAM, las que también manifiestan estrategias que apuntan a la prevención y control de esta problemática. (81) El nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS,

denominado GLASS por sus siglas en inglés, ha relevado la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500 000 personas provenientes de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas, puntualizando de esta forma el complejo escenario de la RAM en todo el mundo. (82)

Las IAAS habitualmente causadas por microorganismos MDR, entre los que resaltan los enterobacteriales (*Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, etc), y los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Stenotrofomona maltophilia*, expresan de manera usual mecanismos de resistencias múltiples que incluyen: la síntesis enzimática ( $\beta$ -lactamasas), bombas de eflujo, alteraciones de la permeabilidad entre otros; además bacterias grampositivas mostrando alta prevalencia de *Estafilococos aureus* resistente a metilina (EARM) lo que ha tenido repercusión a nivel mundial.

Se identifica la prescripción incorrecta de los antibióticos ya sea por uso de concentraciones bajas, periodicidad errónea, falta espectro microbiano, empirismo diagnóstico y el no uso de mapa microbiológico local o regional entre los factores que favorecen el fenómeno de RAM. La resultante será a corto o mediano plazo, la conversión de las enfermedades infecciosas en entidades incurables como sucede en numerosas neoplasias malignas, debido a que no existirán antibióticos capaces de eliminar las bacterias que las causan por el uso indiscriminado de los mismos.

Numerosas estudios avalan el vínculo entre las IAAS y la presencia de microorganismos multirresistentes, lo que ha dado lugar a la implementación de programas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en muchos países como Estados Unidos que incluye en sus reportes datos microbiológicos que aportan

información sobre la frecuencia de los gérmenes causantes de infección hospitalaria, citando entre los aislamientos más frecuentes al *S. aureus* en las neumonías asociadas a ventilación (NAV) e infecciones quirúrgicas, *E. coli* en las infecciones del tracto urinario (ITU) y *estafilococos coagulasa negativo* en las bacteriemias; mientras otros países como España reportan como causas de IAAS, en primer lugar las ITU asociadas a sondaje vesical, seguidas de NAV, infección del sitio quirúrgico e infecciones del torrente sanguíneo (ITS); hallando predominio de bacterias Gram negativas (*P. aeruginosa*, *E.coli*), seguidas por bacterias Gram positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis*) y *C. albicans* . El monitoreo de las IAAS ha permitido identificar un incremento progresivo de la resistencia antibiótica múltiple en los bacilos gramnegativos, especialmente en *enterobacterias*. (85,86)

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos constituye un tema ampliamente estudiado en las últimas décadas, lo que ha permitido identificar los microorganismos implicados, dentro de ellos se destacan las enterobacterias y las bacterias no fermentadoras, causantes principalmente las IAAS, responsables además de un número elevado de muertes anuales.

Debido a la repercusión de la RAM en la salud pública a nivel mundial en el año 2017 la OMS estableció una lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos, en la que se incluyeron las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, actualizada en marzo del 2024 considerando la carga de enfermedad e incidencia, su objetivo radica en tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, como parte de las actividades para combatir el creciente problema mundial de la RAM.(78)

La humanidad en año 2020 fue azotada por la pandemia COVID-19 causada por el virus SARS - CoV-2, evento causante de millones de muertes. Este suceso epidemiológico se acompañó de un número elevado de IAAS, entre las que sobresalieron las neumonías asociadas a la ventilación mecánica, bacteriemias y sepsis grave, lo que conllevó al uso indiscriminado de antibióticos con consecuente desarrollo de resistencia microbiana.

Esta crítica situación en relación con las enfermedades infecciosas y la RAM, ha despertado especial interés en nosotros, por lo que nos propusimos estudiar el comportamiento de estas infecciones y patógenos relacionados incluyendo susceptibilidad microbiana, en pacientes hospitalizados en el IPK, durante el periodo de estudio (año 2023), considerando las particularidades de la institución.

## **Preguntas de investigación**

1. ¿Qué características clínico epidemiológicas tienen los pacientes con infección bacteriana documentada, ingresados en el centro hospitalario de IPK?
2. ¿Cuál es el perfil de resistencia de los patógenos asociados y cómo influyen en la evolución de los pacientes estudiados?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales:**

- Caracterización de las infecciones bacterianas y patógenos relacionados en pacientes admitidos en el Centro Hospitalario del IPK, 2023.

### **Objetivos específicos:**

- Describir variables clínico- epidemiológicas de los pacientes con infecciones bacterianas admitidos en el Centro Hospitalario del IPK, 2023.
- Identificar los microorganismos y el perfil de la resistencia a los antimicrobianos de las bacterias causantes de la infección en los casos objeto de estudio.
- Relacionar tipo de infección bacteriana con el uso de dispositivos médicos y cepas resistentes con riesgo de morir de los enfermos

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de corte transversal con componente analítico cuyo universo estuvo constituido por pacientes con diagnóstico de infección bacteriana documentada microbiológicamente a los que se les realizó estudio de susceptibilidad, admitidos en el Centro Hospitalario (CH) del Instituto “Pedro Kouri” (IPK) en el periodo de enero a diciembre del 2023.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de infección bacteriana de acuerdo a criterios clínicos, microbiológicos e imagenológicos, hospitalizados en el centro hospitalario IPK, 2023.
- Pacientes con estudios de susceptibilidad microbiana.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con infecciones de otras causas.
- Historias clínicas con datos incompletas.
- Pacientes sin estudio de susceptibilidad microbiana.

## Operacionalización de variables

Se incluyeron todas las infecciones bacterianas (IB) confirmadas por el laboratorio de microbiología del CH- IPK a las que además se le realizó estudio de susceptibilidad.

Se consideraron los diagnósticos según aislamientos por lo que un paciente pudo ser portador de más de una infección bacteriana. El diagnóstico también tuvo en consideración criterios clínicos y radiológicos, según proponen los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), por su sigla en inglés. (2-3)

Estas variables se organizaron en tablas de acuerdo a sus características, divididas en: epidemiológicas, clínicas, factores de riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), relacionadas con VIH y microbiológicas.

**Para dar salida al objetivo 1, se operacionalizarán las siguientes variables:**

Variable	Tipo	Escala	Descripción
<b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS – DEMOGRÁFICAS</b>			
Edad	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 20 – 35 años</li><li>▪ 36– 50 años</li><li>▪ Más de 50 años</li></ul>	La edad se midió en años cumplidos al momento del estudio.
Sexo	Cualitativa Nominal	-Femenino -Masculino	Según sexo biológico.

Color de la piel	Cualitativa Nominal	-Blanco -Negro	Según color de la piel
<b>Variables clínicas y factores de riesgo a IAAS de las infecciones bacterianas</b>			
Tipo de infección bacteriana	Cualitativa nominal	- Infección adquirida en la comunidad (IAC) -Infección asociada a la atención sanitaria (IAAS)	Origen probable de adquisición de la infección. Se tendrán en cuenta las manifestaciones clínicas, estudios imagenológicos y microbiológicos, así como los criterios CDC.
Localización de la infección bacteriana	Cualitativa nominal	<i>-ITSCL; ITSCVC; ITSS; CAR; NAC; NAH; IPPB; ITU; ECB; NP; FIB. *</i>	Dependiente de la localización de la infección ( según CDC) y del tipo de muestra estudiada
Comorbilidad	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>	Presencia de otras enfermedades
Estadía	Cuantitativa Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corta</li> <li>▪ .Prolongada</li> </ul>	Días de ingreso hospitalario. Corta: de ≤ 7 días Prolongada: > 7 días
VMA	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>	Uso de ventilación mecánica asistida (VMA) por más de 48 h.

Uso de dispositivos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>	Uso de dispositivos como: catéter venoso central (CVC) o periférico, catéter vesical (CV), catéter de hemodiálisis (CHD), sonda de pleural, etc., más de 48 h.
<b>Relacionadas con infección por VIH</b>			
SIDA	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si</li> <li>▪ No</li> </ul>	Diagnóstico de VIH/sida al ingreso
Valor de Linfocitos T CD4+	Cuantitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\leq 200</math> cel/ul</li> <li>▪ <math>&gt;200</math> cel/ul</li> </ul>	Conteo de linfocitos T CD4 al ingreso.
Carga viral	Cuantitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No detectable</li> <li>- <math>\leq 1000</math> cp/ml</li> <li>- <math>&gt;1000</math> cp/ml</li> </ul>	Carga viral realizada en los últimos 6 meses

*\*ITSCCL: Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio; ITSCVC: Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central; ITSS: Infección del torrente sanguíneo secundaria; CAR: Condición asociada al respirador artificial; NAC: Neumonía adquirida en la comunidad NAH: Neumonía adquirida en el hospital; IPPB: infección de piel o partes blandas; ITU: infección del tracto urinario; ECB: Enterocolitis bacteriana; NP: Neutropenia febril, FIB: flebitis infecciosa bacteriana.*

### **Infección asociada a la atención sanitaria (IAAS)**

Se consideró IAAS aquella IB que apareció a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que existiera evidencia de infección activa o en incubación en el momento de la hospitalización. Se excluyeron las complicaciones o la diseminación de las infecciones ya presentes en el momento del ingreso, excepto cuando la sintomatología o aislamiento microbiológico sugirió adquisición de una nueva infección.

(3)

El diagnóstico de IAAS se realizó teniendo en cuenta los criterios establecidos por los CDC, (2-3) que incluyen:

- Manifestaciones clínicas de infección
- Alteraciones imagenológicas
- Aislamientos microbiológicos
- Infecciones adquiridas en la comunidad según localización

#### **Variables relacionadas con el VIH**

**Carga viral:** Se realizó la determinación de los niveles de RNA viral mediante el sistema NUCLISENS, clasificándolo en:

- No detectable: No hay carga viral
- Carga Viral ligera: Valores igual o por debajo de 1000 copias / ml.
- Carga Viral Alta: Valores por encima de 1 000 copias / ml.

#### **Conteo de los linfocitos T CD4:**

Los valores selectivos de los linfocitos T CD4 se cuantificaron por citometría de flujo (citómetro de flujo FAC Scan , Becton Dickinson ) usando las técnicas estándar para el marcaje y los anticuerpos monoclonales anti CD4.

Los valores absolutos de leucocitos y valores relativos de linfocitos se obtuvieron mediante un analizador hematológico de 18 parámetros (COBAS MICROS ROCHE).

**Clasificándolos de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4 (CDC-1916) en:**

- Conteo muy bajo de linfocitos CD4: Valores por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo bajo de linfocitos CD4: Valores entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo moderadamente bajo de linfocitos CD4: Valores entre 351 y 500 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo normal de linfocitos CD4: Valor mayor a 500 células/mm<sup>3</sup>.

El conteo de linfocitos T CD4 se dividió en dos grupos para su clasificación en inmunodepresión severa ≤ 200 cel/ul e inmunodepresión moderada o ligera >200 cel/ul, con el objetivo posterior de asociarlo con la presencia de enfermedades bacterianas.

*El estudio consideró conteos de linfocitos TCD4 y cargas virales realizadas al momento del ingreso o en los últimos 6 meses.*

**Para dar salida al objetivo 2, se operacionalizaron las siguientes variables:**

Variable	Tipo	Escala	Descripción
<b>VARIABLES MICROBIOLÓGICAS</b>			
Muestra microbiológica	Cuantitativa nominal	1: Hemocultivo; 2: Esputo 3: Urocultivo; 4: Lesión de piel o partes blandas; 5: Otros: Líquido	Según sitio de obtención de la muestra.

		pleural (LP), lavado bronco alveolar (LBA), aspirado endotraqueal (AET), líquido cefalorraquídeo (LCR), exudado óptico (EO)	
Clasificación según tinción de Gram	Cualitativa nominal	0: Gramnegativo 1: Grampositivo	Clasificación de las bacterianas de acuerdo a la técnica de tinción de Gram.
Microorganismo aislado causante de la infección	Cualitativa nominal	- <i>Pseudomona</i> - <i>Kpneumoniae</i> - <i>E coli</i> - <i>Enterobacter</i> - <i>A. baumannii</i> - <i>Estafilococos coagulasa+</i> ( <i>Estafilococos aureus</i> ) - <i>Hafnia</i> - <i>Edwasiella</i>	Aislamientos microbiológicos obtenidos a partir de las muestras clínicas; según técnicas estandarizadas por laboratorio de microbiología del CH-IPK. (Ver técnicas y procedimientos).

Antimicrobianos explorados	Cualitativa nominal	Amicacina (AK), gentamicina (CN), ceftriaxona (CRO), ceftacidima (CAZ), cefotaxima(CTX), cefepima (FEP), piperazilina/tazobactam (PTZ), ciprofloxacina (CIP), levofloxacino (LEV), moxifloxacina (MOX), colistina (CS), linezolid(LZD), vancomicina (VAN), estreptograminas (QDA), clindamicina (CD), sulfadiazina/trimetropin (STX/TMP)	Antimicrobianos específicos que fueron utilizados en los diferentes estudios de susceptibilidad bacteriana considerando panel de recomendacion se Consenso Latino Americano. (87)
Resistencia Antimicrobiana	Cualitativa nominal	0: No MDR (no multidrogo-rresistencia)	Resistencia de microorganismos

(RAM)		1: MDR (multidrorresistencia) 2: XDR (extremodrogorresis- tente) 3: PDR (pandrogorresistente)	según Consenso Latino Americano, para todas las bacterias aisladas y para las gramnegativas incluidas en el GBRC (87) (Ver marco teórico)
-------	--	---	--

**Aislamientos microbiológicos y pruebas de susceptibilidad antimicrobianas:**

*Proceso de aislamiento microbiológico, identificación de especies y estudios de susceptibilidad a los que fueron sometidas las muestras.*

➤ *Recolección y procesamiento de las muestras biológicas*

Las muestras biológicas se recolectaron y procesaron según lo establecido en el Manual de Procedimientos del Laboratorio Diagnóstico de Microbiología y los Procedimientos Normalizados de Operaciones del IPK. Se estudiaron las siguientes muestras:), orina, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, líquido peritoneal, secreciones de la piel, los oídos, los ojos y la punta de catéter. El laboratorio de respiratorio de CH-IPK no proceso muestras respiratorias (esputo, lavado broncoalveolar) en el periodo de estudio por motivos de bioseguridad.

Estas se sembraron en diferentes medios de cultivo elaborados por Biolife (Italia) tales como:

- Agar Base Sangre enriquecida con 5% de sangre de carnero
- MacConkey
- Tioglicolato
- Agar Chocolate (agar Base Sangre, enriquecida con 5% de sangre de carnero)
- C.L.E.D

➤ *Identificación de enterobacterias*

Se realizó examen directo mediante la tinción de Gram, de aquellas muestras que lo requirieron (LBA, LCR y otros fluidos estériles). Se observaron las láminas al microscopio óptico (Olympus, Japón), con lente de inmersión (aumento 100x). Todas las muestras según el tipo, se sembraron en los correspondientes medios de cultivos antes mencionados y las placas inoculadas se incubaron (Incubadora Telstar, España) a 35 °C, durante 18-24 horas.

- A continuación se procede a la identificación del microorganismo aislado .
- *Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana y los fenotipos de resistencia,* según lo establecido por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio 2011 (CLSI, por sus siglas en inglés Clínica and Laboratory Standards Institute).

Los aislamientos de patógenos prioritarios para la I+D ( investigación y desarrollo) de nuevos antibióticos según lista publicada por OMS en 2024 () fueron enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia para pruebas confirmatorias.

