

FICHA RESUMEN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SIGNATURA SALUD PÚBLICA

Título: Perfil de sensibilidad y resistencia bacteriana en cultivos realizados en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, edad pediátrica.	
Tutor: Dra. Ángela Liliana Londoño Franco.	Asesor clínico: Dr. Juan Pablo Calle Giraldo.
Grupo de Investigación: Investigación en Salud Pública	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA	
Facultad: Ciencias de la Salud	
Total de Investigadores: Tres (3).	Entidad: Universidad del Quindío
N° de Acta y Fecha de Aprobación del Comité de Ética y Bioética: =Acta 02 del 14 febrero de 2020	
Lugar de Ejecución del Proyecto: E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios.	
Ciudad: Armenia, Quindío.	
Duración del Proyecto:	17 meses
Valor Total del Proyecto:	\$ 0
Descriptor / Palabras Clave: Resistencia bacteriana, Pediatría, Antibióticos, Bacterias.	

TUTORES: Dra. Ángela Liliana Londoño Franco - Dr. Juan Pablo Calle Giraldo

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Investigación en Salud Pública

FACULTAD: Ciencias de la Salud

Nombre del estudiante	Firma	Programa Académico
Sara Sofía Cordero López		Medicina
Nathalia Marulanda Orozco		Medicina
Angie Daniela Quintero Valencia		Medicina

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo General

Determinar los perfiles de sensibilidad y resistencia antibiótica de los microorganismos aislados en cultivos realizados a la población pediátrica atendida en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, durante el año 2018 y 2019.

1.2 Objetivos Específicos

- Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en cada tipo de muestra en el servicio de pediatría.
- Establecer el perfil de resistencia y sensibilidad en los aislamientos positivos según el tipo de muestra y agente causal.
- Describir el perfil de sensibilidad y resistencia en los diferentes cultivos realizados, de acuerdo a la edad y género de los pacientes.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:

Para tener un concepto claro de resistencia antibiótica (RA) hay que saber que las bacterias son patógenos que viven en nuestro organismo y en el medio ambiente, son estructuralmente diferentes a otros microorganismos, algunas pueden ser beneficiosas, aunque hay otras que son patógenas. Por otro lado, según el CDC un antibiótico es un medicamento que termina con el crecimiento de bacterias, están clasificados dentro del grupo de los antimicrobianos (24). Es por esto que la resistencia antibiótica es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la capacidad que tienen las bacterias de evitar que los antibióticos actúen contra ellas, por lo tanto los esquemas de manejo habituales se tornan ineficaces, haciendo que persistan las infecciones y se contagie a otras personas (25).

La era moderna de la terapia antimicrobiana se remonta al año 1934 cuando Gerhard Domagk describió el efecto de una sulfonamida sobre estreptococos. Sin embargo, la edad de oro de los medicamentos antibióticos se dio alrededor del año 1940 con la implementación de la penicilina, luego la estreptomina, el cloranfenicol y la aureomicina. Posteriormente se fueron descubriendo otros fármacos como la eritromicina y la vancomicina, para la década del 60 aparecen otros aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), ampicilina y cefalotina. De este modo se fue ampliando la producción de nuevos antibióticos (26).

Las bacterias pueden adquirir resistencia naturalmente, pero, con la producción y comercialización en masa, uso inadecuado y desmedido, falta de normas y racionamiento de los antibióticos aparecieron los primeros aislamientos de cepas bacterianas resistentes. Sumado a esto, en los años cincuenta se conoce que el uso de antibióticos en los animales interviene favorablemente en su crecimiento, por lo que los intereses económicos entraron a jugar un papel importante, tanto así que en EE. UU. el uso de estos fármacos en la alimentación de los animales, constituye el 80% de

todos los antibióticos consumidos, cuando en realidad no se necesitan para prevenir o tratar alguna infección (26).

Para la década de los 60, aparece la bacteria *Staphylococcus* resistente a la metilina, además de *Pseudomonas* resistentes a gentamicina, y se fue agravando la situación cuando en los 70 se aumentó la resistencia a la ampicilina, así como en los 90 aparece el *Enterococcus* resistente a vancomicina, de esta manera se fue extendiendo la resistencia a diferentes grupos de antimicrobianos llegando a involucrar a antibióticos de última generación (26).

La RA es por tanto una situación que está creciendo alarmantemente, lo que trae como consecuencias la incapacidad de manejar infecciones que pueden ser mortales, por ejemplo, la tuberculosis se creía controlada pero con la RA es cada vez más difícil de tratar, así como la neumonía, enfermedad diarreica, meningitis, entre otras; un caso llamativo es el de la cloroquina, la cual fue tratamiento de primera línea contra la malaria y que en la actualidad es ineficaz en 81 de 92 países en donde esta afección es una alerta de salud pública. Respecto a las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), la mayoría son generadas por microorganismos resistentes, así como las infecciones transmitidas por alimentos y enfermedades tropicales. Esta problemática es mundial, afecta a toda clase de países sin importar su condición de desarrollo, un factor importante que ha contribuido es la globalización, ya que se han reportado múltiples casos de infecciones por microorganismos resistentes provenientes de otros lugares del mundo (20).

Europa, Asia, África y las Américas tienen en común una alta resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, esta última bacteria causante de infecciones importantes en unidades de cuidados intensivos pediátricos y adultos, así como neumonía y sepsis nosocomiales, es protagonista de un caso característico de resistencia a los carbapenémicos en algunos países, En el caso de las infecciones por *S. aureus*, se estima 25% de resistencia a metilina en Asia, y en algunas regiones de las Américas hasta 90% (20, 27).

En cuanto a la tuberculosis multirresistente, una infección de interés en salud pública, presentó una incidencia de 480.000 casos en 2014, de estos sólo se detectaron y notificaron el 25%. Esta afección requiere un manejo prolongado y la eficacia es mucho menor comparada con las bacterias sensibles. Además, sólo el 50% de todos los casos a nivel mundial tuvieron buenos resultados, y se ha identificado tuberculosis extremadamente resistente en 105 países (20, 27).

Respecto a Colombia, se ha determinado en los servicios de hospitalización la presencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* las cuales llaman la atención por su resistencia a carbapenémicos en aumento. Además, se evidencia la tendencia hacia la multirresistencia en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), respecto al *S. aureus* y *S. coagulans negativa*, por ejemplo, a metilina tienen resistencia en un rango del 35% al 76%, en servicios diferentes a la UCI, y en la UCI la resistencia fue mayor. Otro dato interesante es que las fluoroquinolonas ya no son una opción viable para tratar empíricamente las infecciones de vías urinarias, y en cuanto a la *E. coli* los medicamentos recomendados ya no resultan efectivos para su erradicación (20).

Existen diversas perspectivas de la RA, se puede hablar de resistencia individual en la interacción molecular entre una célula bacteriana y un antibiótico determinado. Aquí juega un papel importante las herramientas que usan las bacterias para evadir la acción antibiótica, como por ejemplo su arsenal genético y metabólico. Respecto a la resistencia poblacional, muestra el comportamiento in vitro de una población bacteriana frente a un medicamento antibiótico, generalmente esta se

realiza en laboratorios y se utiliza para determinar la terapia de un paciente. También se habla de resistencia poblacional en bacterias que están produciendo infección, aquí se trata la eficacia terapéutica y otros aspectos, tales como sitio de infección, propiedades del antibiótico, inmunología del paciente, inóculo bacteriano, entre otros. La remisión de la infección y mejoría del paciente es el marcador que determina la efectividad de la terapia (28).

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Las formas mediante las cuales las bacterias adquieren la resistencia a los antibióticos es variable, para empezar, hay dos tipos principales de resistencia, la natural o intrínseca y la adquirida o adaptativa. La primera hace referencia a la capacidad *per se* que tienen las bacterias para oponerse al mecanismo de acción de determinado antibiótico, este tipo de resistencia está dada por la estructura y genética que caracteriza a cada microorganismo; así, por ejemplo, según las diferentes características de las membranas de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, hacen que los antibióticos betalactámicos no encuentren el receptor adecuado para fijarse y ejercer su efecto en las últimas. Mientras que la resistencia adquirida puede ser consecuencia de una mutación o de una transferencia de material genético; las mutaciones y cambios adaptativos que logran las bacterias a través del tiempo son cambios estructurales, en general, graduales, por mutaciones que son errores, que se producen en el proceso de replicación del ADN; estas mutaciones pueden generar muy profundos y algunas veces rápidos cambios en el nivel de resistencia. Su transmisión es vertical es decir a partir de clones directos de la bacteria resistente. Por otro lado, se sabe que el uso de agentes antimicrobianos crea una presión selectiva para el surgimiento de cepas resistentes, las bacterias se van adaptando al mecanismo de acción del antibiótico y mutan con el fin de impedir su destrucción, además existe un fenómeno conocido como tolerancia, considerado como un tipo de resistencia adquirida, en el que el microorganismo sigue siendo sensible al medicamento, pero debe administrarse a dosis más altas. La resistencia transferida es el paso de información genética de bacteria a bacteria independientemente si son de la misma especie o no, pues tienen la cualidad de transmitirse de manera horizontal, esto lo realizan por medio de diferentes mecanismos (23,29).

Los mecanismos de transferencia de la resistencia son básicamente tres: la transformación, la cual hace referencia a la incorporación de ADN libre extracelular procedente de la lisis de otras bacterias al genoma bacteriano; la transducción, que se refiere al paso de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra mediante un bacteriófago y por último la conjugación o intercambio de material genético entre dos bacterias, a través de una hembra sexual o contacto físico entre ambas (23, 29, 30).

La conjugación emplea la transposición o movimiento de una sección de ADN (transposón) que puede contener genes para la resistencia a diferentes antibióticos, los transposones son los genes saltarines, se caracterizan por poseer cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido, en uno u otro sentido, entre plásmidos o entre plásmidos y bacteriófagos; este tipo de material se integra con facilidad a cadenas de ADN diferente del original, además estos genes saltarines no son autorreplicantes, deben mantenerse dentro de una estructura autorreplicante para replicarse. También hay otros genes cassettes o integrones unidos en equipo para expresión de un promotor en particular, los cuales se recombinan en un sitio específico y codifican resistencia a un solo antibiótico, constan de tres regiones, dos invariables y una central variable, que es la que porta el casete, este es un elemento que incluye un gen y un sitio recombinante (23, 29, 30).