Para facilitar el análisis estadístico se agruparon los microorganismos en:

- Gram positivos
- Gram negativo

Además en:

1. *Bacilos gramnegativas no fermentadoras (BGN-NF)*
2. *Enterobacteriales*
3. *Stafilocococcus coagualasa positivos*

**Los aislamientos se clasificaron de acuerdo a mecanismos de resistencia detectados:**

- *Bacterias beta lactamasa de espectro extendido (BLEE)*
- *Carbapenemasas (KPC)*
- *Staphylococcus aureus meticillin resistente (MRSA).*

*En situaciones específicas se realizó la lectura interpretada del antibiograma, que permite un acercamiento a los procesos de resistencia bacteriana.*

Se utilizó el Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes, teniendo en cuenta la similitud de los microorganismos de nuestro medio hospitalario: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*

#### **CUADRO 1. Lista de antibióticos**

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico o

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
	ampicilina-sulbactam
	Piperacilina, tazobactam
	Ceftazidima o cefotaxima/ceftriazona o cefepima
	Imipenem o meropenem
	Aztreonam
<b>MDR:</b> resistente a 3 de los 12 grupos de antibióticos	Gentamicina
<b>XDR:</b> resistente a 10 u 11 de los 12 grupos de antibióticos	Amikacina
<b>PDR:</b> resistente a todos los grupos de antibióticos	Ciprofloxacino
	Trimetoprima-sulfametoxazol
	Fosfomicina
	Tigeciclina

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
	Colistina

***Pseudomonas aeruginosa***

	Piperacilina, tazobactam
	Ceftazidima
	Cefepima
<b>MDR:</b> resistente a 3 de los 10 grupos de antibióticos	Aztreonam
<b>XDR:</b> resistente a 8 o 9 de los 10 grupos de antibióticos	Imipenem
<b>PDR:</b> resistente a todos los grupos de antibióticos	Meropenem
	Gentamicina
	Amikacina
	Ciprofloxacino o levofloxacino

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
	Colistina

***Acinetobacter spp.***

	Ampicilina-sulbactam
	Piperacilina, tazobactam
	Ceftazidima o cefepima
<b>MDR:</b> resistente a 3 de los 11 grupos de antibióticos	Imipenem o meropenem
<b>XDR:</b> resistente a 9 o 10 de los 11 grupos de antibióticos	Gentamicina
<b>PDR:</b> resistente a todos los grupos de antibióticos	Amikacina
	Ciprofloxacino
	Trimetoprima-sulfametoxazol
	Minociclina

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
	Tigeciclina
	Colistina

**MDR:** multirresistencia (del inglés *multi-drug resistance*); **XDR**, resistencia extendida (del inglés *extensively drug-resistance*); **PDR**, panresistencia (del inglés *pandrug-resistance*).

**Fuente:** las definiciones y los antibióticos mencionados en el cuadro son el producto del consenso entre los países participantes de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (ReLAVRA).(87)

Se tuvieron en cuenta solo los grupos de antibióticos que comúnmente se prueban en los laboratorios clínicos de la región para la monitorización de los fenotipos de resistencia y que, además, son relevantes para el tratamiento de infecciones causadas por el patógeno en cuestión.

Cada antibiótico incluido debe tener puntos de corte definidos por alguna de las siguientes guías internacionales vigentes: el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) (88), el Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés) (89), Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas

en inglés) (90), o los definidos por el Laboratorio de Referencia Regional (LRR, Servicio Antimicrobianos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”, Argentina) y consensuados con los países miembros de ReLAVRA.

**Para dar salida al objetivo número 3 se operacionalizaron las siguientes variables.**

**Se realizó un análisis de asociación entre las siguientes variables:**

**1. Variables clínico-epidemiológicas**

- Tipo de infección y factores de riesgos seleccionados.

**2. Variables microbiológicas**

- Perfil de resistencia de la cepa causante de la infección bacteriana.

**Para su mejor análisis se consideraron en dos grupos:**

- **No multidrogorresistente (NMDR):** infecciones bacterianas producidas por microorganismos cuyo perfil de resistencia incluyo menos de tres familias de antibióticos.

- **Multidrogorresistentes (MDR):** infecciones bacterianas producidas por microorganismos cuyo perfil de resistencia incluyo más de tres familias de antibióticos, por lo que se consideraron en este grupo las MDR, XDR y PDR.

**Técnica y procedimientos para la recolección de la información:**

Para dar salida al objetivo 1

A partir de la revisión documental de las historias clínicas (HC) de los pacientes se obtuvo la información sobre las variables epidemiológicas seleccionadas (edad, género, color de la piel) y otras relacionadas con la infección por VIH (conteo de linfocitos TCD4 y carga viral).

Teniendo en cuenta lo referido en las historias clínicas por los médicos de asistencia, la clasificación del CDC (2017), las infecciones bacterianas fueron clasificadas en dos grupos de acuerdo al tipo de la infección: Infección Adquirida en la Comunidad (IAC) e Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) dentro de este grupo se admitieron los pacientes que desarrollaron signos y síntomas de infección posterior a las 48 horas del ingreso hospitalario.

Para identificar factores de riesgo de las IAAS, se relacionaron variables predisponentes como: conteo de linfocitos TCD4 y asociadas a la hospitalización (uso y tipo de dispositivos médicos y estadía hospitalaria).

Se consideró una temporalidad de más de 48 horas entre la colocación del dispositivo médico y la aparición de manifestaciones clínicas de infección.

#### Para dar salida al objetivo 2

Se procedió de la siguiente forma:

- Indicación por médico de asistencia de estudio de aislamiento microbiológico y susceptibilidad.
- Toma de muestra y procesamiento por el Laboratorio de microbiología del CH-IPK.
- Sistematización de la susceptibilidad para la identificación del patrón de resistencia antimicrobiana.

### *Diagnóstico microbiológico y estudio de susceptibilidad*

Se consideraron los procedimientos normalizados de operación (PNO) del laboratorio de microbiología del CH-IPK para los aislamientos microbiológicos y estudios de susceptibilidad cumpliendo las normas del CLSI y el EUCAST.

El diagnóstico microbiológico en la investigación se realizó a partir de muestras de: sangre, orina, cateteres, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido peritoneal, líquido pleural y secreciones de la piel. Las muestras de origen respiratorias como: esputo, lavado broncoalveolar (LBA), aspiraciones endotraqueales (SET), estuvieron limitadas por razones de bioseguridad de este laboratorio. En todos los pacientes diagnosticados como infección bacteriana del estudio se tuvo en cuenta el momento de la toma de muestra para aislamiento microbiológico; además, se coligieron todas las referencias y narraciones aportadas por enfermería y médicos de asistencia, lo que permitió reconocer las IAC o IAAS. Para la obtención de esta información se triangularon los datos de historias clínicas y los registros de toma de muestra del laboratorio de microbiología.

### *Estudio de susceptibilidad:*

Se sistematizaron los estudios de susceptibilidad para determinar el patrón de resistencia de las bacterias con relevancia clínica.

La información se recogió a partir de las historias clínicas de los pacientes y de los registros del Laboratorio de Microbiología del Centro Hospitalario IPK; se tuvieron en cuenta los datos relevantes al examen físico, estudios imagenológicos, exámenes microbiológicos e inmunológicos que permitieron realizar un diagnóstico correcto de

infecciones adquiridas en la comunidad o infecciones asociadas a la atención sanitaria, además de los estudios de susceptibilidad de los antimicrobianos en los aislamientos estudiados. Finalmente se valoró la respuesta clínica de los pacientes teniendo en cuenta el estado del enfermo al egreso.

### Para dar salida al objetivo 3

Se estableció relación entre elementos clínicos-epidemiológicos y microbiológicos de las infecciones bacterianas documentadas.

Se realizó una búsqueda de información en diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Google Académico, MEDLINE, Science Direct y en los sitios web de la OPS/OMS, FAO y OIE, sobre temas como: Infecciones bacterianas en VIH, IAC, IAAS, resistencia antimicrobiana y uso de antimicrobianos.

Se consultaron artículos originales y de revisión publicados entre 1985 - 2023. Se utilizaron palabras clave en español e inglés relacionadas con la temática.

Los documentos seleccionados de acuerdo a la revisión se registraron en la base EndNote para mejor manejo de la información y citación bibliográfica.

### **Control de sesgos**

El marco teórico y metodológico de la investigación contempló la información de la medicina basada en evidencias. Los resultados, análisis y discusión se sustentaron en las Buenas Prácticas Clínicas. Para maximizar la calidad de los datos, la recolección fue conducida por el investigador principal con entrenamiento en infectología. Se utilizó la triangulación de datos de diferentes fuentes como estrategia para recuperar información no colectada adecuadamente. Las limitaciones de la investigación

dependieron del propio diseño del estudio. El control de sesgos con los análisis estadísticos mitigaron estas interferencias.

### **Análisis y procesamiento de los datos**

Los datos colectados fueron chequeados, limpiados, y se realizó doble entrada en la base electrónica diseñada en Excel.

Los records que no satisfacían los criterios de inclusión y la interpretación de los datos fueron excluidos del análisis.

El análisis estadístico se realizó utilizando los paquetes IBM SPSS 21.0 y EPIDAT 4.1 para Windows.

Todas las variables continuas fueron recodificadas en variables cualitativas nominales u ordinales en clases, acorde al análisis estadístico que se quería realizar.

El análisis de las variables se realizó atendiendo a el número correspondiente con los aislamientos responsables de las infecciones bacterianas del estudio, un mismo paciente pudo estar mas de una vez incluido.

En el análisis descriptivo fueron calculadas las medidas de frecuencias absoluta, relativa y acumulada para la totalidad de las variables estudiadas. Se utilizó el Test Ji cuadrado de homogeneidad para encontrar diferencias entre las distintas clases de las variables. Para determinar diferencia de proporciones se aplicó el Test exacto de Fisher con Intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de proporciones. En ambos casos se tomó como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ , además en el caso de la diferencia de proporciones si el valor del intervalo de confianza no incluía el 0.

Para explorar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y la presencia de la enfermedad o condición objeto de estudio se calculó el "Odds Ratio" (OR) en tablas de

2x2. Se calcularon los intervalos de confianza del 95 %. Se consideró asociación cuando el intervalo de confianza del 95% del OR no incluía el valor uno.

### **Consideraciones éticas**

La investigación tuvo en cuenta las normas de Helsinki, cumpliendo con los principios éticos de la no maleficencia, la justicia y respetando la autonomía del paciente; además, no implicó riesgos para la integridad física, psicológica ni social.

Se consideraron los siguientes aspectos:

- ✓ La investigación tuvo el objetivo de ofrecer una solución a un problema de salud a nivel hospitalario.
- ✓ Toda la información fue procesada y analizada por personal competente para este desempeño.
- ✓ Durante todo momento se guardó confidencialidad acerca de la identidad y datos personales de los pacientes cuyas historias clínicas fueron revisadas.
- ✓ Los datos extraídos de las historias clínicas se ajustaron totalmente a la verdad.
- ✓ Los resultados de la investigación solo se presentaron con fines investigativos.
- ✓ Los autores y obras consultadas fueron debidamente citados.
- ✓ El protocolo de investigación fue sujeto a revisión y aprobación por el Comité Científico y la Comisión de Ética del Centro.

## MARCO TEÓRICO

La historia de la evolución de los humanos ha enfrentado una constante lucha contra los microorganismos, en particular las bacterias, causantes de una morbimortalidad significativa a nivel mundial, con mayor impacto en aquellas poblaciones de escasos recursos.

La relevante actividad científica de hombres de ciencia como Paul Ehrlich (salvarsán), Fleming, Florey y Chain (*Penicilina*), entre otros, impactaron en la microbiología de las enfermedades infecciosas, lo que influyó positivamente sobre la morbilidad y mortalidad por estas causas.

Este escenario se modificaría continuamente con el desarrollo tecnológico y farmacéutico que por un lado aumentó la supervivencia de aquellos enfermos dependientes de trasplantes de órganos, operaciones mayores cardiopulmonares o de tratamientos citostáticos y por otro lado favoreció hospitalizaciones prolongadas e inmunodepresión, estados que influyen en la aparición de infecciones asociadas a la atención sanitaria.

En la actualidad el fenómeno de las IAAS asociado de forma intrínseca a las infecciones por microorganismos multidrogosresistentes (MDRo) ha generado una verdadera crisis para la salud pública universal.

### **1. Infección Asociada a la Atención Sanitaria (IAAS)**

Las IAAS comprenden más de 2000 años de historia. Entre los científicos que más aportaron al conocimiento de estas, se encuentran: Sir John Pringle (1780); K. Ignaz Semmelweis (1847) y, posteriormente, el eminente médico húngaro Semmelweis

(1861), quien publicó sobre el origen nosocomial de la fiebre puerperal, con el logro de una considerable reducción en la mortalidad materna a través del lavado adecuado de las manos por el personal asistencial, pilar fundamental en que se asienta hoy la prevención de la IAAS (24).

En la cuarta conferencia internacional de Atlanta (CDC, 2008) se establece el término de IAAS, teniendo en cuenta los cambios experimentados en la asistencia médica, los que ahora incluyen centros de cuidados crónicos y servicios hospitalarios externos. Así, se le define como la infección que aparece con posterioridad a las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que existiera evidencia de infección activa o en incubación en el momento de la hospitalización. Se excluyen las complicaciones o la diseminación de las infecciones ya presentes en el momento del ingreso, excepto cuando la sintomatología o aislamiento microbiológico sugiere la adquisición de una nueva infección (CDC, 2008).

El concepto de infección relacionada con la asistencia sanitaria ha traspasado el marco del hospital. La prolongación de la vida hasta edades muy avanzadas han conducido a la asistencia sanitaria hacia entornos no estrictamente hospitalarios; además, se practican técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas de cirugía mayor de forma ambulatoria, se realizan hemodiálisis ambulatorias, tratamientos endovenosos en el domicilio, o ingresos en centros sanitarios para enfermos crónicos en los que se prestan atenciones sanitarias de una cierta complejidad (CDC, 2017).

Habitualmente estas infecciones se asocian a factores de riesgos intrínsecos y extrínsecos. Los factores de riesgos intrínsecos son aquellos inherentes al paciente y

que suponen una mayor probabilidad de padecer una IAAS: inmunosupresión, trasplante de órgano, edades extremas, desnutrición y enfermedades crónicas. Los factores de riesgos extrínsecos son factores externos al paciente que se adquieren durante la hospitalización: uso de antimicrobianos, cirugías, uso de dispositivos invasivos, nutrición parenteral, neutropenia, estadía hospitalaria y métodos de depuración extra renal (CDC, 2008).

El Centro de Prevención y Control de enfermedades (siglas en inglés CDC, 2017) las clasifica en infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical (ITUCV), infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso central (ITSCVC), condición asociada al respirador mecánico [neumonía asociada al respirador o ventilador (NAR o NAV)], infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) e IPPB

En las últimas décadas, las IAAS se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública mundial. Su prevalencia puede oscilar entre 6 y 13 % de acuerdo a las características del centro o servicio de salud. Los países desarrollados reportan una incidencia entre el 5 % y 10 %, mientras se consideran cifras entre dos y veinte veces mayores en los países en vías de desarrollo (25).

Un estudio multicéntrico en 183 hospitales de los EE.UU., con 11 282 pacientes, evidenció que el 4,0 % de los enfermos desarrollan una o más IAAS durante la hospitalización. Las neumonías (21,8 %), ISQ (21,8 %) e infecciones gastrointestinales (17,1 %) resultan habituales; el *Clostridium difficile* predomina como agente causal (26,27). El mismo autor en un estudio ulterior en 199 hospitales y 12 299 pacientes, encuentra IAAS en el 3,2 % de los enfermos, cifras inferiores a las primeras. Las

neumonías, las infecciones gastrointestinales (por *Clostridium difficile*) y las ISQ resultan las más comunes (28).

Por otro lado, investigaciones científicas como la revisión sistemática y meta-análisis realizada en el continente asiático indicó una prevalencia de 9,0 % con elevadas tasas de incidencia de NAV, ITSCVC e ITUCV en el sudeste de Asia; la mortalidad atribuida y el exceso de estancia hospitalaria de los pacientes infectados oscilaron entre el 7 y el 46 %, y entre 5 y 21 días, respectivamente (29).

Investigaciones comprendidas en una revisión sistemática que involucra 35 investigaciones en Europa, 21 en Asia, 9 en América y 2 en África registran la prevalencia más alta de IAAS en las UCI para adultos de 75 regiones de Europa (51,3 %). Sobresalen las ITUCV, las NAV e ITSCVC. Los aislamientos más incidentes fueron *Klebsiella spp*, *P. aeruginosa* y *E. coli* (30,31,32).

Los resultados del estudio de vigilancia del Consorcio Internacional para el Control de Infecciones Nosocomiales en 523 UCI de 45 países de América Latina, Europa, Mediterráneo Oriental, Sudeste de Asia y Pacífico Occidental, reflejan tasas elevadas de IAAS asociadas al uso de dispositivos en comparación con las UCI que representaron el mundo desarrollado (33).