Los mecanismos de conjugación y transducción están mediados también por plásmidos que son porciones circulares de ADN extracromosómico que puede estar codificado para la resistencia a un

determinado antibiótico. Cuando codifican resistencias se les denomina plásmidos R. Los plásmidos son autorreplicantes, independientemente del ADN cromosómico. En general codifican características que mejoran los rasgos de supervivencia de las bacterias, sin ser imprescindibles para la misma. Pueden ser transferidos entre bacterias del mismo, o diferentes géneros. De esta manera los mecanismos de transferencia por medio de elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones, logran pasar información genética que media la resistencia (23, 29, 30).

Las formas de resistencia se basan en la oposición a la realización de los mecanismos de acción de los antibióticos o por otros medios, algunas bacterias emplean un solo mecanismo, otras los combinan y se hacen más resistentes o resisten a varios medicamentos, de acuerdo con lo anterior se presenta, inactivación del antibiótico por enzimas, modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana o alteración por parte de la bacteria en su punto blanco, uso de bombas de expulsión y alteración de la permeabilidad de la membrana externa (23,30).

La inactivación del antibiótico por enzimas, se basa principalmente en la hidrólisis, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes. Cuando hay una modificación enzimática del antibiótico, las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad (23,30).

Las modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana, se hace por diversos mecanismos ya sea por cambio del material genético, es decir modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, adquisición de genes que codifican para sustitutos de los blancos originales, mutación en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos, alteración del sistema de transporte, promoviendo la salida del antibiótico o modificando las de proteínas a las que se une el medicamento (23,30).

En la alteración de la permeabilidad de la membrana se impide el paso de ciertos agentes al espacio periplásmico, normalmente la membrana está repleta de proteínas de clase de las porinas, que son canales llenos de agua que sirven como difusores y además tienen la capacidad de diferenciar moléculas por su tamaño; estos canales permiten el paso de nutrientes claves y al mismo tiempo le restringen el paso a numerosos antibióticos empleando mecanismos como la limitación por tamaño, la hidrofobicidad y la repulsión por carga. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico, todo lo anterior depende de las características propias de la membrana bacteriana es decir la diferencia entre Gram positivas y Gram negativas. Además, también hay alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía (23,30).

Por último, el mecanismo de resistencia por bombas de eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos y consiste en la expulsión de moléculas, ya sean específicas o de espectro amplio, es decir distintas clases de moléculas, lo que refiere que no solo elimina antibióticos, si no cualquier partícula que represente daño para la bacteria. En procariontes, existen 5 proteínas de expulsión que atraviesan la membrana bacteriana: el casete de unión a ATP (ABC), el facilitador principal (MF), el flujo de salida de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (MATE), la resistencia a múltiples fármacos de tamaño pequeño (SMR) y la resistencia modulación-división (RND) (23,30).

De acuerdo al tipo de bacteria ya sea Gram positiva o Gram negativa existen patrones ya definidos de resistencia.

Respecto a las Bacterias Gram negativas hay resistencia a los antibióticos betalactámicos y a los carbapenémicos, por inactivación enzimática de la proteína de unión a la penicilina; el uso generalizado de antibióticos β -lactámicos para tratar infecciones causadas por bacterias Gram-negativas ha proporcionado presión selectiva para la aparición de β -lactamasas, hay diferentes tipos, dependiendo de los antibióticos a los que resisten. Todos los genes de la β -lactamasa (*bla*) se separan en cuatro clases (A-D) según un esquema de tipificación molecular llamado clasificación de Ambler. Los miembros de las clases A, C y D utilizan serina en sus sitios activos para la hidrólisis de β -lactámicos, mientras que los miembros de la clase B tienen una metaloenzima dependiente de Zn $2+$ bivalente (31).

La clase A son las penicilinasas, las β -Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y las carbapenemasas. Las BLEE se derivan de enzimas parentales (más comúnmente codificadas a partir de las enzimas TEM-1, TEM-2 y SHV-1) por sustituciones de aminoácidos, también hay otras enzimas no derivados de TEM y SHV, como CTX-M, Los organismos con un fenotipo BLEE pueden hidrolizar las penicilinas; cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. Las carbapenemasas primarias incluyen KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), SME (enzima *Serratia marcescens*), NMC (no metaloenzima carbapenemasa), IMI (β -lactamasa de espectro extendido hidrolizante de imipenem) y GES (β -lactamasa de espectro extendido de Guayana lactamasa). Los miembros que se han encontrado para albergar *bla* KPC genes incluyen *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* complejo, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*, y *S. marcescens*, estos son transferidos por genes móviles. La familia GES están codificadas por plásmidos, las GES hidrolizan imipenem, ertapenem, doripenem y meropenem, se han identificado en *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Otras carbapenemasas de clase A, incluidas las codificadas por *bla* SME, *bla* NMC y *bla* IMI, están codificadas cromosómicamente y se han asociado solo con el organismo del que se aislaron originalmente (31).

La clase B son carbapenemasas llamadas metalo- β -lactamasas, y el miembro más importante es Nueva Delhi metalo- β -lactamase-1 (NDM-1). NDM-1, en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, estas no son susceptibles a los inhibidores de la β -lactamasa (31).

Las β -lactamasas de la clase C son las AmpC que son cefalosporinasas que pueden ser cromosómicas o plasmídicas e incluyen CMY (cefamicina), MOX (moxalactam), LAT (latamoxef), FOX (cefoxitina), ACT (tipo AmpC), ACC (Ambler clase C) y CFE (*C. freundii*) (31).

Las β -lactamasas de clase D están compuestas por miembros de la variedad de tipo oxacilina (OXA), que se encuentran con mayor frecuencia en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Los organismos productores de clase D pueden tener un fenotipo ESBL o carbapenemasa, dependiendo del tipo de gen *bla* OXA expresado (31).

Respecto a los aminoglucósidos las bacterias presentan resistencia a estos por medio de los AME, estas son enzimas inactivadoras que, como su nombre lo indica, se dirigen específicamente a los aminoglucósidos. Los AME funcionan al unirse al ribosoma bacteriano, causando una mala traducción de la proteína o inhibición del ensamblaje de la subunidad ribosómica 30s. Los AME modifican los aminoglucósidos en una ubicación específica catalizando la modificación en los grupos -OH o -NH₂ del núcleo de 2-desoxistreptamina o restos de azúcar. Estas modificaciones se llevan a cabo mediante acetiltransferasas (AAC), nucleotidil transferasas (ANT) o fosfotransferasas (31).

Respecto a la resistencia a fluoroquinolonas es común en los miembros de *Enterobacteriaceae*, se logra cuando un MGE que alberga el gen de resistencia a la fluoroquinolona *qnr* (subtipos A, B, C, D y S) se transforma en un organismo competente. El *qnr* codifica una proteína de 218 aminoácidos que pertenece a la familia de repetición de pentapéptidos que puede unirse a la ADN girasa y

protegerla de los efectos de la ciprofloxacina. Además, la resistencia a las fluoroquinolonas a menudo se asocia con las bombas AME y de flujo de salida, por lo tanto, si hay resistencia a las fluoroquinolonas, no es raro que la bacteria también sea resistente a otras clases de antibióticos. La resistencia a las fluoroquinolonas a través de la modificación del objetivo también se puede lograr mediante mutaciones cromosómicas directas del ADN girasa y la topoisomerasa IV. La ADN girasa es un heterodímero compuesto por dos subunidades A y dos subunidades B: GyrA y GyrB, respectivamente y de manera similar, la topoisomerasa IV también es un heterodímero, con ParC y ParE formando las dos subunidades A y dos B, respectivamente, mutaciones en estos han llevado a alta resistencia este tipo de fármacos (31).

En las bacterias Gram positivas los patrones de resistencia se expresan en primer lugar según la sensibilidad o no del *Staphylococcus aureus*, siendo así la denominación de *S. aureus* sensible a meticilina o resistente a ésta. El primero hace referencia al mecanismo enzimático que produce una penicilinas, las cepas de *Staphylococcus* que son resistentes a la penicilina, pero sensibles a la oxacilina producen penicilinas, lo que implica resistencia a todas las penicilinas pero no a las penicilinas semisintéticas (oxacilina, meticilina, cloxacilina, nafcilina) que poseen una estructura molecular que las protege frente a la acción de esta betalactamasa. Así mismo, estas cepas son sensibles a las combinaciones de betalactámicos con inhibidor de betalactamasa, a las cefalosporinas y a los carbapenémicos (32).

El *S. aureus* resistente a meticilina se caracteriza por la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, que posee baja afinidad por los betalactámicos. La resistencia a la meticilina implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas, con la posible excepción de las cefalosporinas ceftobiprole y ceftarolina (32).

Hay otros *S. aureus* que presentan resistencia de bajo nivel o resistencia borderline a la oxacilina (borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*, BORSA) y se caracterizan un punto de corte de resistencia o una dilución por encima de éste (4-8 mg/L). Estas cepas borderline se pueden dividir en dos categorías en función de la presencia o ausencia del gen *mecA*, si contienen el gen *mecA* son cepas extremadamente hetero resistentes que producen la PBP2a, si no contienen el gen *mecA* y por tanto no poseen la PBP2a, esta resistencia es de bajo nivel y puede deberse a la hiperproducción de la betalactamasa estafilocócica o a la modificación (hiperproducción o alteración) de las PBPs 1, 2, y 4. Las cepas con resistencia intermedia a la oxacilina pero sensibles a la cefoxitina se deben informar como sensibles a la cefoxitina y nunca se debe informar una sensibilidad intermedia a la oxacilina (32).

Por otro lado la resistencia a los macrólidos, junto con las lincosamidas y las estreptograminas B, es conocida como MLSB y se caracteriza por expresión mediante difusión con discos de tres fenotipos: 1) resistencia a la eritromicina y a la clindamicina; 2) resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina pero con un achatamiento del halo de la clindamicina en la proximidad de la eritromicina (D-test positivo); 3) resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina sin achatamiento del halo (D-test negativo). En el primer caso se trata de resistencia constitutiva a la eritromicina y a la clindamicina (fenotipo cMLSB), en el segundo de resistencia constitutiva de expresión inducible (fenotipo iMLSB) y en el tercero de resistencia a la eritromicina mediada por una bomba de expulsión activa (fenotipo MSB). Se puede identificar también un cuarto fenotipo de resistencia a la clindamicina y sensibilidad a la eritromicina debido a la acción de enzimas que inactivan las lincosamidas (codificadas por los genes *lnu*) aunque es poco frecuente (32).