América Latina también refleja tasas crecientes de IAAS superiores a las alcanzadas en otras regiones del mundo, con predominio de aquellas causadas por Enterobacteriaceae productoras de BLEE (34,35).

Datos revelados por la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública de Cuba (36) indican una incidencia entre 2,4 y 3,1 % de infecciones

hospitalarias del 2001-2007. El estudio Denuci (37) en el contexto de cuidados intensivos senala cifras más elevadas.

A la anterior plataforma se suma la epidemia del SIDA, situación que resulta un constante desafío en la salud y el desarrollo a nivel mundial. A pesar del restablecimiento de la inmunidad con el uso del TARGA, las defensas de estos pacientes permanecen quebradizas, lo que representa un factor predisponente a otras enfermedades, entre las que se destacan la sepsis por invasión bacteriana.

Un nuevo comportamiento se observa en las infecciones bacterianas debido al creciente y desenfrenado fenómeno de la resistencia antimicrobiana, a lo que en el presente se suma el uso inadecuado de antibióticos.

Es evidente, que la presencia de uno o más de estos elementos influyen negativamente sobre los pacientes inmunodeprimidos, en particular lasperonas que viven con VIH (PVV), lo que conduce ha complicaciones en muchas ocasiones mortales.

### **1.1 Virus Inmunodeficiencia Adquirida e infecciones bacterianas**

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la infección por el VIH, todavía no existe un tratamiento curativo, manteniendose en la actualidad como un problema para la salud humana.

La destrucción de linfocitos TCD4 como consecuencia del efecto citopático viral, la destrucción por linfocitos T CD8, apoptosis celular y el bloqueo de la proliferación linfocitaria, resultan los eventos más sensibles de la infección por VIH. (42)

Mecanismos inmunologicos de alta complejidad se desencadenan durante esta infeccion, dando lugar a numerosas alteraciones funcionales del sistema inmune, entre

las que se destaca: el sistema GALT como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario y los mecanismos de escape del virus a la respuesta inmunitaria.

La inmunodeficiencia resultante, especialmente la disfunción de opsoninas séricas y el déficit en el número y funcionamiento de los neutrófilos, constituyen los elementos de mayor relevancia en la predisposición a las infecciones bacterianas.

Las infecciones bacterianas no asociadas a sida han aumentado gradualmente, lo que probablemente responda a la disminución de las infecciones oportunistas debido al uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y de profilaxis (39,40).

La literatura médica enseña de forma universal la relación entre las infecciones y el estado inmune, lo que implica que los PVV con del recuento de linfocitos TCD4 bajos tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas (41,42).

Un estudio randomizado-controlado que incluyó PVV de Europa e Israel confirma que la reparación de la inmunidad, específicamente el aumento del conteo de linfocitos TCD4 constituye el factor cardinal para disminuir el riesgo de infección bacteriana severa ( 43). Por otro lado, se ha señalado que la población infectada por el VIH no alcanza la condición de estado inmune adecuado hasta que el recuento de linfocitos T CD4 (CD4) no se encuentra por encima de  $750 \text{ células/mm}^3$ , recuentos de CD4 por debajo de  $500 \text{ células/mm}^3$  mantienen el riesgo de enfermedades infecciosas en comparación con la población general. Además, se reconoce que las PVV perduran como una población "quebradiza", incluso después de alcanzar un estado inmunológico aceptable con supresión de la carga viral durante 6 años o más (44).

Las investigaciones médicas muestran al pulmón como órgano de choque en enfermos inmunodeprimidos, especialmente en PVV; a pesar de las diferencias metodológicas, todas exaltan los recuentos bajos de linfocitos TCD4 como factor predisponente capital de las infecciones bacterianas (45,46).

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) figuran como otra de las entidades más frecuentes en pacientes con VIH (47); fortalece esta afirmación una revisión sistemática que muestra mayor incidencia de ITS adquiridas en la comunidad en PVV (20 %) en comparación con pacientes no VIH (9 %); además, reconoce entre los patógenos responsables a *Salmonella no typhi*, *S. pneumoniae*, *E. coli* y *S. aureus* (48). Investigaciones de países europeos señalan a las ITS como causa principal de morbilidad a pesar de la disminución de su incidencia en pacientes VIH, al mismo tiempo reafirman la presencia de conteos bajos de linfocitos T CD4, cargas virales elevadas y las comorbilidades como los factores de riesgo primordiales; estas identifican a las enterobacterias como los microorganismos prevalentes con un 29,8 %, seguidas de los estafilococos coagulasa negativos 21,4 % y *S. aureus* con 2,7 % (49).

De la misma manera, las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) resultan afecciones habituales en pacientes con VIH; entre ellas se distinguen los furúnculos, celulitis, foliculitis y ántrax; estas se caracterizan por ser recurrentes con tasas de hasta el 27,0 % en un período de seis meses (50).

Diferentes autores reportan tasas de incidencia de IPPB en PVV significativamente más altas que en pacientes no infectados por el VIH, así como tasas de incidencia de IPPB por *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) en

PVV seis veces mayor, que en las personas no infectadas por el VIH durante un año y 18 veces mayor durante tres años (51,52).

En América Latina, la situación de las infecciones bacterianas en esta población refleja hallazgos similares al resto del mundo tanto en la localización de las infecciones bacterianas como en los patógenos responsables (53).

En Cuba, las neumonías también constituyen las infecciones bacterianas más frecuentes en las PVV, con una prevalencia alta de aislamientos de *S. pneumoniae* y enterobacterias; estas últimas se han identificado igualmente entre los patógenos de mayor incidencia en las ITS, las que representan la segunda localización más frecuente entre las infecciones bacterianas que padecen los pacientes con VIH (54).

El panorama de las enfermedades infecciosas de causa bacteriana en PVV muestra un comportamiento similar al de la población general con la agravante de inmunodepresión básica (55); Lo anterior constituye un serio problema para la salud pública si consideramos el entorno microbiológico y las opciones terapéuticas actuales.

## **2. Resistencia Antimicrobiana**

La resistencia antimicrobiana (RAM) es la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie (Alós, 2015). Son múltiples los mecanismos de resistencia capaces de desafiar los más potentes antimicrobianos, lo que convierte este fenómeno en una amenaza para la humanidad.

La susceptibilidad de los microorganismos se puede medir con métodos fenotípicos y / o genotípicos. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos con métodos fenotípicos se basan en la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM en mg/L) y en los puntos de corte para clasificar las bacterias y hongos en categorías: susceptibles [S], intermedio [I] y resistente [R], según criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) en los EE.UU. (CDC, 2018) y el *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (56).

La identificación de los mecanismos de resistencia presentes en las cepas en cuestión, permite decisiones más acertadas y éxito terapéutico (57). Las limitaciones de diferentes sistemas o técnicas en la detección de carbapenemasas pueden ser superadas con la aplicación de prácticas suplementarias estandarizadas por el CLSI.

Se describen tres categorías generales que intentan homogenizar los fenotipos de cepas resistentes, atendiendo a los grupos de antibióticos afectados por los mecanismos de resistencia implicados, denominadas: multirresistencia (MDR, del inglés multidrug-resistance), resistencia extendida (XDR, del inglés extensively drug-resistance) y panresistencia (PDR, del inglés pandrug-resistance) (Jiménez Pearson y col., 2019).

Se clasifica como MDR cuando el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres de los grupos de antibióticos explorados; XDR si el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos; y PDR cuando el aislamiento bacteriano es resistente a todos los antibióticos (58).

La creciente resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación incorporada a la asentada por las fluoroquinolonas originó a principios del siglo XXI una crisis en el

manejo de las infecciones bacterianas; escenario que se agrava con la reciente diseminación de enzimas carbapenemasas a nivel mundial (59); De igual forma, se registran infecciones por microorganismos MDR en PVV, responsables de una mayor morbilidad y mortalidad, especialmente en los grupos con inmunodepresión severa (60).

La OMS listó un número de bacterias con mecanismos de resistencia que dejan poco espacio a la intervención farmacológica. Ver cuadro 1 (OMS, 2017).

La lista se ha elaborado para tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, como parte de las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos.

En la lista se pone de relieve especialmente la amenaza que suponen las bacterias gramnegativas resistentes a múltiples antibióticos. Estas bacterias tienen la capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse farmacorresistentes.

Esta nueva herramienta tiene como objetivo garantizar que la I+D responda a necesidades urgentes de salud pública debido a que la resistencia a los antibióticos va en aumento agotando las opciones terapéuticas vigentes.

## **Cuadro 2. Lista de la Organización Mundial de la Salud de patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos**

<b>Prioridad 1: CRÍTICA</b>	<b>Prioridad 2: ELEVADA</b>	<b>Prioridad 3: MEDIA</b>
-----------------------------	-----------------------------	---------------------------

<p><i>A. baumannii</i>, resistente a los carbapenems</p>	<p><i>E. faecium</i>, resistente a la vancomicina</p>	<p><i>S. pneumoniae</i>, sin sensibilidad a la penicilina</p>
<p><i>P. aeruginosa</i>, resistente a los carbapenems</p>	<p><i>S. aureus</i>, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina</p>	<p><i>H. influenzae</i>, resistente a la ampicilina</p>
<p>Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenems, productoras de ESBL</p>	<p><i>H. pylori</i>, resistente a la claritromicina</p>	<p><i>Shigella</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas</p>
	<p><i>Campylobacter</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas</p> <p><i>Salmonella</i>, resistentes a las fluoroquinolonas</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas</p>	

Además, este contexto incitó a la OMS a establecer el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos denominado GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System); programa que actualmente reporta la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500 000 personas provenientes de más de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas, lo que corrobora la grave situación de la RAM en todo el mundo (61).

En los EE. UU., cada año al menos 2, 8 millones de personas contraen una infección resistente a los antibióticos y mueren más de 35 000 personas (62). Por otro lado, Europa demuestra presencia de carbapenemasas (KpC) en más del 50 % de los aislamientos de *K. pneumoniae* (63). Mientras aislados de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) han sido señalado por países de todos los hemisferios.

En los países latinoamericanos, el problema de la resistencia bacteriana está incrementándose aceleradamente. Estudios recientes en la región indican altas tasas de prevalencia de gérmenes gramnegativos resistentes (BLEE y carbapenemasas) entre los que sobresalen: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Estos microorganismos expresan resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas, ampicilina/sulbactam, aminoglucósidos y piperacilina/tazobactam. También se reportan *Enterococos* resistentes a vancomicina (64).

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana en Cuba detecta una progresiva aparición de cepas de bacterias gramnegativas con elevada producción de BLEE mayor del 50 % además, la circulación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (*K.*

*pneumoniae*), alto porcentaje de resistencia de *Acinetobacter* spp a cefalosporinas y carbapenems, así como marcada MDR de *P. aeruginosa*. (65).

Una revisión sistemática acerca de la situación de la RAM, que incluyó 565 estudios reconoce la utilidad del enfoque de “One Health” para estudiar los elementos clave de la resistencia a los antibióticos en los seres humanos; en ella se identifican entre los factores de riesgos más importantes: la exposición previa a antibióticos, la enfermedad subyacente y los procedimientos invasivos (66).

Después de 20 años de publicada la Estrategia Mundial para la Contención de la RAM (OMS, 2001); se mantienen y aumentan diferentes especies de bacterias MDR, resultante de la capacidad de estos microorganismos para diseminarse a través de poblaciones humanas, animales, vegetales y otros elementos del medio ambiente (67); Esta realidad representa una alarma internacional de dimensiones incalculables para la salud en el planeta.

La resistencia a los antibióticos coexistía con una baja prevalencia en patógenos bacterianos humanos desde la era pre antibiótico; la introducción de estos fármacos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más valiosas en el control y curación de las infecciones, pero el uso masivo acarrió precipitadamente un aumento de la RAM, fenómeno que menoscaba su eficacia y traduce fracaso terapéutico.

El fenómeno de la RAM está muy asociado al uso inadecuado de antibióticos lo que genera la selección de cepas resistentes. Son múltiples las estrategias desatadas por la OMS para lograr hacer un uso más seguro y eficaz de los antimicrobianos; entre ellas que se encuentra la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales AWaRe (este acrónimo inglés significa ser consciente de algo o estar informado).

La lista AWaRe clasifica los antibióticos en: de acceso, bajo vigilancia y de reserva, en aras de precisar los antibióticos que deben ser utilizados de acuerdo a la condición clínica. También indica elementos relativos a la disponibilidad, señalando aquellos que deben administrarse con moderación o conservarse como último recurso. La utilización de antibióticos de acceso disminuye el riesgo de resistencia porque son antibióticos de espectro reducido además, existen en formulaciones genéricas lo que abarata los costos.

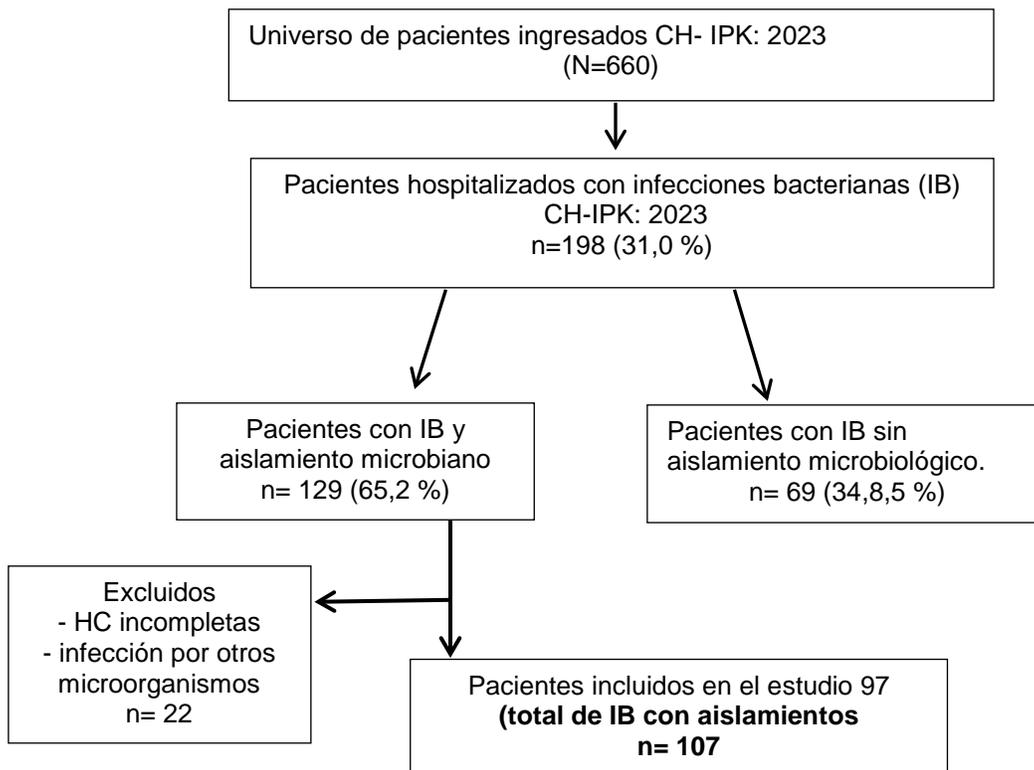
El objetivo de la nueva campaña es aumentar la proporción del consumo mundial de antibióticos en el grupo de acceso al menos en un 60% y reducir el uso de los antibióticos con mayor riesgo de resistencia que se encuentran en las categorías bajo vigilancia y en la reserva.

La crisis global causada por la resistencia bacteriana posee dimensiones considerables entre las que despunta el uso inapropiado de los antibióticos como factor precipitante de la selección de cepas resistentes; lo que definitivamente convierte en un reto terapéutico el manejo actual de las infecciones por microorganismos multidrogoresistentes.

Es de vital importancia contar con medios diagnósticos que permitan la identificación de los diferentes tipos de cepas bacterianas e identifiquen mecanismos de resistencia en los centros hospitalarios ya que esto permitiera conformar mapas microbiológicos institucionales o regionales que conlleven a un uso racional de los antibióticos garantizando el éxito terapéutico.