Finalmente los *S. aureus* por lo general tienen alta sensibilidad a los glicopéptidos, pero hay cepas con susceptibilidad disminuida; actualmente se define una cepa como VISA (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*) cuando la CMI de vancomicina frente a esta cepa, determinada por el método de microdilución en caldo es de 4-8 mg/L según los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), así mismo, se considera que una cepa es resistente a vancomicina o VRSA si la CMI de vancomicina determinada por microdilución en caldo es ≥ 16 mg/L. Se puede definir a una cepa de *S. aureus* como hetero resistente (hVISA o heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*), cuando la CMI de vancomicina, determinada por microdilución, está en el rango sensible (CMI ≤ 2 mg/L) (32).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: AISLAMIENTO BACTERIANO

En un laboratorio de microbiología diariamente son analizadas gran variedad y cantidad de muestras recolectadas de los pacientes a solicitud de un médico tratante para confirmar un diagnóstico presuntivo, tomar una decisión u orientar el esquema terapéutico más adecuado según el caso, para hacer esto posible, el laboratorio debe preservar y someter dicha muestra a una serie de procesos. Inicialmente, se realiza un diagnóstico microbiológico directo, es decir, se visualiza en el microscopio al fresco parte de la muestra, se realiza tinción de Gram de la misma y se clasifica según su reacción, morfología y agrupación. En este primer acercamiento tanto la información clínica del paciente, el tipo de muestra y las observaciones dentro del laboratorio ayudarán a determinar el medio de cultivo y una terapia empírica antimicrobiana; El cultivo debido a su asequibilidad y la posible identificación del microorganismo y perfil de sensibilidad y resistencia a partir de este, sigue considerándose como el método diagnóstico de elección. Sin embargo, cuenta con limitaciones como el tiempo requerido para observar el crecimiento del microorganismo y las condiciones óptimas que deben garantizarse para que este sea exitoso, factores que varían dependiendo del tipo de agente causal y de la técnica con la que se realice (33, 34).

Después de que se haya recuperado el microorganismo del cultivo, se procede a la identificación fenotípica del mismo mediante la descripción de las características macroscópicas, como su morfología, reacción en el agar, agrupación, afinidad tintorial y también pruebas bioquímicas y metabólicas que se realizan dependiendo del género y especie de la bacteria que se sospecha y la viabilidad de cada prueba para llevarlo a cabo, estas pruebas permiten la diferenciación en cortos periodos de tiempo como las pruebas de catalasa y oxidasa de manera inmediata o en periodos muy extensos como la utilización de citratos o malonato, descarboxilasas, hidrólisis de gelatina, óxido-fermentación, reducción de nitratos y Agar hierro de Kligler, entre otras, que requieren periodos entre 18 a 48 horas. Otras pruebas determinan la resistencia del microorganismo a ciertas sustancias como optoquina, bacitracina, solubilidad en bilis y crecimiento en caldo hipersalino (33, 34).

ANTIBIOGRAMA Y MÉTODOS DE PRUEBAS DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA BACTERIANA

El antibiograma mide la sensibilidad de una bacteria frente a diferentes antimicrobianos in vitro y a partir de estos resultados predice la eficacia in vivo. Con un antibiograma se pueden obtener resultados cualitativos que indican si la bacteria es sensible o resistente a un antibiótico, o cuantitativos que determinan la concentración mínima (CMI) de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano (en $\mu\text{g}/\text{ml}$ o en mg/l). La interpretación de los resultados del antibiograma (sensible, intermedio o resistente) se realiza en función de los valores establecidos por diferentes

comités, como el Clinical and Laboratory Standards Institute en Estados Unidos, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing en Europa y la Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Estos comités determinan y establecen puntos de corte basados en propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y de eficacia clínica, para definir la sensibilidad (éxito terapéutico) o resistencia de las diferentes especies bacterianas a cada antimicrobiano (35).

Hay diversos métodos para determinar la sensibilidad antimicrobiana, uno de estos es el Método de Microdilución en Caldo, donde de una manera cuantitativa es posible determinar la CMI por medio de dos diluciones continuas del antimicrobiano, por su parte, el método de Difusión en Disco utilizado principalmente para agentes de crecimiento rápido y/o exigente establece la presencia de un halo de inhibición alrededor del sensidisco del antimicrobiano, esta zona de inhibición es medida en milímetros (mm) y se asocia a su vez a la CMI del antimicrobiano y microorganismo evaluado. Otros métodos, como el de Agar Dilución, empleado para el crecimiento y evaluación de sensibilidad a antimicrobianos en Bacilos Gram Negativos No Fermentadores (BGNNF) o de difícil evaluación implementa dentro de la placa de agar una concentración diferente de antimicrobiano, para posteriormente, realizar el inóculo del microorganismo a una concentración de 10 a la cuatro Unidades Formadoras de Colonias (UFC). Por último, el método E test siendo similar al método de Difusión de Disco, realiza una medición cuantitativa llevada a cabo mediante una tirilla con un contenido exponencial y continuo de antimicrobiano y su respectiva escala interpretativa de la concentración correspondiente, por ende, su lectura se realiza observando el punto donde la elipse de crecimiento es interceptada con la tirilla de interpretación (36, 37).

El estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas tiene interés individual y epidemiológico, la realización del antibiograma proporciona los patrones de resistencias locales y regionales que deben actualizarse periódicamente, ya que éstos pueden cambiar sustancialmente en cortos períodos (35).

POLÍTICAS DE ANTIBIOTICOTERAPIA

La RA es capaz de afectar a cualquier individuo sin importar su edad, género o condición social, incluso implica diferentes ámbitos al de la salud, como al industrial, la veterinaria y hasta la agricultura, lo que demuestra que se ha convertido en una de las problemáticas de salud pública más críticas a nivel mundial, ya que, al perder su efectividad los antibióticos se vuelven incapaces de tratar y controlar las infecciones (38). Diariamente se originan nuevos mecanismos de resistencia, otro punto que contribuye a la ineficacia de los antibióticos para erradicar enfermedades infecciosas comunes, y si los antibióticos han contribuido al avance de la práctica médica, la RA amenaza constantemente con interponerse con este desarrollo e incluso podría ponerlo en retroceso (23).

En respuesta a esta amenaza creciente, diferentes organizaciones a nivel mundial están implementando políticas, por ejemplo la OMS lanzó el plan de acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos (GLASS por sus siglas en inglés), que trata de un consenso mundial sobre la magnitud del problema que acarrea para la salud humana la resistencia antibiótica, ya que un pilar fundamental para reforzar los conocimientos sobre la resistencia y aportar datos para apoyar las estrategias locales, nacionales y globales es la VIGILANCIA E INVESTIGACIÓN, aunque ya existen programas de vigilancia todavía faltan por controlar muchas bacterias que son comúnmente

patógenas. Con el GLASS se hace posible hacer análisis e intercambio de datos entre diferentes naciones sobre la resistencia a los antimicrobianos (3).

El plan de acción mundial señala cinco objetivos que son generar conciencia y comprensión respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de comunicación, educación y formación efectiva; fortalecer los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación; disminuir la incidencia de las infecciones con medidas de saneamiento, higiene y prevención; usar óptimamente los medicamentos antimicrobianos tanto en humanos como en animales y preparar argumentos económicos favorables para invertir en estrategias sostenibles que tengan en cuenta las necesidades de todos los países, y disponer más dinero en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas, etc (39).

El CDC se dedica a la infraestructura estadounidense para detectar, responder y contener patógenos resistentes mediante laboratorios con capacidad de diagnósticos certeros además de capacitar a los departamentos de salud en responder rápidamente a resistencias emergentes; además insta a evitar las infecciones resistentes mediante vigilancia y el uso mejorado de los antibióticos; también se apoyan nuevas estrategias, medicamentos y diagnósticos. El CDC además de proponer todas estas políticas, también colabora en las acciones globales para combatir la resistencia antibiótica no sólo en Estados Unidos sino en muchos más países (22).

No hay muchas diferencias entre Colombia y la situación a nivel mundial, ya que aquí también se han visto afectados en gran manera otros sectores externos a la salud, como lo es el agropecuario; por todo esto se han venido realizando políticas de salud para abordar esta problemática, por ejemplo, desde 1987 hay vigilancia para la resistencia de *N. gonorrhoeae*, y de ahí en adelante se vienen vigilando otras bacterias como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *L. Monocytogenes*, *Enterobacterias*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* y *C. auris* más recientemente (20).

Las estrategias del plan nacional colombiano están basadas en el plan de acción mundial, el plan nacional las señala como la comunicación, educación para concientizar sobre la resistencia a los antimicrobianos; vigilancia e investigación para fortalecer los conocimientos sobre la resistencia a los antimicrobianos; saneamiento, higiene y prevención de las infecciones; correcto uso de los antimicrobianos tanto en humanos, animales y control fitosanitario y formular argumentos económicos para invertir en medicamentos, diagnóstico, vacunas y otros (20).