## RESULTADOS

En la investigación se incluyeron 97 pacientes con diagnóstico de infección bacteriana (IB) documentada microbiológicamente ingresados en el Centro Hospitalario del IPK (CH-IPK) en el periodo de estudio. Un mismo enfermo pudo presentar más de un aislamiento microbiano causante del cuadro clínico por lo que fueron consideradas como entidades individuales sumando un total de 107 infecciones bacterianas..



**Fig 2. Flujograma de pacientes con infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente en el CH-IPK, 2023**

Las características demográficas de los pacientes estudiados (tabla 1), evidenciaron predominio (60,8 %) del grupo etario de 36 a 50 años y la menor proporción de casos se encontró en el grupo de 20-35 años 14,0 %. Las personas con color de la piel blanca representaron el 62,6 % y el género masculino el 82,2 % .

**Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con infecciones bacterianas, hospitalizados en el CH- IPK, 2023**

<b>Variable (N=107)</b>	<b>Frecuencia n (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada n (%)</b>
<b>Grupo etario (años)</b>		
20-35	15(14,0)	15 (14,0)
36-50	65 (60,8)	80 (74,8)
Mas de 50	27 (25,2)	107 (100,0)
<b>Color de la piel</b>		
Blanco	67(62,6)	67 (62,6)
Negro	26 (24,3)	93 (86,9)
Mestizo	14(13,1)	107 (100,0)
<b>Género</b>		
Femenino	19 (17,8)	19(17,8)
Masculino	88(82,2)	88 (100,0)

Fuente: Historias clínicas

Como se observa en la tabla 2 las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) predominaron sobre las infecciones adquiridas en la comunidad (IAC) con un 85%. El uso de dispositivos médicos se observó en el 100% de los pacientes y las estadías hospitalarias > 7 días en el 82,2 %, ambas constituyeron los principales factores de riesgo de adquirir infecciones bacterianas.

**Tabla 2. Tipos de infección bacteriana documentadas y factores de riesgo de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, en pacientes hospitalizados en el CH-IPK, 2023**

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Tipo de infección (origen)</b>		
-Asociada atención sanitaria (IA	91	85,0
-Adquirida en la comunidad	16	15,0
<b>Factores de riesgo de infecciones asociadas a atención sanitaria</b>		
Estadía hospitalaria		
- Corta ( $\leq 7$ días)	19	17,8
- Prolongada ( $> 7$ días)	88	82,2
<b>Uso de dispositivos</b>		
- Presente	107	100
- Ausente	0	0
<b>VIH</b>		
- Positivo	97	90,7
- Negativo	10	9,3

Fuente: Historias clínicas

La tabla 3 muestra la distribución de los pacientes VIH positivos considerando el estado inmunosupresión y carga viral. El estudio contemplo un total de 97 infecciones

bacterianas en casos seropositivos al VIH; se comprobó que más del 85 % de las infecciones bacterianas se presentaron en pacientes con cifras de linfocitos TCD4 inferiores a  $200 \text{ cel/mm}^3$  correspondientes con inmunodepresión severa, solo el 25 % presentó cifras mayores de  $200 \text{ cel/mm}^3$  expresión de inmunodepresión ligera o moderada.

La carga viral fue realizada a 71 casos de infección bacterianas (66,4 %), en estos se observó un dominio de las cargas virales elevadas por encima de  $1000 \text{ cp/ml}$  (83,1 %), mientras cargas menores de  $1000 \text{ cp/ml}$  o no detectables se encontraron por debajo del 10 %.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes VIH hospitalizados con infección bacteriana, según conteo de linfocitos T CD4 y cargas virales. CH - IPK; 2023**

<b>Linfocitos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>T CD4</b>	<b>N (%)</b>
≤ 200cel/mm <sup>3</sup>	84 (86,6)
>200cel/mm <sup>3</sup>	13 (13,4)
Total	97 (100)
<b>Carga viral (VIH)</b>	
No detectable	5 (7,0)
≤ 1000cp/ml>	7 (9,9)
> 1000cp/ml	59 (83,1)
	71 (100)

Fuente: Historias clínicas

El uso de dispositivos médico quirúrgicos fue otro de los elementos admitidos en el estudio. La tabla 4 reveló que de los pacientes con infección bacteriana documentada más del 60 % poseían algún acceso venoso profundo ya fuera un catéter venoso central (CVC) o catéter de hemodiálisis 31,8 % y 30,8 % respectivamente. Entre otros dispositivos se encontraron los catéteres venosos periféricos (16,8 %), los catéteres vesicales (13,1 %) y en menos del 10 % otros tipos de dispositivos (sonda pleural o abdominal y cánula de traqueotomía).

En la investigación se observó que en el 26,2 % de las infecciones bacterianas concurrían dos o más dispositivos médico a la vez (datos no expuestos en la tabla).

**Tabla 4. Distribución del uso de dispositivos medico quirúrgicos en infecciones bacterianas documentadas. CH - IPK, 2023**

Dispositivos	Frecuencia absoluta	Frecuencia acumulada
-Catéter venoso central	34 (31,8)	34 (31,8)
-Catéter hemodiálisis	33 (30,8)	67 (62,2)
-Catéter venoso periférico	18 (16,8)	85 (79,4)
-Catéter vesical	14 (13,1)	99 (92,5)
-Otros dispositivos	8 (7,5)	107 (100)

Fuente: Historias clínicas

Dentro de las infecciones bacterianas (tabla 5), las infecciones del torrente sanguíneo con confirmación microbiológica (ITSCM) resultaron la localización más frecuente con un 55.1 %, seguidas por las infecciones del tracto urinario (ITU) con 24,3 % y las infecciones del torrente sanguíneo secundarias (ITSS) 11,2%. Las infecciones de piel y partes blanda (6,5 %) y de otras causas como traqueobronquitis y empiema (2,8 %), no superaron el 10 %.

**Tabla 5. Localización de las infección bacterianas documentadas en pacientes hospitalizados en el CH-IPK, 2023**

<b>Localización de la infección bacteriana (N=107)</b>	<b>Frecuencia n(%)</b>	<b>Frecuencia acumulada n (%)</b>
Infección del torrente sanguíneo con confirmación microbiológica	59 (55,1)	59 (55,1)
Infección de torrente sanguíneo Secundaria	12 (11,2)	71 (66,3)
Infección del tracto urinario	26 (24,3)	97 (90,5)
Infección de piel y partes blandas	7 (6,5)	104(97,1)
“Otras”	3(2,8)	107 (100,0)

Fuentes: Historias clínicas y registros de laboratorio de microbiología CH-IPK

El 50,5 % de los aislamientos correspondieron a bacterias gramnegativas, mientras el 49,5 % fueron bacterias grampositivas, no mostrando diferencias significativas. Dentro del grupo de bacterias de relevancia clínica (GBRC) seleccionadas predominaron los *estafilococos* coagulasa positivos (49,5 %) estos fueron identificados en su totalidad

como *S aureus*, seguidos de enterobacterias (40,2 %) y con una frecuencia menor se detectaron los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGN-NF) 11,3 %. (tabla 6).

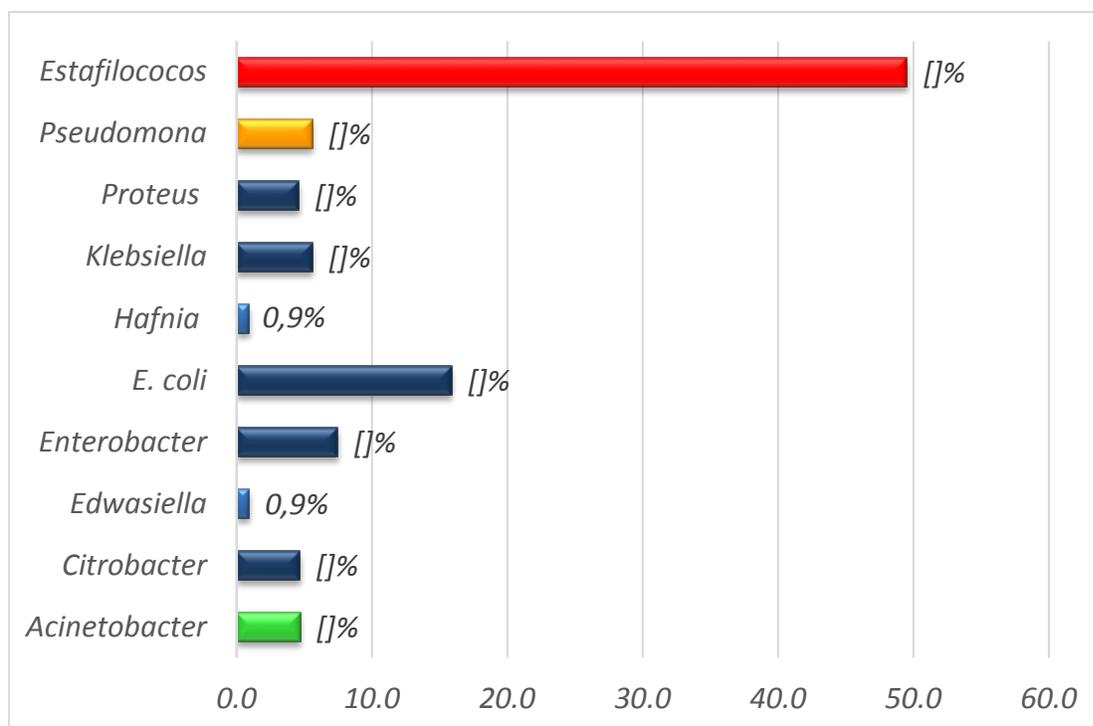
**Tabla 6. Aislamientos microbiológicos en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en el CH- IPK, 2023**

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>
<b>(N= 107)</b>	<b>absoluta</b>	<b>n(%)</b>
	<b>n(%)</b>	
<b>Tinción de Gram</b>		
Grampositivo	53 (49,5)	53(49,5)
Gramnegativo	54 (50,5)	107 (100,0)
<b>Clasificación microbiologica</b>		
<i>Estafilococcus goagulasa positivos</i>	53 (49,5)	53 (49,5)
Enterobacterales	43 (40,2)	96 (89,7)
BGN-NF	11(10,3)	107 (100,0)

Fuentes: Historia clínicas y registros de laboratorio de microbiología

La figura 2 demostró que casi la mitad de los aislamientos correspondieron a estafilococos coagulasa positivo (*S. aureus*) 49,5 %, seguido por los enterobacterales, grupo encabezado por *E. coli* (15,9 %), *Enterobacter* (7,5 %), y *Klebsiella* (5,6 %), otras como *Proteus*, *Citrobacter*, *Hafnia* y *Edwasiella* se encontraron con frecuencias por

debajo de 5 %. Las BGN-NF comportaron baja prevalencia, *Pseudomona* (5,6 %) y *acinetobacter* 4,7 %.

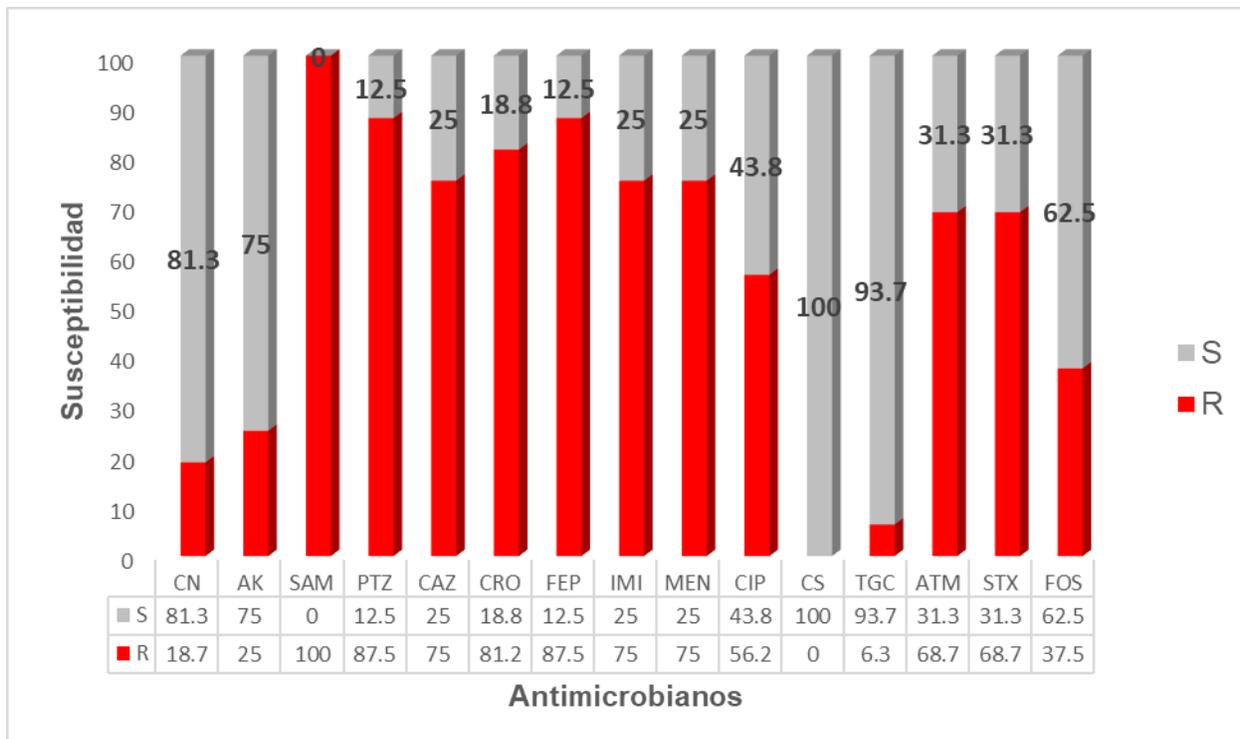


**Figura 2. Microorganismos causantes de infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados en el CH-IPK, 2023**

En las figuras de la 3 a la 8 se muestran las proporciones de susceptibilidad de microorganismos aislados causantes de IB en el estudio, según panel de antibióticos seleccionados. No se consideraron dentro de las determinaciones de proporciones las pruebas de antibióticos no realizadas.

En la figura 3 se describe la susceptibilidad de los 16 aislamientos de *E. coli* estudiados. En esta se reveló una buena sensibilidad a colistina (100,0 %) y a tigeciclina (93,7 %); los aminoglucosidos gentamicina y amikacina exhibieron alta sensibilidad 81,3 % y 75,0 % respectivamente; les siguió la fosfomicina (62,5 %) . La ciprofloxacina mostró baja sensibilidad (43,8 %) al igual que SMX-TMP y aztreonam

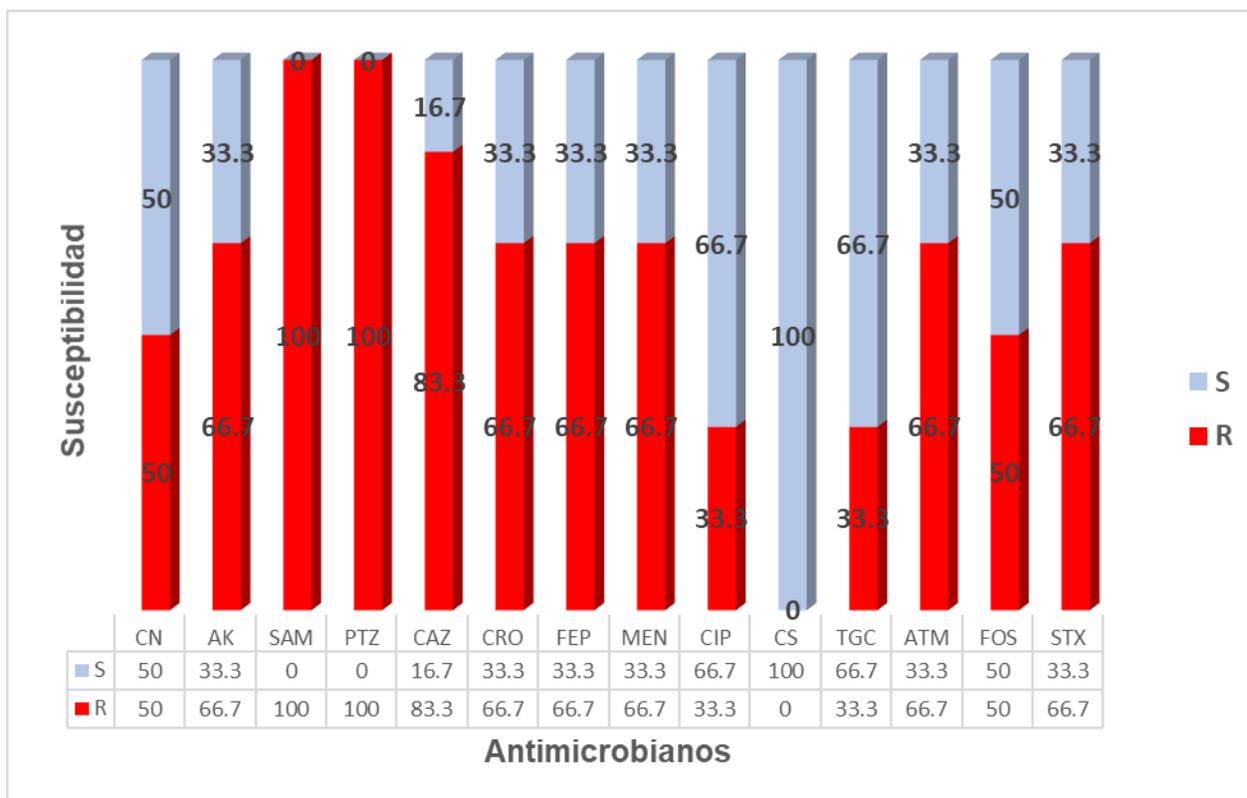
(31,3 %). Se constató alta resistencia (87,5 %) para piperacilina/tazobactam y cefepime, seguidas de ceftriaxona con una resistencia de 81,2 % . Los carbapenemicos (imipenem, meropenem) y la ceftazidima reflejaron 75,0 % de resistencia antimicrobiana.