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

A nivel internacional se encontraron estudios como el de Ganesh, Shrestha, Bhattachan y Rai en 2019 quienes realizaron una investigación con el objetivo de determinar la etiología de la infección del tracto urinario junto con su resistencia a los antimicrobianos; hicieron un estudio transversal entre junio de 2015 y enero de 2016 en el Siddhi Memorial Hospital, Bhaktapur, Nepal. Analizaron muestras de orina de 1599 niños menores de catorce años, se cultivaron en agar deficiente en electrolitos de cistina, lactosa y en agar sangre mediante una técnica semicuantitativa, se evaluó la susceptibilidad contra amikacina (30 µg), ampicilina (10 µg), cefalexina (30 µg), cefixime (10 µg), cefpodoxima (30 µg), cotrimoxazol (1.25 / 23.75 µg), nitrofurantoína (300 µg) y ofloxacina (5 µg), utilizando la técnica de difusión de disco Kirby Bauer en agar Mueller-Hinton. Los resultados fueron

interpretados utilizando las directrices del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) 2015. Obteniendo como resultado: 197 (12.3%) muestras positivas para cultivo. Se aislaron siete especies diferentes de bacterias Gram negativas. Entre ellos, predominaba *E. coli*, 114 (57.8%) seguido de *Klebsiella* spp., 62 (31.4%). Las demás especies halladas fueron *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *C. freundii*, *Pseudomonas* spp., *S. aureus* y *Enterococcus* spp, con un 8.6%, 4.5%, 2%, 1.5%, 1%, 1% y 0.5%, respectivamente. En cuanto al perfil de resistencia encontraron que la *E. coli* fue resistente a amikacina 13%, ampicilina 71.9%, cefalexina 59.8%, cefixima 60.5%, cefpodoxima 60.5%, cefotaxima 42.1%, cotrimoxazol 50%, nitrofurantoína 4.4%, ofloxacina 46.5%; los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron resistentes a la ampicilina 77.8%, amikacina 8.9%, cefalexina 57.8%, cefixima 51.1%, cefpodoxima 53.3%, cefotaxima 42.2%, cotrimoxazol 48.9%, nitrofurantoína 22.2%, y ofloxacina 15.6%. Los porcentajes de resistencia para *K. oxytoca* fueron más altos, con amikacina 23.5%, ampicilina 82.4%, cefalexina 94.1%, cefixima 76.5%, cefpodoxima 82.4%, cefotaxima 64.7%, cotrimoxazol 53%, nitrofurantoína 23.5% y ofloxacina 23%. También observaron que el 63% de las *E. coli*, el 57.8% de las *K. pneumoniae* y 64.7% de las *K. oxytoca* eran MDR. Con lo cual se concluyó que los hallazgos describen una alta resistencia antimicrobiana entre los uropatógenos comunes en el entorno terciario, además la *E. coli* y *Klebsiella* spp. fueron la causa predominante de infección pediátrica del tracto urinario. (5).

En este mismo orden de ideas Demir y Kazanasmaz en julio de 2019 publicaron un estudio que tenía como fin identificar los uropatógenos aislados en la infección del tracto urinario de pacientes de la comunidad y hospitalizados, para determinar la resistencia antibiótica regional y las preferencias antibióticas en el tratamiento empírico de esa región. Este se realizó como una investigación retrospectiva que incluyó 852 resultados de cultivos urinarios de pacientes pediátricos entre cero y dieciocho años, desde mayo de 2015 hasta mayo de 2017 en la universidad de Harran, Sanliurfa, Turquía. Las muestras fueron cultivadas en eosina azul de metileno y agar sangre, la identificación se realizó con los métodos convencionales estándar en urocultivos, se incubaron durante 18-24 horas a 37 °C, la susceptibilidad antibiótica se evaluó contra amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, imipenem, meropenem, cefazolina, cefoxitina, cefuroxima, ceftazidima, cefixima, ceftriaxon, cefotaxima, cefoperazona-sulbactam (CFP-SUL), cefepima, aztreonam, nitrofurantoína, ampicilina, Amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLA), piperacilina, piperacilina / tazobactam (TZP), ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) y colistina, se llevó a cabo con difusión de disco. Se obtuvieron 370 (43.9%) muestras de pacientes niños y 472 (56.1%) muestras de niñas. Se halló que la infección del tracto urinario es más frecuente en hombres menores de un año y más común en mujeres mayores de esta edad. La distribución de los microorganismos aislados en los urocultivos, fue *E. coli* 496 (58.9%), *Klebsiella* 151 (17.9%), *Proteus* 133 (15.8%), *Pseudomonas* 25 (3%) y otras bacterias en menor proporción. También se reportaron microorganismos con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en 244 (28.9%) de los pacientes, la *E. coli* fue BLEE positiva en mayor frecuencia 173 (70.9%), seguida de *Klebsiella* 44 (18.0%), *Proteus* 25 (10.2%), *Acinetobacter baumannii* 1 (0.4%) y *Morganella morganii* 1 (0.4%). Las tasas de resistencia más bajas para todos los microorganismos se determinaron para amikacina (6.2%), imipenem (8.6%) y meropenem (8.8%); mientras que la tasa de resistencia más alta se determinó para ampicilina (88.1%), cefixima (74.2%) y cefuroxima (73.7%). De acuerdo con lo anterior el estudio concluyó que el germen más frecuente continúa siendo la *E. coli*, también observaron que la resistencia a antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento empírico como ampicilina, ampicilina-sulbactam y amoxicilina- clavulanato ha aumentado (6).

Otros estudios encontrados como el de Hongchao Jiang y colaboradores publicado en 2017 tenía como objetivo investigar el perfil etiológico y los patrones de resistencia de los antimicrobianos en los aislamientos bacterianos que causan meningitis en niños en la provincia de Yunnan, China, del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015. Durante este periodo de tiempo se confirmaron 179 casos de meningitis aguda por medio de aislamiento bacteriano por cultivo de líquido cefalorraquídeo y las pruebas de susceptibilidad antibiótica se hicieron por el método de difusión de disco Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton, interpretado de acuerdo con las directrices del CLSI. En el estudio se incluyó a 120 hombres (67.1%) y 59 mujeres (32.9%) con edades comprendidas entre 3 días de vida y 12 años. Los resultados hallados en el estudio respecto a la etiología fueron: 50.8% patógenos Gram positivos, entre ellos *Streptococcus pneumoniae* 17.8%, *Staphylococcus epidermidis* 10%, *Streptococcus del grupo B* 7.2%, *Staphylococcus haemolyticus* 4.4%, entre otras bacterias; las Gram negativas se presentaron en un 49.2%, en primer lugar *E. coli* 28.5%, seguido de *Haemophilus influenzae tipo b* 9.5%, *salmonella typhimurium* 3.9% y otras en menor porcentaje. Respecto a la susceptibilidad antibiótica el *Streptococcus pneumoniae* es sensible a penicilina G, ceftriaxona y meropenem en un 68.8%, 81% y 75 % respectivamente, a la eritromicina, clindamicina y tetraciclina eran totalmente resistentes, además la gentamicina, la ofloxacina, el linezolid y la vancomicina se identificaron como los antibióticos más efectivos, pues su susceptibilidad fue del 100%. En cuanto al *Staphylococcus epidermidis* las tasas de susceptibilidad a la, eritromicina, cloranfenicol y tetraciclina fueron 5.6%, 83.3% y 33.3% respectivamente, se encontró resistencia del 100% a penicilina G y ampicilina; la vancomicina, el linezolid y la rifampicina se identificaron como los antibióticos más efectivos. El *Streptococcus del grupo B* presentó susceptibilidad a la penicilina G, la eritromicina, el cloranfenicol y la ceftriaxona del 100.0%, 7.7%, 84.6% y 100% respectivamente. En bacterias Gram negativas como la *E. coli*, la susceptibilidad antibiótica fue alta para carbapenémicos del 100% y piperacilina-tazobactam del 86.%, con resistencia a la ampicilina en un 96%, ampicilina-sulbactam en un 70.6%, ciprofloxacina en un 37.3%, gentamicina en un 41.2% y a cefalosporinas como cefuroxime, cefepime, ceftriaxona, cefoxitin en un 56.9%, 33%, 56.9% y 21.6 % respectivamente. El *Haemophilus influenzae tipo b* fue susceptible a cefuroxima, ceftriaxona, cefepime, carbapenémicos, gentamicina y ciprofloxacina en un 82.4%, 82.4%, 94.1%, 100%, 88% y 94.1% respectivamente, la resistencia fue del 100% para ampicilina y 76.5% para amikacina (8).

Respecto a estudios realizados en América Latina; Taborda R. y colaboradores con su investigación prospectiva longitudinal caracterizaron la *E. coli enteroagregativa* en pacientes pediátricos con enfermedad diarreica en la Amazonía brasilera en 1625 muestras fecales de niños menores de seis años diagnosticados con gastroenteritis aguda, entre el período de 2010 al 2012, con el objetivo de identificar genes que promovieron su virulencia, biopelículas y resistencia a los antibióticos mediante PCR, pruebas de adherencia HEp-2 y espectrofotometría. Se seleccionaron 591 muestras, de estas el 27.4% presentó *E. coli*, la más frecuente fue la enteroagregativa (52.4%), se realizaron 85 aislamientos de esta cepa y fueron probadas contra diez antibióticos diferentes, se encontró que el 70.6% eran resistentes a ampicilina, 60% a sulfametoxazol, 44,7% a tetraciclina y 22.3% a cefotaxima (9).

Por otro lado, Bartoloni A. y colaboradores realizaron una encuesta en 2011 en tres zonas del Chaco boliviano, donde participaron niños de los hogares de estas zonas desde los 6-72 meses de edad, con el objetivo de informar sobre el aumento de la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro, además de describir la epidemiología molecular de las BLEE tipo CTX-M en una zona pobre de América latina. Se obtuvieron hisopados rectales de los 482

participantes, la detección de la bacteria se realizó mediante un método de recubrimiento directo, además se caracterizaron con PCR y pruebas de susceptibilidad. El estudio confirmó las altas tasas de resistencia a los antibióticos antiguos como ampicilina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol y cloranfenicol, sumado a esto demostró una preocupante elevación de la resistencia a las quinolonas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de espectro extendido. Encontraron aislamientos con resistencia adquirida al ácido nalidíxico (76%), a la ciprofloxacina (44%) y cefalosporinas de amplio espectro (12.4%). Además, de 60 niños con aislamientos confirmados de pobre sensibilidad a estas cefalosporinas, se identificó que 97% fueron colonizados por *E. coli* productora de CTX-M (10).

El Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II), analizó la resistencia a antibióticos no betalactámicos, como la eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina en 8993 cepas de *S. pneumoniae*, aisladas en menores de 6 años con infecciones invasoras en 10 países de América Latina y el Caribe (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, México, Paraguay, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) entre los años 2000 y 2005. Según el diagnóstico de los casos las muestras se clasificaron en neumonía, meningitis, sepsis o bacteriemia y otras enfermedades invasoras, con un 36.4%, 35.7%, 24% y 3.9%, respectivamente.

La sensibilidad se determinó con eritromicina (15 µg), cloranfenicol (30 µg), SXT (1,25/23,7 µg) y vancomicina (30 µg) mediante el método de difusión de disco Kirby Bauer y por concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de microdilución en caldo, dilución en agar o E-test; todas las pruebas se realizaron de acuerdo a la metodología estandarizada del SIREVA II y las recomendaciones o interpretaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y se tomó como control la cepa *S. pneumoniae* ATCC 49619. Como resultados se encontró, que: para SXT de 8401 aislamientos (93.4% del total), 4738 eran resistentes (56.4%), teniendo una resistencia intermedia 930 (11.1%) y una alta resistencia 3 808 (45.3%); La resistencia a la eritromicina se observó en 1 319 (15.4%) de 8 544 aislamientos estudiados para este antibiótico (95.0% del total), 108 (1.2%) con resistencia intermedia y 1211 (14.2%) con alta resistencia; la resistencia al cloranfenicol se determinó en 8544 aislamientos, de estos 393 (4.6%) presentaron alta resistencia. Según el diagnóstico de la fuente, la resistencia fue mayor para SXT en los casos de neumonía, para la eritromicina en los casos de sepsis y otras enfermedades invasoras y para el cloranfenicol no se obtuvieron diferencias significativas. Según los serotipos, al comparar la resistencia de cada uno con el promedio de resistencia a los antibióticos, se observó que para el SXT la resistencia fue mayor en los serotipos 5, 6B, 9V, 14, 19F y 23F, para la eritromicina en los serotipos 6B, 14 y 19F y al cloranfenicol en los serotipos 6B y 23F (11).

En Lima, Perú, Theresa J. Ochoa y colaboradores realizaron durante el periodo de 2006 -2008 un estudio de vigilancia pasiva multicéntrico de enfermedad neumocócica invasiva (DPI) en 11 hospitales públicos y 5 clínicas privadas de Lima. Los cultivos fueron obtenidos por juicio clínico de los médicos o protocolo hospitalario y se definieron los casos de enfermedad neumocócica invasiva como un aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* de un sitio estéril, tales como: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, líquido articular o líquido peritoneal en todos los pacientes admitidos en los hospitales participantes con una edad inferior de 16 años; La identificación se llevó a cabo mediante métodos convencionales de identificación de morfología, alfa hemólisis, tinción de Gram, prueba de solubilidad de la bilis y susceptibilidad a optoquinas. La susceptibilidad a antimicrobianos se determinó para ceftriaxona, cloranfenicol, eritromicina, penicilina y trimetoprim/ sulfametoxazol (TMP/SMX) por concentración mínima inhibitoria (MIC) usando Etest

y evaluada de acuerdo con los estándares de desempeño de la Clínica y el Instituto de Normas de Laboratorio (CLSI/NCCLS) del 2008, estableciendo los puntos de corte para los aislamientos no meníngeos de penicilina parenteral MIC (mcg/mL) como ≤ 2 susceptibles, 4 intermedios y ≥ 8 resistente y los aislamientos meníngeos con ≤ 0.06 susceptible y ≥ 0.12 resistente, por último el serotipado fue realizado en un laboratorio de referencia (Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel) por medio de la reacción de Quellung. Todas las cepas con resistencia alta o intermedia se consideraron no susceptibles. Entre el periodo estudiado se presentaron 101 casos de enfermedad neumocócica invasiva en un total de 97 pacientes, las edades de los pacientes oscilaron entre 1 mes y 15.8 años y una mediana de 1.2 años, más de 1/3 de los pacientes tenían antecedentes médicos, de hospitalización y terapia con antibióticos en los últimos 3 meses, se encontraron altas tasas de resistencia para TMP/ SMX, eritromicina, penicilina de 76.2%, 24.8% y 22.8%, respectivamente; En los aislamientos meníngeos se presentó mayor resistencia que en los no meníngeos tanto para penicilina (46,2% vs. 8,1%, $P < 0.00$) y ceftriaxona (23.1% vs. 4.8%, $P < 0.01$), en los niños mayores de 2 años fueron más altas las tasas de resistencia con significancia estadística para eritromicina (40.6% vs. 17.4%, $P < 0,05$) y penicilina (34.4% vs. 17.4%, $P = 0,05$) y sin significancia para ceftriaxona (15.6% vs. 10.1%), cloranfenicol (12.5% vs. 11.6 %) y TMP/ SMX (65.6% vs. 81.2%), por último, el 16,8% de las cepas presentó una alta resistencia a \geq tres antibióticos y los serotipos más comunes fueron 14, 6B, 19F, 23F y 5, que representaron el 69.7% de todas las cepas y el 87.0% de las cepas no susceptibles a la penicilina (12).

De Oliveira AM y colaboradores en el 2008 realizaron un estudio prospectivo para evaluar las tasas de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina G, ceftriaxona y vancomicina en pacientes con meningitis, informar los serotipos detectados y encaminar una terapia empírica de acuerdo a sus hallazgos. Se analizaron 3545 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda, en 436 muestras se aislaron agentes causales, y de estas, en 100 muestras el *Streptococcus pneumoniae* mediante las pruebas bioquímicas del manual de la Sociedad Americana de Microbiología, y la sensibilidad a los fármacos se determinó con tiras de prueba E. De las 100 muestras se encontró un 15% de resistencia a la penicilina, 1% a las cefalosporinas y 0% a la vancomicina (13).

Acosta KS. y colaboradores realizaron un estudio descriptivo retrospectivo para determinar el perfil microbiológico y la resistencia antibiótica de los uropatógenos extrahospitalarios en pacientes pediátricos en dos unidades de servicios de Bogotá, Colombia durante el 2016, se utilizaron 138 historias clínicas en donde se aislaron patógenos como *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* y *Escherichia coli*, esta última fue la bacteria predominante en ambas unidades con un promedio de 77,4%. Respecto a los mecanismos de resistencia, una unidad de servicios mostró 100% de resistencia a BLEE y la otra unidad tuvo 53% de resistencia a BLEA y 47% a BLEE. El microorganismo BLEE predominante fue *Escherichia coli*, y los BLEA fueron *Escherichia coli* (37,5%), *Citrobacter spp* (25%), *Enterobacter spp*, *Kluyvera ascorbata* y *Proteus mirabilis*. En cuanto a la multirresistencia bacteriana fue similar en ambas unidades, en promedio hubo 30% de multirresistencia y el patógeno causal fue *Escherichia coli* (14).

En Colombia, E. Castañeda y colaboradores establecieron la distribución de los tipos de *S. pneumoniae* y determinaron la susceptibilidad a la penicilina y otros agentes antimicrobianos en Bogotá, Medellín y Cali; Se conformaron 10 centros de estudio, la mayoría hospitales universitarios y se incentivó a la toma de hemocultivo en todos los pacientes con sospecha de infección bacteriana

invasiva. Se incluyó a todas las enfermedades invasivas causadas por *S. pneumoniae* (recuperadas de sangre, LCR o cualquier otro sitio estéril) en niños menores de 5 años y se excluyeron a los pacientes con estridor, crup laríngeo o una duración de la enfermedad de más de 15 días. Un paciente que haya presentado dos episodios de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* y los aislamientos fueron obtenidos con 30 días de diferencia o más se consideró como dos casos aislados; Por medio de un formulario estandarizado se llevó a cabo la recolección de datos epidemiológicos y clínicos; Todos los aislamientos fueron conservados a -70 °C y se confirmaron como *S. pneumoniae* por métodos estándar, la tipificación se realizó con la prueba de Quellung con un sistema de 12 agrupaciones, tipo y sueros del grupo del Statens Serum Institut Copenhagen, Dinamarca. El protocolo para las pruebas de susceptibilidad consistió en someter a todos los aislamientos a una prueba de susceptibilidad a la penicilina mediante discos de oxacilina con 1 pug, a los identificados con susceptibilidad disminuida a la penicilina (DSP) se les procedió a realizar pruebas para detectar CMI: penicilina G, ceftriaxona y trimetoprima / sulfametoxazol (TMP-SMX) se determinaron mediante el método de microdilución en caldo, cloranfenicol y eritromicina se midieron mediante el E- test y para vancomicina se utilizó el método de Kirby-Bauer. Todos los resultados e interpretaciones se realizaron de acuerdo con las pautas del Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) y se definió multirresistencia cuando se presentaba en tres o más antimicrobianos. El 10% de los aislamientos fueron enviados al Centro Nacional de Estreptococos en Alberta, Canadá, para la evaluación de calidad. Se obtuvo como resultados, una edad media de 20 meses donde el 73,5% tenían menos de 2 años, en el 99,4% de los casos se realizó un diagnóstico clínico de los cuales 41,3% fue de neumonía, 41% meningitis, 11,2% sepsis, 2,5% artritis, 1,9% peritonitis y otra patología en 2,2%, cuatro pacientes experimentaron dos episodios de enfermedad neumocócica invasiva y uno tuvo dos episodios diferentes. Los aislamientos obtenidos fueron de sangre, LCR, sangre y LCR, derrame pleural, líquido sinovial y otra fuente en un 46,9%, 31,5%, 8,3%, 7,4%, 1,5% y 2,5%, respectivamente. De los 34 tipos capsulares invasivos de *S. pneumoniae* encontrados, un 60% correspondían a los tipos 14, 5, 23F, 1 y 6B; Por otra parte, la prueba de sensibilidad con oxacilina determinó que 39 (12%) presentaban DSP, las CMI a su vez, evidenciaron que 29 (8,9%) de los aislamientos tenían susceptibilidad intermedia y 10 (3,1%) eran resistentes a concentraciones entre 1-4 pg/MI), de los aislamientos con DSP el 77% presentaban resistencia a otro agente antimicrobiano, 74,3% a TMP – SMX, 48,7% a cloranfenicol, 33,3% a eritromicina y 23% a ceftriaxona. Finalmente, en 23 (59%) de los aislamientos se evidenció multirresistencia y en ninguno de los aislamientos se observó resistencia a la vancomicina (15).