**Figura 3. Susceptibilidad de aislamientos de *E. coli*, en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

La figura 4 relativa a los 6 aislamientos de *K. pneumoniae*, indicó sensibilidad óptima (100.0 %) a colistina, le siguió la tigeciclina y ciprofloxacina (66.7 %) y gentamicina (50,0 %). El microorganismo mostró baja sensibilidad al resto de los antibióticos estudiados con 100,0 % de resistencia a piperacilina/tazobactam, ceftazidima (83,3 %),

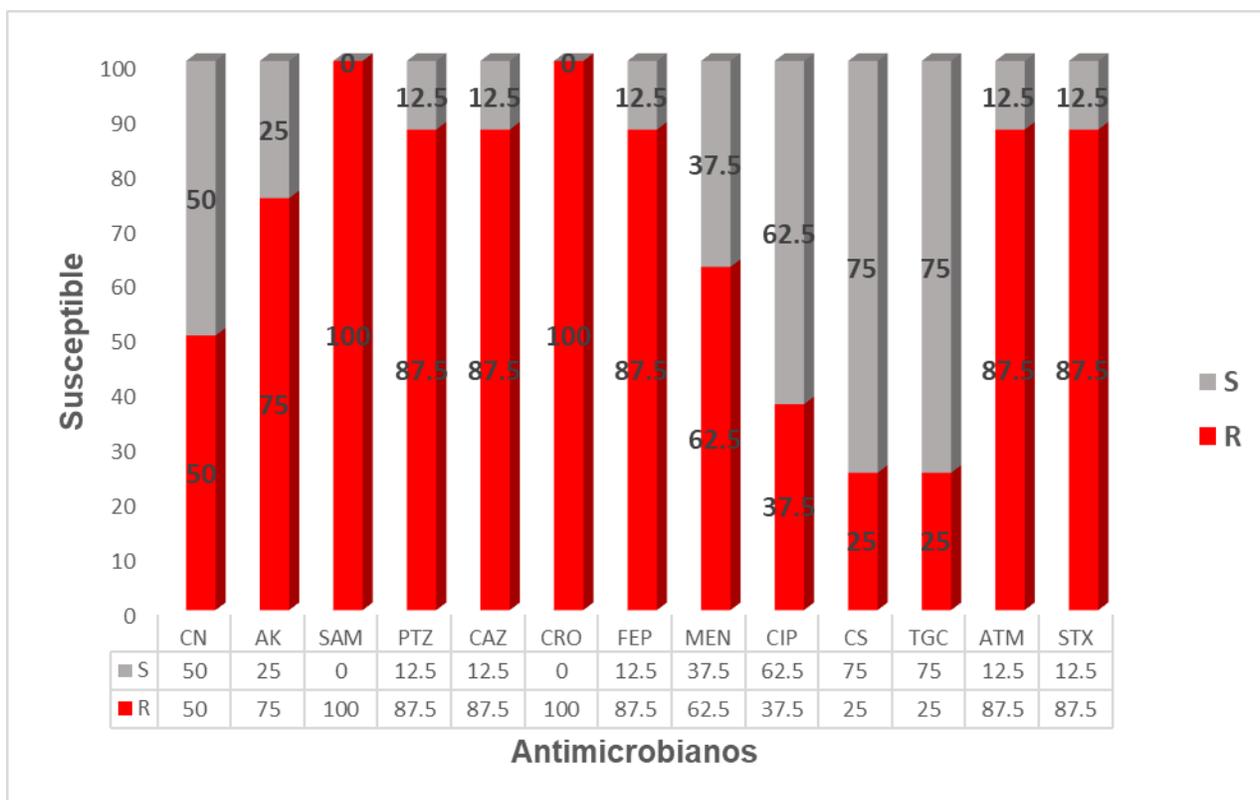
ceftriaxona y cefepime (66,7 %). También se evidenció una resistencia marcada a carbapenemicos como el meropenem (66,7 %).



**Figura 4. Susceptibilidad de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

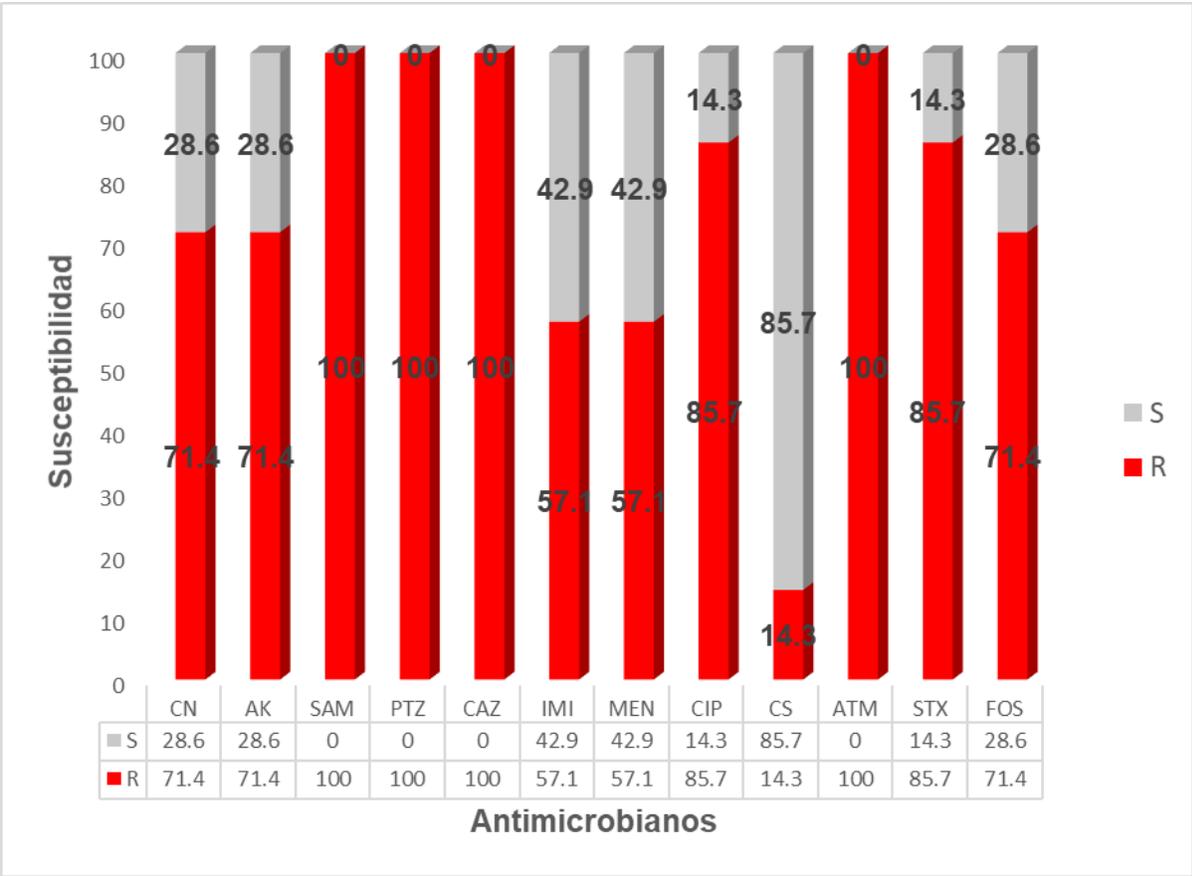
La figura 5 describe el comportamiento de los 7 aislamientos de *Enterobacter*, esta refleja una alta resistencia de la bacteria a casi la totalidad de las diferentes familias de antibioticos, con 100 % de resistencia a ceftriaxona y amoxicilina/sulbactam, asi como 87,5 % a ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, aztreonam y sulfametoxazol. La sensibilidad fue de un 75,0 % en el caso de colistina y tigeciclina;

continuadas por ciprofloxacina (62,5 %), gentamicina 50,0 % y carbapenemicos representados por meropenem con 37,5 %.



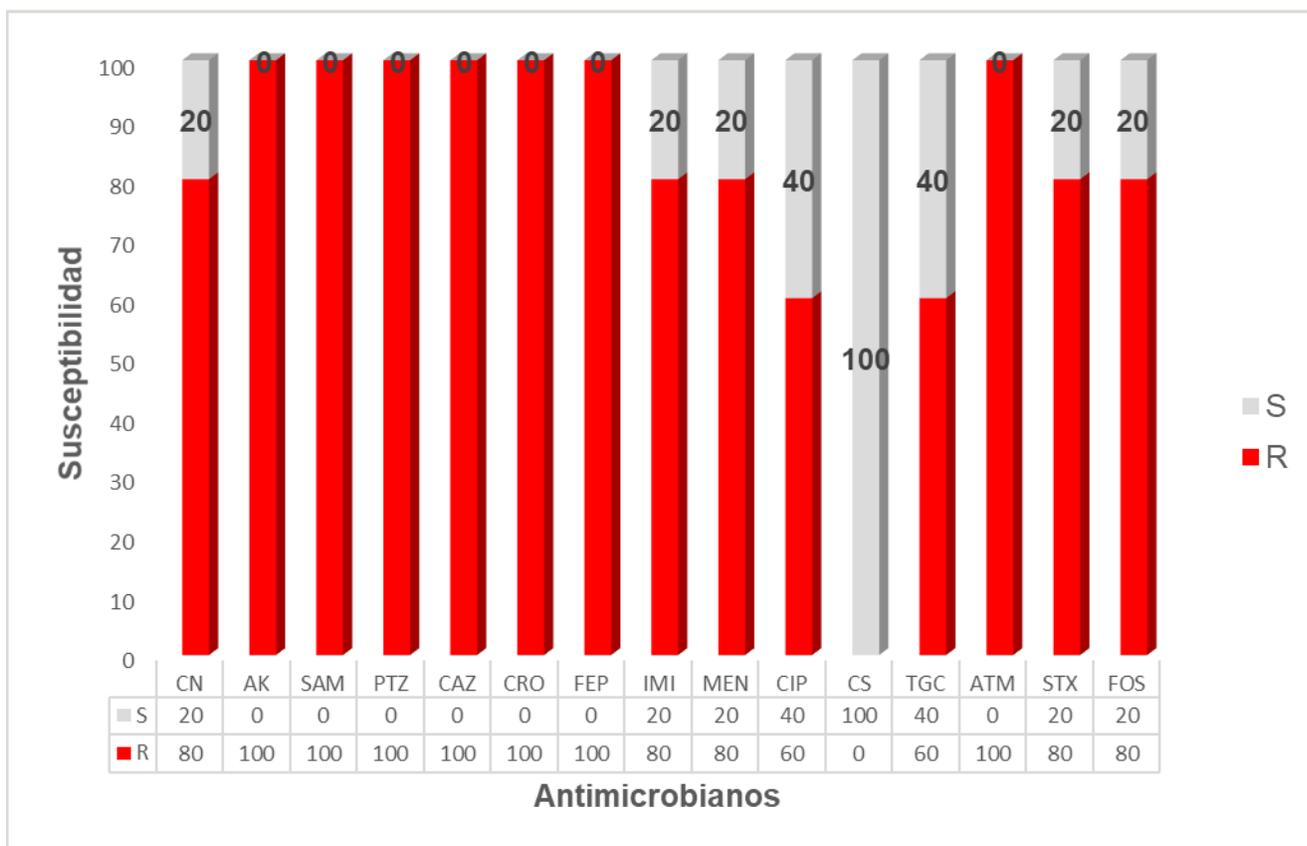
**Figura 5. Susceptibilidad de aislamientos de *Enterobacter* en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

La figura 6 concerniente a los 5 aislamientos de *Pseudomona aeruginosa*, mostró sensibilidad solo a colistina (87,5 %) y resultó altamente resistente al resto de los antibióticos con un 100 % para betaláctamicos incluyendo asociados a inhibidores betalatamasa (IBL) , entre estos se encontraban: ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, aztreonam, amoxicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam, seguidas por ciprofloxacino (85,7 %), gentamicina y amikacina (71,4 %) meropenem e imipenem con (57,1 %).



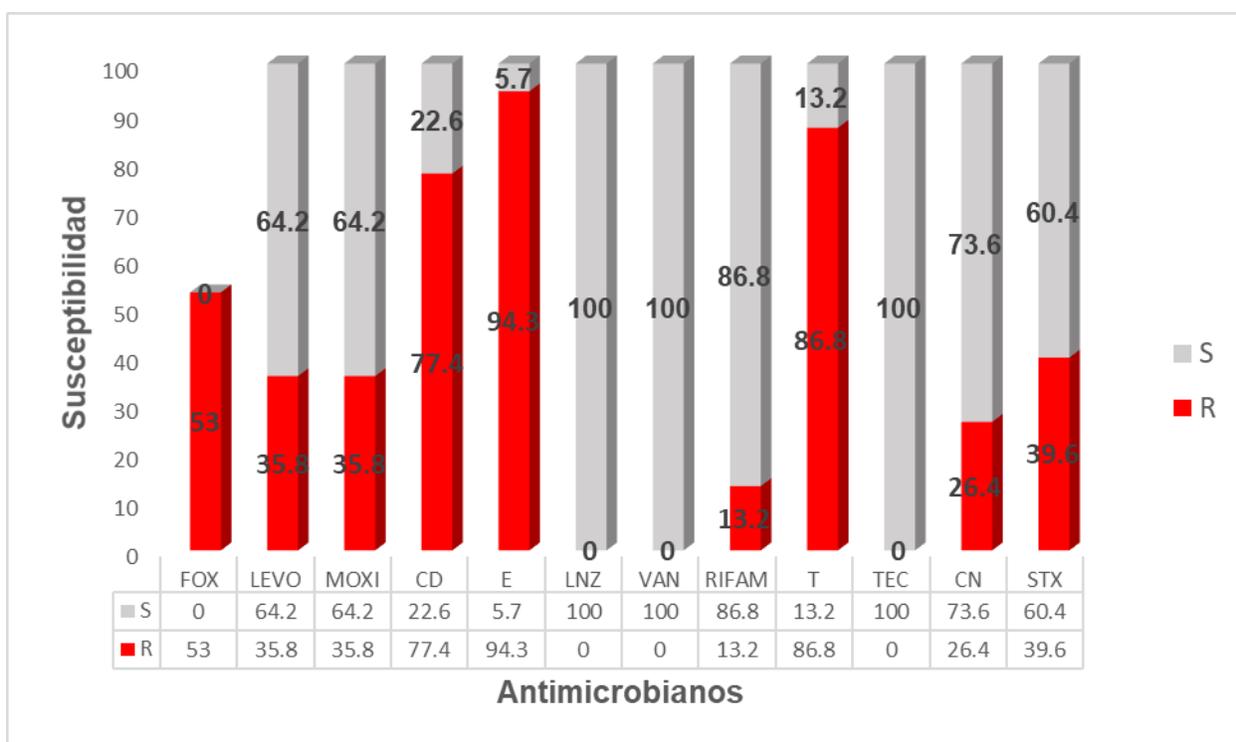
**Figura 6. Susceptibilidad de aislamientos de *Pseudomonas* en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

La figura 7 mostró el perfil de resistencia de los 5 aislamientos de *A. baumannii*, indicando sensibilidad únicamente a la colistina (100 %) y alta resistencia al resto de los antibióticos con 100 % para betalactámicos incluyendo asociados a IBL (ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, aztreonam, amoxicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam) y amikacina, además se observó un 80 % de resistencia a meropenem, imipenem, fosfomicina, gentamicina y SMX-TMP; también hubo baja sensibilidad a tigeciclina y ciprofloxacina (60 %).



**Figura 7. Susceptibilidad de aislamientos de *Acinetobacter* en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

La figura 8 representa los estudios de susceptibilidad de los 53 aislamientos de estafilococos coagulasa positivos, identificados como *S. aureus* en el 100 %. En la investigación se detectó alta sensibilidad (100%) a glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y linezolida; le siguieron la rifampicina con una sensibilidad de 86,8 % y gentamicina con 73,6 %. Hubo baja sensibilidad a quinolonas 64,2 % (levofloxacino y moxifloxacino) y SMX-TMP (60,4 %) y alta resistencia a eritromicina (94,3 %), tetraciclina (86,8 % y clindamicina (77,4 %).



**Figura 8. Susceptibilidad de aislamientos de *S. aureus* en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados en CH-IPK; 2023**

Se realizó un análisis de asociación entre las bacterias de relevancia clínica y el tipo de infección de acuerdo al origen de esta. Se evidenció asociación entre *E. coli* y *S. aureus* y las IAAS, resultados con significación estadística. El resto de los aislamientos no mostraron asociación con ningún tipo específico de infección bacteriana.

**Tabla 7. Asociación entre bacterias de relevancia clínica seleccionadas y tipo de infección en pacientes hospitalizados en el CH-IPK, 2023**

Bacterias de relevancia clínica	Tipo de infección		Valor p*
	IAAS n(%)	IAC n (%)	
- <i>E. coli</i>	11 (68,7)	5 (31,3)	<b>p=0.04</b>
- <i>Enterobacter</i>	7 (87,5)	1 (12,5)	p=0.8
- <i>K. pneumoniae</i>	6 (100,0)	0 (0)	p=0.2
- <i>P. aeruginosa</i>	5 (71,4)	2 (28,6)	p=0.2
- <i>A. baumannii</i>	5 (100,0)	0 (0)	p=0.3
- <i>S. aureus</i>	49 (92,5)	4 (7,5)	<b>p=0.03</b>

Fuente: Historias clínicas y registros de laboratorio de microbiología CH-IPK

\*Ji cuadrado de homogeneidad

En la tabla 8 se calculó asociación entre los factores de riesgo de IAAS, representado por la estancia hospitalaria y el uso de dispositivos médicos, con el tipo de infección. Se demostró asociación entre la aparición de IAAS tanto con las estancias hospitalarias prolongadas (> 7 días) como con el uso de dispositivos médicos (CVC, CHD), además

las estadías hospitalarias prolongadas tuvieron 7,27 veces mayor posibilidad de originar una IAAS, IC95% (2,27-23,32).

**Tabla 8. Factores de riesgo asociados a tipo de infección bacteriana en pacientes hospitalizados en el CH-IPK, 2023**

Estadia hospitalaria	Tipo de infección		Valor p*	OR (IC95%)
	IAAS n (%)	IAC n (%)		
<b>Prolongada</b>	80(87,9)	8 (12,1)	<b>p=0.000</b>	<b>7,27 (2,27-23,32)</b>
<b>Corta</b>	11(11,3)	8 (88,7)		
<b>Dispositivos Medicos</b>				
<b>CVC</b>	43	1	<b>p=0.002</b>	-
<b>CHD</b>	91 (100,0)	16 (100, 0)	<b>p=0.002</b>	-
<b>Cateter Vesical</b>	23 (85,2)	4 (14,8)	p>0.05	-

Fuente: Historias clínicas y registros da laboratorio de microbiologia CH-IPK

\*Ji cuadrado de homogeneidad

En la tabla 9 se apreció una relación estadística significativa ( $OR >1$ ) entre el uso de CVC y CHD con las ITS; con un mayor riesgo de ITS cuando se utiliza catéter venoso central (CVC) 38,2 IC95 % (16,6-87,7), seguido del uso de catéter de hemodiálisis (CH) 23,1 IC95 % (9,3-57,4).

También se relacionó el uso de catéteres con el tipo de microorganismo causante de infección bacteriana, y se demostró asociación significativa entre el uso de CVC y CHD y la infección por estafilococos coagulasa positivo (*S. aureus*).

Además se observó que los pacientes con dispositivos médicos como CVC tienen 3.3 IC95 % (1,40-7,72) de presentar infección por estafilococos, situación agravada muestran los que necesitan CHD 8.8 IC95 % (3,35- 22,92).

**Tabla 9. Infeccion del torrente sanguíneo y germen causante asociado a tipo de dispositivo en pacientes hospitalizados; CH-IPK, 2023**

Tipo dispositivos	Localizacion de la infeccion		Valor p*	OR (IC95%)
	ITS n (%)	No ITS n (%)		
Cateter Centro Venosos	61 (85,9)	10 (14,1)	p=0.00	
Cateter de hemodialisis	37 (100,0)	0 (0)	p=0.00	
	IB por <i>Estafilococos</i>			
	Presente	Ausente		
Catéter Venoso Central	42	29	p=0.005	3.3 (1,40-7,72)
Catéter de hemodiálisis	30	7	p=0.000	8.8 (3,35- 22,92)

Fuente: Historias clínicas y registros da laboratorio de microbiologia CH-IPK

\*Ji cuadrado de homogeneidad

El análisis realizado mostró asociación significativa  $p < 0.05$  entre las bacterias de relevancia clínica seleccionadas y la capacidad de producción de enzimas  $\beta$ - lactamasas de espectro extendido (BLEE): *E. coli* ( $p < 0.00$ ); *Enterobacter* ( $p < 0.01$ ); *K. pneumoniae* ( $p < 0.01$ ); *P. aeruginosa* ( $p < 0.00$ ) y *A. baumannii* ( $p < 0.02$ ). Tabla 10.

**Tabla 10. Bacterias gramnegativas de relevancia clínica asociadas a enzimas  $\beta$  lactamasa de espectro extendido en infecciones bacterianas de pacientes hospitalizados CH- IPK, 2023**

Bacterias de relevancia clínica	Producción de BLEE		Valor p*
	Presente n(%)	Ausente n (%)	
<i>E. coli</i>	12 (75,0)	4 (25,0)	p=0.00
<i>Enterobacter</i>	7 (87,5)	1 (12,5)	p=0.01
<i>K. Pneumoniae</i>	4 (66,6)	2 (33,4)	p=0.01
<i>P. Aeruginosa</i>	7 (100,0)	0 (0)	p=0.00
<i>A. baumannii</i>	5 (100,0)	0 (0)	p=0.02

Fuente: Historias clínicas y registros da laboratorio de microbiologia CH-IPK

\*Ji cuadrado de homogeneidad

El análisis contempló el riesgo a morir asociado a infección por cepas multidrogorresistentes (MDR) en pacientes con IB por gramnegativos, se demostró relación significativa entre ambas variables, además se observó que los pacientes con infección bacteriana con cepas productoras de BLEE tienen 1,5 IC95 % (1,19-1,80) mayor probabilidad de morir que aquellos que no presentan esta condición.

**Tabla11. Riesgo a morir asociado a infección por cepa productora de BLEE, en pacientes hospitalizados en el CH - IPK, 2023**

Infecciones bacterianas MDR	Evolucion clínica			Valor p*	OR (IC95%)
	Riesgo a morir				
	Fallecido n(%)	Vivo n(%)	Total n(%)		
<b>MDR</b>	14 (31,8)	30 (68,2)	44 (100)	<b>p=0.03</b>	<b>1,5 (1,19-1,80)</b>
<b>No MDR</b>	0 (0,0)	10 (100,0)	10 (100)		

Fuente: Historias clínicas y registros da laboratorio de microbiologia CH-IPK

\*Ji cuadrado de homogeneidad

## **Discusión**

La presente investigación consideró las infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente en pacientes admitidos en el centro hospitalario de IPK en el periodo 2023. Correspondiendo con la crisis actual de la salud pública internacional se manifiesta una alta incidencia de IAAS causadas por microorganismo MDR asociadas al uso de dispositivos médicos y estancias hospitalarias prolongadas, además responsables de la evolución clínica desfavorable de los enfermos.

Las limitaciones para la interpretación de los resultados conciernen al propio diseño del estudio donde no es posible establecer categóricamente relaciones de causalidad. Sin embargo, la inclusión del universo de pacientes atendidos, la intervención del investigador en las decisiones terapéuticas de los enfermos y la disponibilidad del dato primario en las historias clínicas, constituyen fortalezas de la tesis para arribar a conclusiones.

### **Características sociodemográficas.**

Las características sociodemográficas de pacientes con infecciones bacterianas, hospitalizados en el CH- IPK, 2023 en la casuística incluida, no difieren de lo reportado en la epidemia cubana de VIH, considerando que por las características de la institución los pacientes que viven con VIH (PVV) son una población predominante entre los atendidos en el centro hospitalario (CH).

Además, relativo al sexo, se reconoce de manera universal el predominio de la infección en el género masculino en especial en hombres que tienen sexo con otros

hombres (HSH); resultados compartidos en la literatura por varios autores en diferentes contextos (41,68,69). Sin embargo, la OMS y el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (CEDC) reportan en los últimos años un incremento de casos en parejas heterosexuales y en consumidores de drogas inyectables en Europa oriental (OMS, 2018).

Estudios en otros países de la región como el realizado por Restrepo y col (70), reportan la mayor incidencia de las infecciones hospitalarias en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años).

En contraste una revisión sistemática y meta análisis (71) acerca de IAAS y RAM en países africanos demuestra mayor incidencia en pacientes jóvenes, masculinos con color de la piel negra propio de las características étnicas de la región. Estos resultados están en correspondencia con las condiciones epidemiológicas del continente donde existe alta incidencia de enfermedades que predisponen a la población joven al desarrollo de complicaciones como la inmunodepresión, desnutrición y el VIH/Sida.

### **IAAS y factores de riesgo**

La adquisición de IAAS está ligada estrechamente a factores de riesgos intrínsecos como la inmunosupresión y las edades extremas y extrínsecas asociados a la hospitalización ya sean uso de dispositivos invasivos o de antimicrobianos prolongados entre otros (58).

Los resultados de este trabajo coinciden con una revisión sistemática y meta-análisis acerca de IAAS en el sudeste de Asia (41 estudios regionales), la que indicó una prevalencia del 9,0%, con elevadas tasas de incidencia de ITSCVC. La mortalidad

atribuida y el exceso de estancia hospitalaria de los pacientes infectados osciló entre el 7% y el 46% y entre 5 y 21 días, respectivamente. (35).

Otra revisión sistemática basada en encuestas puntuales de prevalencia de IAAS, incluyó 35 estudios en Europa, 21 en Asia, 9 en América y 2 en África, indicó alta prevalencia de IAAS, con predominio de las ITU, las neumonías e ITS. Las enterobacterias y BGNNF fueron los aislamientos más frecuentes encontrados. (32)

Un estudio de cohorte que evaluó pacientes positivos y negativos al VIH con IAAS en un hospital universitario de Brasil, del 2013 - 2017; señaló los gérmenes Gram positivos como causa más frecuente de ITSCVC y las NAV por bacterias gramnegativas como más incidentes en pacientes con VIH. (73)

Reforzando los resultados de esta investigación un estudio de vigilancia del Consorcio Internacional para el Control de Infecciones Nosocomiales (INICC) efectuado de enero de 2012 a diciembre de 2017 en 45 países que incluían a: América Latina, Europa, Mediterráneo Oriental, Sudeste de Asia y Pacífico Occidental, reflejaron tasas elevadas de IAAS asociadas al uso de dispositivos. (85)

Múltiples publicaciones corroboran la alta incidencia de IAAS (ITS, NEU e ITU) en PVV y población general, estos advierten el impacto negativo de la inmunodepresión; al mismo tiempo, reconocen el uso de dispositivos médicos, las estadías hospitalarias prolongadas y el uso de antibióticos previos entre los principales factores de riesgo (15-25).

Las IAAS y los factores de riesgos relacionados (CVC, CVC-HD, CV, CP, TET). forman parte de la plataforma de afecciones no asociadas a Sida con repercusión en la morbilidad y mortalidad de estos. (81); problemática constatada en esta investigación.

Autores como Carguacundo (61) sostienen la existencia de un mayor riesgo de IAAS en los pacientes inmunocomprometidos (VIH/sida) con acentuado predominio de infecciones del tracto respiratorio inferior, ITS e ITU.

La literatura médica publicada sobre IAAS en PVV es escasa con relación a los estudios llevados en la población general, no obstante, en ambos grupos poblacionales se reconocen las IAAS como un serio problema de salud y se registran como factores de riesgo significativos, el uso de dispositivos y las estancias hospitalarias prolongadas.

### **Infección bacteriana en pacientes con VIH**

Entre los factores más frecuentemente relacionados con las infecciones bacterianas en PVV se identifican el tiempo de evolución prolongado de la enfermedad, las cargas virales elevadas y la inmunodepresión severa ( $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ ); hallazgos también de este estudio.

La replicación mantenida del VIH produce un estado de inmunosupresión independientemente del recuento de linfocitos TCD4. Los mecanismos patogénicos del VIH y la sepsis se superponen, originando predisposición a las infecciones bacterianas (50-57).

Por otro lado, un número significativo de publicaciones describen el impacto de los linfocitos TCD4 y la CV sostenida en el origen y evolución de los procesos bacterianos en esta población (60).

Por otro lado, Asensi-Diez y col (91) interpretan los bajos niveles de CD4 en PVV como indicador cardinal del estado inmune causante de las admisiones hospitalarias y de la mortalidad.

Las alteraciones de funciones defensivas esenciales en la protección contra infecciones bacterianas como las barreras epiteliales, la fagocitosis de macrófagos y disfunción de los neutrófilos, explican la prevalencia alta y predisposición de las PVV a las infecciones bacterianas no asociadas a sida.

### **Infecciones bacterianas más frecuentes según localización**

La literatura científica a pesar de las diferencias metodológicas de las investigaciones, reconoce al pulmón como órgano de choque en enfermos inmunodeprimidos, realizando la predisposición de los PVV en particular en los que persisten conteos de linfocitos TCD4 bajos. De forma general existe tendencia al incremento de las neumonías bacterianas en esta población no solo en países desarrollados sino también en países de menos recursos.

La investigación presente no incluyó el estudio muestras respiratorias por limitaciones técnicas, mostrando una elevada prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo las

cuales en la actualidad muestran una alta tendencia como causantes de IAAS tanto en PVV como en población general.

Un estudio cohorte de hospitales colombianos realizado por Sánchez-Pardo y col (53) señala las ITS como eventos frecuentes durante la hospitalización y destacan el predominio de aislados de Enterobacteriaceae con amplios perfiles de resistencia. Además, identifican la condición de VIH dentro de los factores predisponentes más frecuentes de las IAAS.

En concordancia con este estudio una revisión sistemática desarrollada por Hunson MA y cols. (62) sobre infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en la comunidad en PVV, mostró a las bacteriemias como una localización frecuente de infecciones bacterianas en estos enfermos, indicando una incidencia del 20% en esta población comparada con el 9% en pacientes no VIH; entre los patógenos responsables se encontraron *S aureus*, *E coli*, *S pneumoniae*.