Por otra parte, P. Vásquez y colaboradores, determinaron la incidencia de hemocultivos positivos y realizaron una caracterización microbiológica de los mismos en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) del Hospital de San José, Bogotá – Colombia entre 2012 y 2017. Se incluyeron múltiples gérmenes de diferentes hemocultivos de un mismo paciente si estos correspondían a episodios de bacteriemia distintos a su vez, se excluyeron los cultivos simultaneo y los determinados como contaminación, se obtuvieron variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas; Del total de pacientes ingresados al servicio en el periodo del estudio, a 241 (13,6%) se les realizó hemocultivos, de estos 80 (33,2%) fueron positivos, la mediana de la edad fue de 21, 5 meses (RIQ de 6 a 72 meses), el 63,7% de los casos eran del sexo masculino y estuvieron asociados a ventilación mecánica y catéter venoso central en un 57,5% y 45%, respectivamente. Al análisis microbiológico el 50% de los hemocultivos positivos se consideraron contaminados, los agentes aislados de los positivos no contaminados, fueron *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, en un 30%,

17,5%, 10%, 7,5%, 7,5%, 5%, 5%, respectivamente y en un 2,5% *Streptococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Neisseria sicca*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* y *Acinetobacter Baumannii*. Por otra parte, los principales aislados en los contaminados fueron *Staphylococcus epidermidis* con un 47,5%, *Staphylococcus hominis* 27,5% y *Staphylococcus aureus* con 10%; Para los *Staphylococcus aureus* se evidenció una resistencia de 42% para Oxacilina, 20% Clindamicina y 100% de sensibilidad a la Vancomicina, *Streptococcus sp* demostró una resistencia a penicilinas en 1 solo caso (de 5 casos que se presentaron), sin resistencia a Ceftriaxona o Vancomicina, el grupo de enterobacterias presentó una resistencia global de 82% a la Ampicilina, 50% a Ampicilina-Sulbactam, 50% a Cefepime, 40% a Ceftriaxona 25% a Piperacilina-Tazobactam, *Klebsiella pneumoniae* presentó diferente perfil a lo largo del estudio, en 2012 se observó multisensible, en el 2014 de 3 casos, 2 presentó resistencia BLEE y sensibilidad conservada a Quinolonas y Trimetoprim Sulfametoxazol, el 3 caso era resistente a inhibidores de Betalactamasas y a Cefalosporinas de primera generación, *Klebsiella oxytoca* para 2015-2016 mostró resistencia a Cefalosporinas de primera generación, conservando sensibilidad a Trimetoprim Sulfametoxazol, Quinolonas y Aminoglucósidos y por último, *Pseudomonas aeruginosa* presentó una resistencia a la Ciprofloxacina del 33%, Imipenem del 50%, Meropenem del 17% y sensibilidad conservada a colistina (40).

A nivel regional C. Rodríguez y colaboradores, analizaron el uso de antibióticos en antibiogramas de urocultivos realizados por un laboratorio clínico en la región centro-occidental de Colombia, durante abril de 2014 hasta junio de 2015. Todas las muestras se recolectaron mediante micción espontánea, se identificó el microorganismo aislado y la susceptibilidad o resistencia fue evaluada por el método de Kirby & Bauer e interpretada según los protocolos del Instituto Nacional de Salud (INS). Se llevaron a cabo un total de 1815 aislamientos más antibiograma de los cuales, el 85,9% pertenecían al género femenino, respecto al grupo etario los niños presentaron el menor número de casos y los adultos mayores el mayor, 9,9% y 45,1%, respectivamente. *Escherichia coli* fue el agente más prevalente en todos los grupos etarios, con una prevalencia global de 57,3%, seguida de *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp* y *Proteus spp* en un 15,2%, 14,7%, 4,1% y 3,6%, respectivamente. Respecto al perfil de resistencia y susceptibilidad, *Escherichia coli* presentó una resistencia para Ácido Nalidíxico, Ampicilina, Trimetoprim/ Sulfametoxazol, Ciprofloxacina y Cefalotina de un 70,4%, 67,5%, 54,1%, 53,8% y 49%, respectivamente, por otra parte, la sensibilidad fue más alta para Imipenem, Amikacina, Cefoxitina, Piperacilina- Tazobactam, Ceftazidima, Nitrofurantoína en un 93,4%, 90,2%, 90%, 89,5%, 88,3%, 83,9%, respectivamente; *Enterococcus faecalis* presentó una resistencia de 75% para Ácido Nalidíxico, 40% para Ceftriaxona, 32% para Trimetoprim/ Sulfametoxazol, 29,2% para Ciprofloxacina y un 25% para Ceftazidima y una sensibilidad para Ampicilina del 95%, Nitrofurantoína del 88,5%, Ampicilina/ Sulbactam del 88,2%, Cefoxitina del 85,7%, Cefalotina del 76,7% y Amikacina del 75%. Finalmente, *Enterobacter cloacae* tuvo una resistencia del 78,4% para Ampicilina, 64% para Cefalotina, 60,9% para Ácido Nalidíxico y 49,6% para Trimetoprim/ Sulfametoxazol y una sensibilidad para Imipenem del 93,1%, Piperacilina-Tazobactam de 86,7%, Amikacina de 81,7%, Gentamicina de 76,9% y Ceftazidima del 71,1% (41).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde 1940, con la introducción de los medicamentos antibióticos, se identificó la aparición de resistencia antibiótica (RA), desde entonces año tras año la llegada de nuevos antibióticos se fue haciendo mayor; y a la par los microorganismos fueron buscando diferentes formas de supervivencia y de evadir los mecanismos de destrucción de estos medicamentos; hasta llegar a un

punto en el que los patógenos se tornan cada día más resistentes pero a diferencia de antes ya no hay nuevos antibióticos, o al menos ya no hay antibióticos capaces de eliminar muchas bacterias multirresistentes (1). Este problema es un desafío que requiere de un enfoque global para detectar, prevenir y hacer frente a estas amenazas (2).

Datos recientes señalan la problemática a nivel mundial como consecuencia de la resistencia antibiótica; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y al informe presentado por el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS) para el año 2018, las bacterias resistentes más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella* spp. Además, se determinó que la resistencia a los antibióticos más usados para infecciones sanguíneas varía de un 0% a un 82%, la penicilina usada en el tratamiento de la neumonía presentó una resistencia entre el 0% y el 51% y la *E. coli* presentó una resistencia al ciprofloxacino entre 8 y 65% (3). Según el Centro de detección de enfermedades de EEUU (CDC), solamente en Estados Unidos se infectan con bacterias resistentes al menos dos millones de personas cada año, lo que deja un saldo de veintitrés mil muertes aproximadamente (1).

La resistencia a antibióticos es un problema muy importante en pediatría, ya que durante los primeros años de vida hay más infecciones y los niños están más expuestos a antibióticos versus la demás población (4). Esta situación es corroborada por estudios alrededor del mundo en población infantil; por ejemplo, en investigaciones realizadas en países asiáticos se han identificado en urocultivos resistencia de *E. coli* a ampicilina entre 71.9% - 88.1% y a cefixima entre 60.5% - 74.2%; con *Klebsiella pneumoniae* encontraron resistencia a la ampicilina entre 77.8% - 90% y a cefixima en 44% - 51.1% (5,6). En cultivos de secreciones respiratorias, sangre y otros fluidos se ha encontrado resistencia del *Streptococcus pneumoniae* a la clindamicina de 95.8%, a la eritromicina de 95.2%, a la tetraciclina de 93.6% y al trimetoprim/sulfametoxazol 66.7% (7); en líquido cefalorraquídeo (LCR) la resistencia de este microorganismo a penicilina G, eritromicina, cloranfenicol, ceftriaxona y tetraciclina fue de 32.2%, 100%, 12.5%, 18.3% y 100% respectivamente (8).

Estudios realizados en América Latina en muestras de heces e hisopados rectales de niños muestran resistencias de *E. coli* a la ampicilina en un 70.6%, al sulfametoxazol en un 60%, a la tetraciclina en un 44.7%, a la cefotaxima en un 22.4%, al ácido nalidíxico en un 76%, a la ciprofloxacina en un 44% y cefalosporinas de amplio espectro en un 12.4% (9,10). Por otro lado, en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en infecciones invasoras se encontró resistencia al sulfametoxazol entre un 56.4% y 72% y a la eritromicina entre un 15.4% y 24%, la resistencia fue más frecuente para el sulfametoxazol en neumonías y para la eritromicina en sepsis, los países más afectados fueron Brasil, México y Venezuela (11,12). En LCR el *S. pneumoniae* fue resistente a la penicilina entre el 26% y 30% (13).

En Colombia, se observó resistencia de algunos uropatógenos en pacientes pediátricos, los más frecuentemente hallados fueron *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Morganella morganii*, la bacteria más resistente fue *E. coli* presentando un 67% de resistencia a las aminopenicilinas (14). Con relación a la infecciones invasivas (neumonía, meningitis y sepsis) por *S. pneumoniae*, el 23% fue resistente a la cefotaxima, el 33.3% a la eritromicina, el 48.7% al cloranfenicol y el 74.3% a la trimetoprim/sulfametoxazol; también se detectó resistencia múltiple en el 59% de los aislamientos (15). En un estudio en una unidad de cuidados intensivos neonatales en muestras de sangre, orina

y catéteres, encontraron resistencia de bacterias Gram positivas a la penicilina G alrededor de un 95% y en Gram negativas de alrededor del 55% a la ampicilina/sulbactam y 70% a ceftriaxona (16).

En los últimos años, se han formulado políticas a nivel mundial con el fin de establecer estrategias para el control y prevención de esta problemática. En mayo del 2015, la 68ª Asamblea Mundial de la Salud acogió el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos para garantizar la prevención y el tratamiento adecuado y satisfactorio de las infecciones con medicamentos eficaces, seguros y garantizados, que se usen responsablemente y sean accesibles a cualquier persona que lo requiera, y creó el sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, el cual entre sus objetivos prioriza la investigación (17,18). Igualmente, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y los programas de Stewardship de antibióticos o de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) instan a desarrollar estrategias mundiales para combatir esta dificultad, implementando la prevención y control de las infecciones, optimizando el uso de antibióticos, rastreando la resistencia e incluso mejorando la capacidad de los laboratorios para reconocer las bacterias resistentes (2,19,21-23).

En Colombia, el plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos señala que es de vital importancia identificar la problemática actual de resistencia antimicrobiana ya que es frecuente encontrar infecciones hospitalarias por *K. Pneumoniae* y *P. aeruginosa*, ambas bacterias reconocidas por su marcado perfil de resistencia a los carbapenémicos por ejemplo; lo cual acarrea indudablemente un alza en la morbimortalidad, los costos y el riesgo de brotes (20).

Las cifras anteriores ponen de manifiesto la necesidad de identificar los perfiles de sensibilidad y resistencia antibiótica de los microorganismos aislados en cultivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y otros, realizados a la población pediátrica atendida en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, durante el segundo semestre del 2018 y el año 2019.