Franceschini E y cols, 2020 (53) en una investigación llevada a cabo en Italia, que incluyó PVV del 2004-2017, concluyeron que en la era del TARGA estos continúan siendo vulnerables a las ITS y el grado de inmunosupresión el factor pronóstico clave; las enterobacterias fueron los microorganismos más prevalentes (29,8%) seguidos de los *estafilococos coagulasa negativos*- ECN (21,4%) y *S. aureus* (12,7%).

### **Resistencia bacteriana**

El escenario de las infecciones bacterianas se agrava con la presencia de microorganismos MDR responsables de una elevada morbilidad y mortalidad hospitalaria (109). En las dos últimas décadas se reporta un incremento en la

prevalencia de infecciones por bacterias MDR a nivel mundial (92,93,94,95). Esta investigación muestra concordancia con la tendencia universal a la MDR.

El estudio de Liu y col (104) revela resistencia de la familia Enterobacteriaceae a los antibióticos:  $\beta$ -lactámicos (excepto los carbapenems), fluoroquinolonas y aminoglucósidos (gentamicina y ampicacina) simultáneamente y elevada susceptibilidad a la colistina. Al mismo tiempo, indican tasas superiores de cepas de *E. coli* (66,7 %) y *K. pneumoniae* (44,1 %) productoras de BLEE; además, se aprecia un aumento progresivo de la resistencia de la *K. pneumoniae* a los carbapenems. Este trabajo muestra correspondencia con lo antes expuesto, excepto con el aumento significativo de resistencia a los carbapenems por las enterobacterias.

Igualmente, reveló concordancia con la investigación de Zhang y col (103), la que demuestra una actividad antibacteriana (carbapenémicos, tigeciclina y ampicacina) deseable contra enterobacterias y un aumento de la resistencia de la *K. pneumoniae* y *A. baumannii* a carbapenems. Las tasas de BLEE para *K. pneumoniae* (22,4 %) fueron semejantes, mientras las de *E coli* (55,6 %) resultaron superiores a las presentadas en este trabajo.

Hallazgos también percibidos en esta investigación coinciden con el estudio de Liu y col (102), donde se demuestra que las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de neumonía eran productoras de BLEE con resistencia a  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas, y sensibilidad a carbapenems, ampicacina y piperacilina-tazobactam. Las cepas *K. pneumoniae* muestran poca susceptibilidad a este último (piperacilina-tazobactam).

Nasser y cols (104) en una revisión sistemática y meta-análisis detectaron MDR en los aislamientos de enterobacterias y BGNNF, con valores elevados de resistencia de *E.*

*coli* a cefuroxima (85,1 %), ceftacidima (63,8%), cefepima (66,3%) y piperacilina-tazobactam (40,1 %); hallazgos equivalentes fueron encontrados en este estudio; en el caso de *E.coli*, los países árabes manifiestan alto nivel de resistencia a carbapenems (meropenem) y aminoglucósidos (amicacina), resultados no concordantes con este trabajo.

Los EE.UU. y el Reino Unido reportan a través del programa de vigilancia global SENTRY (100), baja resistencia de *E. coli* a cefalosporinas y combinaciones con IBL (cefuroxima, ceftacidima, cefepima, amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam); igualmente, indican un perfil de resistencia de la *K. pneumoniae* a las cefalosporinas en un rango de 12 a 31 %, mientras que para aminoglucósidos resulta del dos al ocho por ciento. Por otro lado, revelan buena susceptibilidad de las enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*) a los carbapenems; en contraste este trabajo evidencia mayor resistencia a los betaláctamicos y aminoglucósidos.

Los resultados presentados en este estudio son concordantes con los encontrados en los países árabes con relación a la *P. aeruginosa*. Estos reflejan valores elevados de resistencia a cefalosporinas (ceftacidima y cefepima) y combinaciones con inhibidores de betalactamasasa (IBL); Sin embargo, países desarrollados como EE.UU. (8 %) y Reino Unido (20 %) (100) reportan cifras inferiores.

Esta investigación exhibe hallazgos análogos con la revisión sistemática y meta-análisis de Ayobami y col (101) que muestra un perfil de susceptibilidad de *A. baumannii* con alta sensibilidad a amicacina y pobre susceptibilidad a quinolonas y meropenem; además, elevada resistencia a cefalosporinas incluyendo combinaciones con IBL y STX/TMP. También se demostró predominio de MDR en las IAAS.

En el caso específico del *S. aureus*, múltiples publicaciones incluídas en la revisión sistemática y meta-análisis de Sabbagh y col (2019) revelan una prevalencia elevada de SARM en PVV, con cifras superiores en países del sudeste asiático (16%) y en la región de las Américas (10%), lo que coincide con lo detectado en el presente informe.

Arias y col (102) en un estudio multicéntrico que incluyó hospitales de 9 países de América Latina reportaron tasas elevadas de ITS por SARM. Además, detectan la aparición de nuevos linajes genéticos de SARM con el surgimiento y diseminación de la variante latinoamericana USA300 asociada a la comunidad (USA300-LV). Resultados ratificados en diferentes revisiones científicas (101).

Se consideró el comportamiento de los patógenos frente al sulfametoxazol-trimetoprim (SMX/TMP). Este antimicrobiano se usa generalmente para la profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes VIH. La exposición prolongada al fármaco favorece el desarrollo de resistencia múltiple antibiótica que incluye a SMX/TMP, penicilinas, betalactámicos y quinolonas (102,103,104); perfil de resistencia observado igualmente en el presente trabajo.

El estudio conducido por Ramesh-Kumar y col (105) en la India, muestra escasa susceptibilidad de enterobacterias, BGNNF y *S. aureus* al SMX-TMP. Además, indica diseminación de genes de resistencia a SMX-TMP e integrones de clase 1 y clase 2 junto con la producción de  $\beta$ -lactamasa entre bacterias gramnegativas en pacientes con VIH. Sin dudas, los patógenos y perfiles de resistencia de la actual investigación son similares a lo reportado internacionalmente.

En este estudio no se puede certificar la presencia de carbapenemasas a pesar de los perfiles de susceptibilidad obtenidos en los diferentes aislamientos debido a las limitaciones del método diagnóstico; sin embargo, resulta necesario recapacitar acerca de la posibilidad de circulación de cepas de enterobacterias (*K. pneumoniae*) y BGN-NF(*P. aeruginosa* y *A. baumannii*) productoras de carbapenemasas en PVV con infecciones bacterianas causadas por estos patógenos, al considerar la evidencia de multirresistencia y la situación epidemiológica a nivel nacional e internacional.

La alta prevalencia de IAAS por microorganismos MDR en IBS de los pacientes VIH estudiados, responde al fenómeno identificado por el sistema de vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en la población general, con la agravante de una mayor predisposición en pacientes con sistemas inmunes quebradizos, por ende, mayor riesgo de morir.

## Conclusiones

1. El patrón demográfico de los pacientes con infecciones bacterianas estuvo influenciado por la alta prevalencia de seropositivos al VIH, comportando características similares a las de esta epidemia en Cuba, con marcada tendencia a inmunodepresión severa y replicación virológica elevada.
2. Las infecciones bacterianas están asociadas a la atención sanitaria especialmente las originadas en el torrente sanguíneo y favorecen las estadías hospitalarias prolongadas.
3. La alta prevalencia de resistencia en enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores y *estafilococos aureus* deben ser consideradas en el diseño de nuevos protocolos de tratamiento a nivel institucional.
4. Las IAAS son habitualmente producidas por microorganismos multidrogorresistentes y se asocian al uso de dispositivos médicos y estadías prolongadas, además su patogenicidad contribuye con el riesgo a morir de los pacientes.

## RECOMENDACIONES

1. Conformar publicaciones que sinteticen la evidencia de este estudio y sirvan para la práctica clínica diaria.
2. Continuar estudios clínicos de vigilancia del comportamiento de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, que incluyan la evaluación de las conductas terapéuticas.
3. Promover el establecimiento de programas de optimización de uso de antibióticos en el CH del IPK, con el objetivo de disminuir la circulación de bacterias multidrogorresistentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CDC. Types of health care-associated infections. Health care associated infections (HAIs). 2016
2. U.S. Department of Health and Human Services. National Action Plan to Prevent Healthcare-associated infections: Road Map to Elimination – 2013 CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. Ene 2013.
3. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. Ene 2013
4. Centers for Disease Control and Prevention. (2019, 15 de mayo). AntibioticResistance Threats in the USA. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
5. *Centers for Disease Control and Prevention*. (2017, 7 de enero). *Bloodstream*
  - a. *infection event (central line - associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection)*. [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABScurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf)
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 7 de enero). Urinary tract infection (catheter-associated urinary tract infection [CAUTI] and non-catheter-associated urinary tract infection [UTI]) and other urinary system infection [USI] events. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/7pscCAUTIcurrent.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 16 de enero). Pneumonia ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia

[PNEU]) event.  
website.<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf>.

8. Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 9 de enero). Surgical site infection (SSI) event.<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>.

9. Centers for Disease Control and prevention. (1993, 18 de diciembre). Classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.  
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

10. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2011 [consultado el 1 de febrero del 2021];377(9761):228–241. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2961458-4/abstract>

11. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321-2333. doi:10.2147/IDR.S177247

12. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198–1208.

13. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1690-1699. doi:10.1093/cid/civ095
14. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-2333. doi:10.2147/IDR.S177247.
15. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedad Infecciosa y Microbiología Clínica* .2013; 31 (2): 108-113.
16. Allegranzi, B., Bagheri Nejad, S., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377(9761), 228–241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
17. Zimichman E, Henderson D, Tamier O, et al. Health-care associated infections. A meta-analysis of costs and financial impact on US healthcare system. *JAMA* 2013;173(22):2039–46.
18. CDC. National and State Healthcare-Associated Infections progress report. 2016.

19. Informe EPINE-EPPS 1990-2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)
20. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). Informes del año 2013.
21. Izquierdo-Cubas F, Zambrano A, Frómeta I, Báster M, Durañones L, Santín M. Resultados de la vigilancia de infecciones nosocomiales en Cuba. 2001-2007. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología 2009;47(3):1-18
22. Abdo A, Castellanos R, González JC, Vázquez Y, Somoza ME, Casas J, et al. Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. Invest Medicoquir. 2013;5(1):4-24
23. Saleem Z, Godman B, Hassali MA, Hashmi FK, Azhar F, Rehman IU. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. Pathog Glob Health. 2019;113(4):191-205. doi:10.1080/20477724.2019.1632070
24. Pujol, M., & Limón, E. (2013). Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.001>
25. Magill, S. S., Edwards, J. R., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Janelle, S. J., Kainer, M. A., Lynfield, R., Nadle, J., Neuhauser, M. M., Ray, S. M., Richards, K.,

- Rodriguez, R., Thompson, D. L., Fridkin, S. K., & Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team (2014). Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*, 312(14), 1438–1446. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12923>
26. Magill, S. S., O'Leary, E., Janelle, S. J., Thompson, D. L., Dumyati, G., Nadle, J., Wilson, L. E., Kainer, M. A., Lynfield, R., Greissman, S., Ray, S. M., Beldavs, Z., Gross, C., Bamberg, W., Sievers, M., Concannon, C., Buhr, N., Warnke, L., Maloney, M., Ocampo, V., ... Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team (2018). Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *The New England journal of medicine*, 379(18), 1732–1744. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801550>
27. Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., Ray, S. M., Thompson, D. L., Wilson, L. E., Fridkin, S. K., & Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team (2014). Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*, 370(13), 1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
28. Ling, M. L., Apisarnthanarak, A., & Madriaga, G. (2015). The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 60(11), 1690–1699. <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>

29. Saleem, Z., Godman, B., Hassali, M. A., Hashmi, F. K., Azhar, F., & Rehman, I. U. (2019). Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathogens and global health*, 113(4), 191–205. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>
30. Saleem, Z., Hassali, M. A., Godman, B., Versporten, A., Hashmi, F. K., Saeed, H., Saleem, F., Salman, M., Rehman, I. U., & Khan, T. M. (2020). Point prevalence surveys of antimicrobial use: a systematic review and the implications. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(9), 897–910. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1767593>
31. Saleem, Z., Saeed, H., Hassali, M. A., Godman, B., Asif, U., Yousaf, M., Ahmed, Z., Riaz, H., & Raza, S. A. (2019). Pattern of inappropriate antibiotic use among hospitalized patients in Pakistan: a longitudinal surveillance and implications. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 188. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0649-5>
32. Rosenthal, V. D., Bat-Erdene, I., Gupta, D., Belkebir, S., Rajhans, P., Zand, F., Myatra, S. N., Afeef, M., Tanzi, V. L., Muralidharan, S., Gurskis, V., Al-Abdely, H. M., El-Kholy, A., AlKhawaja, S., Sen, S., Mehta, Y., Rai, V., Hung, N. V., Sayed, A. F., Guerrero-Toapanta, F. M., ... International Nosocomial Infection Control Consortium (2020). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *American journal of infection control*, 48(4), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>

33. Izquierdo-Cubas, F., Zambrano, A., Frómeta, I., Báster, M., Durañones, L., Santín, M. (2009). Resultados de la vigilancia de infecciones nosocomiales en Cuba. 2001-2007. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 47(3), 1-18
34. Abdo, A., Castellanos, R., González, J.C., Vázquez, Y., Somoza, M.E., Casas, J. (2013). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. *Invest Medicoquir*, 5(1), 4-24.
35. Ling, M. L., Apisarnthanarak, A., & Madriaga, G. (2015). The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 60(11), 1690–1699. <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>
36. Huerta-Gutiérrez, R., Braga, L., Camacho-Ortiz, A., Díaz-Ponce, H., García-Mollinedo, L., Guzmán-Blanco, M., Valderrama-Beltrán, S., Landaeta-Nezer, E., Moreno-Espinosa, S., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Zulueta, P., Rosado-Buzzo, A., Rosso-Suárez, F., Trindade-Clemente, W., & Wiltgen, D. (2019). One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *International journal of infectious diseases*, 86, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
37. Bonell, A., Azarrafiy, R., Huong, V., Viet, T. L., Phu, V. D., Dat, V. Q., Wertheim, H., van Doorn, H. R., Lewycka, S., & Nadjm, B. (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clinical infectious diseases*, 68(3), 511–518. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy543>

38. Mitchell, B. G., Gardner, A., Stone, P. W., Hall, L., & Pogorzelska-Maziarz, M. (2018). Hospital Staffing and Health Care-Associated Infections: A Systematic Review of the Literature. *Joint Commission journal on quality and patient safety*, 44(10), 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2018.02.002>
39. Balkhy, H. H., El-Saed, A., Alshamrani, M. M., Alsaedi, A., Al Nasser, W., El Gammal, A., Aljohany, S. M., Almunif, S., Arabi, Y., Alqahtani, S., Bonnie, H. B., Algoribi, M., Alothman, A., & Almohrij, S. A. (2020). Ten-year resistance trends in pathogens causing healthcare-associated infections; reflection of infection control interventions at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007-2016. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0678-0>
40. Diekema, D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2019). The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
41. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Washington DC, 2017 [Acceso 20 jun 2017]; Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).

42. Reitz, S.M. y Gallo, R.C., "Virus de la inmunodeficiencia humana", en Mandell, Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas, 8ª ed., Elsevier, Madrid, 2016, pp. 2163-2175
- Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019 Oct; 27(10):878-891. doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31262533; PMCID: PMC6744290.
43. Skrzat-Klapaczyńska, A., Kowalska, J. D., Matłosz, B., Bednarska, A., Paciorek, M., & Horban, A. (2019). Non-AIDS defining bacterial infections in patients with HIV infection. *Przegląd epidemiologiczny*, 73(4), 511–521. <https://doi.org/10.32394/pe.73.48>
44. Collin, A., Le Marec, F., Vandenhende, M. A., Lazaro, E., Duffau, P., Cazanave, C., Gérard, Y., Dabis, F., Bruyand, M., Bonnet, F. (2016). Incidence and Risk Factors for Severe Bacterial Infections in People Living with HIV. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2012. *PloS one*, 11(4), e0152970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152970>
45. Declercq, S., De Munter, P., Derdelinckx, I., Verhaegen, J., Peetermans, W. E., Vanderschueren, S., & Van Wijngaerden, E. (2015). Characteristics, causes, and outcome of 54 episodes of bloodstream infections in a cohort of HIV patients. *Infectious diseases*, 47(9), 611–617. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1033002>
46. Osorio, J., Álvarez, D., Barreto-Mora, J., Casanova-Bermeo, M., Vargas-Plazas, H. (2016). Infecciones pulmonares en pacientes con VIH 20 años después de la

terapia antirretroviral combinada. ¿Qué ha cambiado? *Infection*, 20(3), 180-189.  
<https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.08.002>

47. O'Connor, J., Vjecha, M. J., Phillips, A. N., Angus, B., Cooper, D., Grinsztejn, B., Lopardo, G., Das, S., Wood, R., Wilkin, A., Klinker, H., Kantipong, P., Klingman, K. L., Jilich, D., Herieka, E., Denning, E., Abubakar, I., Gordin, F., Lundgren, J. D., & INSIGHT START study group (2017). Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per  $\mu\text{L}$ : secondary outcome results from a randomised controlled trial. *The lancet. HIV*, 4(3), 105–112. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30216-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30216-8)
48. Mocroft, A., Furrer, H. J., Miro, J. M., Reiss, P., Mussini, C., Kirk, O., Abgrall, S., Ayayi, S., Bartmeyer, B., Braun, D., Castagna, A., d'Arminio Monforte, A., Gazzard, B., Gutierrez, F., Hurtado, I., Jansen, K., Meyer, L., Muñoz, P., Obel, N., Soler-Palacin, P., ... Opportunistic Infections Working Group on behalf of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD (2013). The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq 200$  cells/ $\mu\text{L}$  in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases*, 57(7), 1038–1047.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cit423>
49. González-Villarreal, L., Hincapié-Echeverría, M., Tassinari, S., Cañas-Arboleda, A., Celis-Preciado, C. (2018). Compromiso pulmonar en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), 59(1), 1-14.  
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-1.cppi>

50. Head, B. M., Mao, R., Keynan, Y., & Rueda, Z. V. (2019). Inflammatory mediators and lung abnormalities in HIV: A systematic review. *PloS one*, *14*(12), e0226347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226347>
51. Taramasso, L., Tatarelli, P., & Di Biagio, A. (2016). *Virulence*, *7*(3), 320–328. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1158359>
52. Huson, M. A., Stolp, S. M., van der Poll, T., & Grobusch, M. P. (2014). Community-acquired bacterial bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. *Clinical infectious diseases*, *58*(1), 79–92. <https://doi.org/10.1093/cid/cit596>
53. Franceschini, E., Santoro, A., Menozzi, M., Bacca, E., Venturelli, C., Zona, S., Bedini, A., Digaetano, M., Puzzolante, C., Meschiari, M., Cuomo, G., Orlando, G., Sarti, M., Guaraldi, G., Cozzi-Lepri, A., & Mussini, C. (2020). Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in HIV-Patients during a 13-Year Period. *Microorganisms*, *8*(8), 1210. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081210>
54. Shehu, E., Harxhi, A., & Simaku, A. (2019). Cutaneous Manifestations of Human Immunodeficiency Virus/AIDS Patients in Albania. *International journal of applied & basic medical research*, *9*(4), 197–200. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_287\\_18](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_287_18)
55. Chelidze, K., Thomas, C., Chang, A. Y., & Freeman, E. E. (2019). HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *American journal of clinical dermatology*, *20*(3), 423–442. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00422-0>

56. Adhanom, G., Gebreegziabiher, D., Weldu, Y., Gebreyesus Wasihun, A., Araya, T., Legese, H., Lopes, B. S., & Saravanan, M. (2019). Species, Risk Factors, and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Bacterial Isolates from HIV-Infected Patients Suspected to Have Pneumonia in Mekelle Zone, Tigray, Northern Ethiopia. *BioMed research international*, 8768439. <https://doi.org/10.1155/2019/8768439>
57. Jacques-Aviñó, C., García de Olalla, P., González Antelo, A., Fernández Quevedo, M., Romaní, O., & Caylà, J. A. (2019). The theory of masculinity in studies on HIV. A systematic review. *Global public health*, 14(5), 601–620. <https://doi.org/10.1080/17441692.2018.1493133>
58. Wang, Y. Y., Yang, Y., Chen, C., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Zhang, X. D., & Xiang, Y. T. (2020). Older adults at high risk of HIV infection in China: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PeerJ*, 8, 9731. <https://doi.org/10.7717/peerj.9731>
59. Tchakoute CT, Liu J, Cohen B, Larson E. Risk Factors and Temporal Trends of Hospital-Acquired Infections (HAIs) Among HIV Positive Patients in Urban New York City Hospitals: 2006 to 2014. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(1):4450.
60. Castro-Lima, V., Borges, I. C., Joelsons, D., Sales, V., Guimaraes, T., Ho, Y. L., Costa, S. F., & Moura, M. (2019). Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality of patients who acquired healthcare associated-infection in critical care unit. *Medicine*, 98(23), 15801. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015801>

61. Carguacundo-Avelino, F.E. (2017). Infecciones asociadas a la atención de salud en pacientes VIH positivos. [Tesis de grado. Guayaquil. Ecuador]. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31964>
62. Huson, M. A., Grobusch, M. P., & van der Poll, T. (2015). The effect of HIV infection on the host response to bacterial sepsis. *The Lancet. Infectious diseases*, 15(1), 95–108. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70917-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70917-X)
63. Huson, M. A., Wouters, D., van Mierlo, G., Grobusch, M. P., Zeerleder, S. S., & van der Poll, T. (2015). HIV Coinfection Enhances Complement Activation During Sepsis. *The Journal of infectious diseases*, 212(3), 474–483. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv074>
64. Carvajal, Alzate, M., Roldán, Tabares, M.D., Herrera, Almanza, L., Hernández, Martínez, A., Álvarez, Hernández, LF., Martínez, Sánchez, L.M. (2019). Vius de inmunodeficiencia humana: hallazgos útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Enf Inf Microbiol*, 39 (2), 65-70. <https://www.medigraphic.com/cgi-in/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92164>
65. Reitz, S.M. y Gallo, R.C., “Virus de la inmunodeficiencia humana”, en Mandell, Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas, 8ª ed., Elsevier, Madrid, 2016, pp. 2163-2175 Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019 Oct; 27(10):878-891. doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31262533; PMCID: PMC6744290.
66. Hart, B. B., Nordell, A. D., Okulicz, J. F., Palfreeman, A., Horban, A., Kedem, E., Neuhaus, J., Jacobs, D. R., Jr, Duprez, D. A., Neaton, J. D., & INSIGHT SMART

and ESPRIT Groups (2018). Inflammation-Related Morbidity and Mortality Among HIV-Positive Adults: How Extensive Is It? *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 77(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001554>

67. Cingöz, O., & Goff, S. P. (2019). HIV-1 Is a Poor Inducer of Innate Immune Responses. *mBio*, 10(1), e02834-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02834-18>
68. Salwe, S., Padwal, V., Nagar, V., Patil, P., & Patel, V. (2019). T cell functionality in HIV-1, HIV-2 and dually infected individuals: correlates of disease progression and immune restoration. *Clinical and experimental immunology*, 198(2), 233–250. <https://doi.org/10.1111/cei.13342>
69. Khademi, F., Yousefi-Avarvand, A., Sahebkar, A., Ghanbari, F., & Vaez, H. (2018). Bacterial Co-infections in HIV/AIDS-positive Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Folia médica*, 60(3), 339–350. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0007>
70. Asensi-Diez, R., Fernández-Cuerva, C., Alcaraz Sánchez, J. J., & Muñoz-Castillo, I. (2019). Diagnóstico al alta y causas de mortalidad de pacientes VIH+ ingresados en un hospital de tercer nivel [Hospital admission and mortality causes of HIV patients in a third level hospital]. *Revista española de quimioterapia*, 32(4), 317–326.
71. Ramesh Kumar, M. R., Arunagirinathan, N., Srivani, S., Dhanasezhian, A., Vijaykanth, N., Manikandan, N., Balakrishnan, S., Vignesh, R., Balakrishnan, P., Solomon, S., & Solomon, S. S. (2017). Dissemination of Trimethoprim-

Sulfamethoxazole Drug Resistance Genes Associated with Class 1 and Class 2 Integrons Among Gram-Negative Bacteria from HIV Patients in South India. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 23(5), 602–608. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0034>

72. Adhanom, G., Gebreegziabiher, D., Weldu, Y., Gebreyesus Wasihun, A., Araya, T., Legese, H., Lopes, B. S., & Saravanan, M. (2019). Species, Risk Factors, and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Bacterial Isolates from HIV-Infected Patients Suspected to Have Pneumonia in Mekelle Zone, Tigray, Northern Ethiopia. *BioMed research international*. 8768439. <https://doi.org/10.1155/2019/8768439>

73. Stammler Jaliff, B., Dahl-Knudsen, J., Petersen, A., Skov, R., & Benfield, T. (2014). Outcome and reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case-control study. *BMJ open*, 4(4), e004075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004075>

74. Tessema, N. N., Ali, M. M., & Zenebe, M. H. (2020). Bacterial associated urinary tract infection, risk factors, and drug susceptibility profile among adult people living with HIV at Haswassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Southern Ethiopia. *Scientific reports*, 10(1), 10790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67840-7>

75. Babu Rajendran, N., Mutters, N. T., Marasca, G., Conti, M., Sifakis, F., Vuong, C., Voss, A., Baño, J. R., Tacconelli, E., & COMBACTE-MAGNET-EPI-Net

Consortium (2020). Mandatory surveillance and outbreaks reporting of the WHO priority pathogens for research & discovery of new antibiotics in European countries. *Clinical microbiology and infection*, 26(7), 943–946.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.020>

76. World Health Organization (10 noviembre 2017). Antibiotic Resistance: Sheet.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>

77. World Health Organization (27 de diciembre de 2019). Global action plan on AMR.  
<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/2>

78. World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial  
a. resistance. (2001). Available at: [www.who.int/drugresistance/WHO-Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO-Global_Strategy_English.pdf)

79. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS): report early Implementation 2016-2017. (2017) Geneva: World Health Organization.  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf>

80. World Health Organization. The Rational Use of Drugs. Conference of Experts. Ginebra. (1985). [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37403/1/9243561057\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37403/1/9243561057_spa.pdf).

81. U.S. Food and Drug Administration. Antibacterial susceptibility test interpretive criteria. 2017 Disponible en:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm575163.htm>

82. Forder A. A. (2007). A brief history of infection control - past and present. *South African medical journal*, 11 (3), 1161–1164.
83. Guzmán-Blanco, M., Labarca, J. A., Villegas, M. V., Gotuzzo, E., & Latin America Working Group on Bacterial Resistance (2014). Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 18(4), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.005>
84. Labarca, J. A., Salles, M. J., Seas, C., & Guzmán-Blanco, M. (2016). Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical reviews in microbiology*, 42(2), 276–292. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.940494>
85. Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., & Melano, R. G. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista panamericana de salud pública*, 43, e65. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
86. Humphries, R. M., Ambler, J., Mitchell, S. L., Castanheira, M., Dingle, T., Hindler, J. A., Koeth, L., Sei, K., & CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2018). CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility

Tests. *Journal of clinical microbiology*, 56(4), e01934-17.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.01934-17>

87. U.S. Food and Drug Administration. Antibacterial susceptibility test interpretive criteria. 2017. Disponible en:  
<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm575163.htm>

88. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*, 69(Suppl 7): S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824. PMID: 31724045; PMCID: PMC6853758.309.

89. World Health Organization (10 noviembre 2017). Antibiotic Resistance: Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>

90. Rodríguez, C. H., Nastro, M., & Famiglietti, A. (2018). Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. *Revista Argentina de microbiología*, 50(3), 327–333.  
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.10.006>

91. Quiñones D. (2014). Alerta epidemiológica: emergencia de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1 en Cuba. *BOLIPK*, 24(09),64.

92. Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J.,

93. Holmes, A. H., Johnson, A., & Robotham, J. V. (2018). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(12), 368 - 378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)

94. Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., & Martínez, J. L. (2019). Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature microbiology*, 4(9), 1432–1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
95. Centers for Disease Control and Prevention. (2019, 15 de mayo). Antibiotic Resistance Threats in the USA. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
96. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., ... WHO Pathogens Priority List Working Group (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
97. Devi, L. S., Broor, S., Rautela, R. S., Grover, S. S., Chakravarti, A., & Chattopadhyaya, D. (2020). Increasing Prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase, Carbapenemase, and NDM-1 in Patients from a Rural Community with Community Acquired Infections: A 3-Year Study. *International journal of applied & basic medical research*, 10(3), 156–163. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_360\\_19](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_360_19)

98. Akinpelu, S., Ajayi, A., Smith, S. I., & Adeleye, A. I. (2020). Efflux pump activity, biofilm formation and antibiotic resistance profile of *Klebsiella* spp. isolated from clinical samples at Lagos University Teaching Hospital. *BMC*, 13(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05105-2>
99. Rojas, A., Palacios-Baena, Z. R., López-Cortés, L. E., & Rodríguez-Baño, J. (2019). Rates, predictors and mortality of community-onset bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 25(8), 964–970. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.005>
100. Lev, A. I., Astashkin, E. I., Kislichkina, A. A., Solovieva, E. V., Kombarova, T. I., Korobova, O. V., Ershova, O. N., Alexandrova, I. A., Malikov, V. E., Bogun, A. G., Borzilov, A. I., Volozhantsev, N. V., Svetoch, E. A., & Fursova, N. K. (2018). Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathogens and global health*, 112(3), 142–151. <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1460949>
101. Liu, X. J., Lyu, Y., Li, Y., Xue, F., & Liu, J. (2017). Trends in Antimicrobial Resistance against Enterobacteriaceae Strains Isolated from Blood: A 10-year Epidemiological Study in Mainland China (2004–2014). *Chinese medical journal*, 130(17), 2050–2055. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.213407>
102. Zhang, F., Li, Y., Lv, Y., Zheng, B., & Xue, F. (2019). Bacterial susceptibility in bloodstream infections: Results from China Antimicrobial

- Resistance Surveillance Trial Program, 2015-2016. *Journal of global antimicrobial resistance*, 17, 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.016>
103. Liu, J., Du, S. X., Zhang, J. N., Liu, S. H., Zhou, Y. Y., & Wang, X. R. (2019). Spreading of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 and *Klebsiella pneumoniae* ST11 in patients with pneumonia: a molecular epidemiological study. *Chinese medical journal*, 132(16), 1894–1902. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000368>
104. Nasser, M., Palwe, S., Bhargava, R. N., Feuilloley, M., & Kharat, A. S. (2020). Retrospective Analysis on Antimicrobial Resistance Trends and Prevalence of  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* and ESKAPE Pathogens Isolated from Arabian Patients during 2000-2020. *Microorganisms*, 8(10), 1626. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101626>
105. Fuhrmeister, A. S., & Jones, R. N. (2019). The Importance of Antimicrobial Resistance Monitoring Worldwide and the Origins of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open forum infectious diseases*, 6(Suppl 1), S1–S4. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy346>
106. Mavros, M. N., Theochari, N. A., Kyriakidou, M., Economopoulos, K. P., Sava, J. A., & Falagas, M. E. (2019). Fluoroquinolone-based versus  $\beta$ -lactam-based regimens for complicated intra-abdominal infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*, 53(6), 746–754. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.004>
107. Barry, J., Brown, A., Ensor, V., Lakhani, U., Petts, D., Warren, C., & Winstanley, T. (2003). Comparative evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert

System (AES) in five UK hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51(5), 1191–1202. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq234>

108. Sánchez-Pardo, S., Ochoa-Díaz, A. F., Rodríguez-Amaya, R. M., Rojas-Garrido, E. M., & Rodríguez-Morales, A. J. (2020). Factores relacionados con letalidad en pacientes con bacteriemia hospitalizados por patología médica en una institución de tercer nivel en Colombia, 2014-2016. *Revista chilena de infectología*, 37(5), 515–522. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182020000500515>