En este orden de ideas, las preguntas a resolver con el presente estudio son: ¿cuáles son las bacterias más frecuentemente aisladas en los cultivos?, y ¿cuál es su perfil de sensibilidad y resistencia en los diferentes cultivos realizados, de acuerdo a la edad y género de los pacientes? De esta forma se comprenderán los patrones actuales de resistencia bacteriana en la institución, lo cual puede contribuir de forma importante a aspectos como la selección de los medicamentos para una terapia empírica de acuerdo al perfil epidemiológico institucional, ya que para la iniciación de ésta se requieren estudios de sensibilidad esperada para los patógenos más frecuentes y aún más con la constante reducción de alternativas para el manejo de las diferentes infecciones presentes en la práctica médica; además de proporcionar los datos necesarios para el desarrollo de políticas y estrategias para combatir la resistencia antibiótica tal y como lo propone el CDC en su iniciativa de soluciones de resistencia a los antibióticos, realizando investigaciones a nivel local, generando información actualizada sobre el tema, además de constituir información de base para vigilancia epidemiológica.

4. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación sobre resistencia bacteriana permitirá aclarar los perfiles de sensibilidad y resistencia antibiótica en pacientes pediátricos de la E.S.E Hospital Departamental Universitario del

Quindío San Juan de Dios de Armenia. Ya que es importante conocer la epidemiología y susceptibilidad de las diversas bacterias que causan enfermedad y presentan alta resistencia en esta etapa, con el fin de orientar una terapia empírica y dirigida, para contribuir a las estrategias propuestas para la disminución de este fenómeno. Como se ha mencionado la magnitud y gravedad de esta problemática es constatada por el CDC, quien menciona que en Estados Unidos se infectan con bacterias resistentes al menos dos millones de personas cada año, lo que deja un saldo de veintitrés mil muertes aproximadamente (1). Además, se sabe que la RA es un problema muy importante en pediatría ya que durante los primeros años de vida hay más infecciones y los niños están más expuestos a antibióticos versus la demás población (4). Lo anteriormente expuesto es una razón suficiente para abogar por el uso racional de antimicrobianos en la actualidad, lo que atenuará la velocidad de incremento o aparición de nuevas resistencias. La necesidad de contener esta problemática se hace más imperiosa desde la falta de desarrollo de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica; aunque hay algunos antibióticos nuevos en fase de desarrollo, no serán la solución para combatir las formas más peligrosas de algunas bacterias resistentes, por lo que se habla hoy en día de una "crisis antibiótica" la que se considera como el preludio de una era "post antibiótica" (26). Además, la situación observada a nivel mundial, ha elevado las alertas por parte de la OMS, con el fin de realizar monitoreo constante a la problemática de la RA, por la grave amenaza que implica para la salud mundial (27).

Esta realidad hace trascendental conocer el perfil de resistencia local y control de la misma en los pacientes pediátricos, normalmente en resistencia antimicrobiana se tiene en cuenta más que todo a la población adulta, y poco se habla de estos, en los planes, estrategias y políticas de salud para mitigar y controlar la resistencia antimicrobiana.

También se ha considerado viable y factible la realización de esta investigación, por medio de análisis de los antibiogramas realizados por el laboratorio del hospital, lo cual requiere un mínimo de recursos necesarios para llevarlo a cabo. Aportará información actual y local de esta situación que es de importancia a nivel mundial, por lo tanto, se considera un proyecto pertinente para realizar.

5. METODOLOGÍA Y COMPONENTE ÉTICO Y BIOÉTICO

TIPO DE ESTUDIO: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal.

SUJETO DE ESTUDIO: Cultivos-antibiogramas de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y otros, realizados a la población pediátrica atendida en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, durante el 2018 y 2019.

UNIVERSO Y MUESTRA

Universo: Cultivos realizados en el servicio de pediatría - E.S.E. Hospital Universitario San Juan de Dios (HUSJD) de Armenia, Quindío durante el 2018 y 2019.

Unidad de análisis: Cultivos realizados en el servicio de pediatría.

Muestra: Por consenso se determinó realizar el estudio en toda la población.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Cultivos del área de pediatría del HUSJD de Armenia, Quindío durante el año 2018 y 2019 que cumplan con todas las variables de estudio.	Cultivos del área de pediatría del HUSJD de Armenia, Quindío durante el año 2018 y 2019 que no presentan 1 o más de las variables de estudio.

Para ser incluidos en el estudio, se debían tener todas las variables requeridas, a nivel demográfico: edad y sexo, a nivel microbiológico: origen de muestra, MO aislado, patrón de resistencia y reporte de sensibilidad antibiótica

Plan de recolección de la información:

La información se extrajo a partir de los antibiogramas realizados a la población pediátrica en el periodo establecido, por medio del acceso otorgado al Dr. Juan Pablo Calle, infectólogo-pediatra perteneciente a la E.S.E. HUSJD de Armenia, Quindío. Esta información se reunió en un formulario de recolección de datos realizado por las investigadoras, y posteriormente se plasmó en una base de datos en Microsoft Excel (Anexo 1 y 2), esta también fue construida y analizada por las investigadoras en el periodo 2020.

Para la construcción de la nueva base de datos se dividieron los pacientes según su grupo etario así: neonatos 0-≤1 mes, lactante menor >1-12 meses, lactante mayor 13- 24 meses, preescolar >2 años- ≤ 5 años, escolar > 5 años- ≤ 10 años y adolescente >10años- <18 años.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla 2. Variables:

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Razón	Cuantitativa	Días Meses Años
Sexo	Nominal	Cualitativa	Femenino/Masculino.
Microorganismo aislado	Nominal	Cualitativa	Nombre del microorganismo.
Amikacina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Amoxicilina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.

Amoxicilina/Ácido clavulánico	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ampicilina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ampicilina/Sulbactam	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Cefepime	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Cefoxitina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ceftazidime	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ceftriaxona	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Cloranfenicol	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ciprofloxacina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Clindamicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Daptomicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ertapenem	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Eritromicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Fosfomicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Gentamicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Imipenem	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Levofloxacina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Linezolid	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Meropenem	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Nitrofurantoína	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Oxacilina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Penicilina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.

Piperacilina Tazobactam	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Rifampicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
TMP/SMX	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Vancomicina	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Ceftaroline	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Aztronam	Ordinal	Cualitativa	Sensible/Sensibilidad intermedia/Resistente.
Patrón de resistencia	Nominal	Cualitativa	Gram positivo: Streptococcus sensible a ampicilina, Streptococcus resistente a ampicilina, Streptococcus resistente a cef de 3 gr, SAMS, SAMR, MLS, SAMS/MLS, SAMR/MLS, SAMS/probable MLS, SAMR/probable MLS, BORSA, hVISA, VISA o SARV, enterococo sensible a ampicilina, enterococo resistente a ampicilina, enterococo resistente a vancomicina. Gram negativo: Multisensible, BLEA, BLEE, AMPc, carbapenemasa.

Los datos obtenidos fueron confrontados con las normas y recomendaciones del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI) del año 2020, para determinar si el MO era sensible, resistente o intermedio para cada antibiótico.

Tabla 3. Concentraciones mínimas inhibitorias

S. AUREUS			
ATB	S	I	R
Penicilina	≤ 0.12	-	≥ 0.25
Oxacilina	≤ 2	-	≥ 4
Cefoxitina	≤ 4	-	≥ 8
Ceftaroline	≤ 1	-	≥ 8
Vancomicina	≤ 2	4--8	≥ 16

Teicoplan	≤8	16	≥32
Daptomicina	≤1	-	-
Gentamicina	≤4	8	≥16
Azitromicina	≤2	4	≥8
Claritromicina	≤2	4	≥8
Eritromicina	≤0.5	1--4	≥8
Tetraciclina	≤4	8	≥16
Doxiciclina	≤4	8	≥16
Ciprofloxacina	≤1	2	≥4
Levofloxacina	≤1	2	≥4
Moxifloxacina	≤0.5	1	≥2
Nitrofurantoina	≤32	64	≥128
Clindamicina	≤0.5	1--2	≥4
Tmp-smx	≤2/38	-	≥4/76
Cloranfenicol	≤8	16	≥32
Rifampicina	≤1	2	≥4
Linezolid	≤4	-	≥8

S. EPIDERMIDIS			
ATB	S	I	R
Penicilina	≤ 0.12	-	≥ 0.25
Oxacilina	≤0.25	-	≥0.5
Cefoxitina			
Vancomicina	≤4	8--16	≥32
Teicoplan	≤8	16	≥32
Daptomicina	≤1	-	-
Gentamicina	≤4	8	≥16
Azitromicina	≤2	4	≥8
Claritromicina	≤2	4	≥8
Eritromicina			
Tetraciclina	≤4	8	≥16
Doxiciclina	≤4	8	≥16
Ciprofloxacina	≤1	2	≥4
Levofloxacina	≤1	2	≥4
Moxifloxacina	≤0.5	1	≥2
Nitrofurantoina	≤32	64	≥128
Clindamicina	≤0.5	1--2	≥4

Tmp-smx	≤2/38	-	≥4/76
Cloranfenicol	≤8	16	≥32
Rifampicina	≤1	2	≥4
Linezolid	≤4	-	≥8

ENTEROBACTERIACEAE			
ATB	S	I	R
Amikacina	≤16	32	≥64
Amoxicilina clav	≤8/4	16//8	≥32/16
Ampicilina	≤8	16	≥32
Ampicilina sulbactam	≤8/4	16//8	≥32/16
Cefepime	≤2	-	≥16
Cefoxitin	≤8	16	≥32
Ceftazidime	≤4	8	≥16
Ceftriaxona	≤1	2	≥4
Cefuroxime parenteral	≤8	16	≥32
Cefuroxime oral	≤4	8--16	≥32
Cloranfenicol	≤8	16	≥32
Ciprofloxacina	≤0.25	0.5	≥1
Ertapenem	≤0.5	1	≥2
Fosfomicina	≤64	128	≥256
Gentamicina	≤4	8	≥16
Imipenem	≤1	2	≥4
Levofloxacina	≤0.5	1	≥2
Meropenem	≤1	2	≥4
Nitrofurantoina	≤32	64	≥128
Norfloxacina	≤4	8	≥16
Pipe/tazo	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4
Tetraciclina	≤4	8	≥16
Tmp/smx	≤2/38	-	≥4/76
Ceftaroline	≤0.5	1	≥2
Aztreonam	≤4	8	≥16
Cefazolina orina	≤16	-	≥32
Cefazolina otra	≤2	4	≥8
Cefazolina oral	≤16	-	≥32
Cefotaxime	≤1	2	≥4

PSEUDOMONA AERUGINOSA			
ATB	S	I	R
Pipe/tazo	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4
Cefepime	≤8	16	≥32
Ceftazidime	≤8	16	≥32
Aztreonam	≤8	16	≥32
Imipenem	≤2	4	≥8
Meropenem	≤2	4	≥8
Gentamicina	≤4	8	≥16
Amikacina	≤16	32	≥64
Ciprofloxacina	≤0.5	1	≥2
Levofloxacina	≤1	2	≥4

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA			
ATB	S	I	R
Cefatazidime	≤8	16	≥32
Levofloxacina	≤2	4	≥8
Tmp/smx	≤2/38	-	≥4/76
Cloranfenicol	≤8	16	≥32

ACINETOBACTER SSP			
ATB	S	I	R
Amikacina	≤16	32	≥64
Ampicilina sulbactam	≤8/4	16//8	≥32/16
Cefepime	≤8	16	≥32
Ceftazidime	≤8	16	≥32
Ceftriaxona	≤8	16-32	≥64
Ciprofloxacina	≤1	2	≥4
Gentamicina	≤4	8	≥16
Imipenem	≤2	4.4	≥8
Levofloxacina	≤2	4.4	≥8
Meropenem	≤2	4.4	≥8
Pipe/tazo	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4
Tetraciclina	≤4	8	≥16
Tmp/smx	≤2/38	-	≥4/76

PLAN DE ANÁLISIS

El análisis de los datos se hizo por medio de frecuencias absolutas simples (Fa) y frecuencias relativas simples (Fr). Los datos obtenidos fueron esquematizados mediante diagramas sectoriales, diagramas de barras y tablas en donde se identificaron: microorganismos más frecuentes según su sensibilidad antibiótica y perfil de resistencia, número de microorganismos aislados de acuerdo al tipo de muestra, edad pediátrica y sexo, microorganismos más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia, microorganismos más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia. Estos fueron discriminados por tipo de muestra en: urocultivos, hemocultivos, muestras de piel y tejido osteoarticular y otras muestras que incluye: LCR, otico, conjuntival, respiratorio, abdominal, coprocultivos, vaginal y uretral.

ASPECTOS BIOÉTICOS

Apoyadas por la cátedra de investigación epidemiológica estipulada en el programa de medicina y el grupo de investigación en salud pública de la Universidad del Quindío, y siendo asesoradas por la Doctora Ángela Liliana Londoño Franco y el Doctor Juan Pablo Calle Giraldo, este estudio se llevó a cabo con el fin de determinar el perfil microbiológico, de sensibilidad y resistencia antibiótica en los cultivos y antibiogramas realizados en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, ya que la RA es una emergencia latente que día a día aumenta, además, en consonancia con las políticas y estrategias mundiales y nacionales de contención de la RA, hay que realizar estudios a nivel local para identificar los patógenos más frecuentes y la resistencia que presentan, y así impactar positivamente en el uso que se le da a estos fármacos, dirigir las terapias empíricas y reducir las tasas de RA (3, 17, 20, 21).

A nivel local no se tienen estadísticas ni datos actualizados descritos en la literatura, por lo que este trabajo de investigación repercute en varios aspectos, principalmente para el personal de salud ya que al tener un estudio que divulga la situación microbiológica de la institución se tiene mayor contexto y argumentos a la hora de iniciar e indicar terapias antibióticas; también se ve beneficiada la institución hospitalaria en el estudio, al tener documentado un perfil microbiológico de sensibilidad y resistencia antibiótica, contribuyendo en la retroalimentación y mejoramiento de sus protocolos institucionales. Así mismo, todo lo anterior mencionado es de utilidad para los pacientes, actores principales de nuestro sistema de salud y quienes finalmente son los que se benefician con los resultados de esta investigación.

Los aspectos bioéticos implicados en éste trabajo están encaminados a la protección de la información registrada en los antibiogramas de la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, sin intervención o manipulación de los datos a analizados por parte del equipo investigador,

Esta investigación se llevó a cabo con una finalidad estrictamente científica, epidemiológica y académica, aportando datos institucionales y locales, al conocimiento de la RA en este medio y al beneficio de la población pediátrica implicada, lo cual se rige bajo las normas vigentes.

La resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del ministerio de salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud establece que este estudio se clasifica como *investigación sin riesgo* según el artículo 11, debido a que no se realizó

ningún tipo de intervención o modificación en los datos de los individuos que participaron en el estudio (42).

La información que se utilizó en el estudio está bajo custodia de la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia, en forma de antibiogramas de los pacientes pediátricos a los que se les realizó cultivos, durante el segundo semestre del 2018 y el año 2019.

Es prioridad para el equipo investigador el respeto y el adecuado manejo y protección de los datos contenidos en estos antibiogramas, por esto sólo han sido conocidos por los realizadores del estudio.

Los antibiogramas fueron usados según la legislación colombiana teniendo en cuenta la Ley Estatutaria 1581 DE 2012 (Habeas Data) Diario Oficial No. 48.587 de 18 de octubre de 2012: la cual en su ARTÍCULO 10 establece los CASOS EN QUE NO ES NECESARIA LA AUTORIZACIÓN del titular como en los que el tratamiento de información es usado para fines históricos, estadísticos o científicos, entre otros. Esta resolución sustenta el acceso a los antibiogramas, respetando la confidencialidad y dignidad de los pacientes titulares de la información obtenida (43).

Esta investigación se hizo por medio de la asignatura **investigación epidemiológica**, la cual hace parte del pensum del programa de medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud y el grupo de investigación en **salud pública** perteneciente a la Universidad del Quindío, institución de carácter público acreditada de alta calidad, esto garantiza una conducta científica e investigativa adecuada, el buen uso de la información requerida y que los resultados obtenidos son en pro del conocimiento y crecimiento científico.

Para contar con el acceso a los antibiogramas se realizó un consentimiento informado institucional a la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia (ver Anexo 3) y la solicitud de realización de investigación (Ver Anexo 4), los cuales fueron aprobados satisfactoriamente.

Los resultados de esta investigación serán expuestos a la comunidad científica mediante la publicación de los hallazgos obtenidos, así como en eventos científicos, congresos y charlas concernientes al tema, de esta forma se aporta conocimiento y se abren las puertas para otras investigaciones relacionadas.

ACTA DE COMPROMISO

Como investigadores del proyecto “Perfil de sensibilidad y resistencia bacteriana en cultivos realizados en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, edad pediátrica” nos comprometemos a cumplir con los aspectos éticos y bioéticos mencionados anteriormente.

Firmas:

Sara Sofía Cordero López

Nathalia Marulanda Orozco

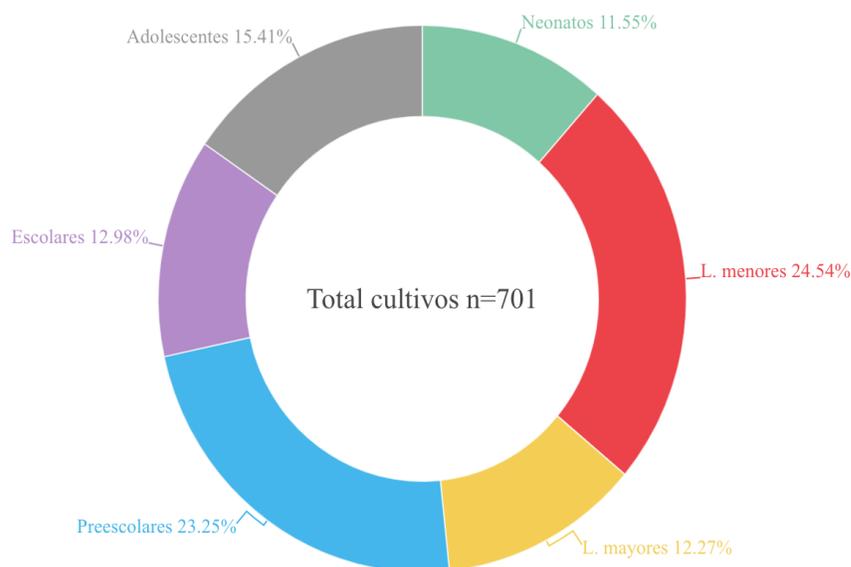
6. ESTRATEGIAS DE DIVULGACIÓN

- Publicación del artículo en revista universitaria, regional o nacional.
- Ponencias y presentaciones tipo póster en simposios y congresos académicos nacionales.
- Presentación de los resultados obtenidos en el estudio al HUSJD y realización de un póster educativo para el piso de pediatría.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 702 muestras de pacientes pediátricos tomadas entre los años 2018 y 2019 en la E.S.E Hospital Universitario San Juan de Dios de ciudad de Armenia, Quindío; se excluyó un cultivo por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos, quedando un total de 701 muestras. El 57% de los aislamientos pertenecían al sexo femenino y el 43% al masculino, el mayor número de muestras se realizó en los lactantes menores con una frecuencia de 172 pacientes (24,6%), seguidos de preescolares y adolescentes (Gráfica 1).

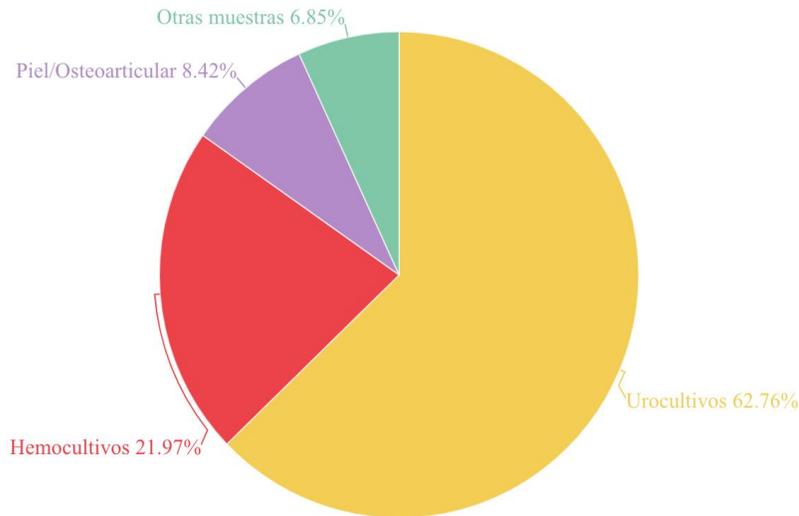
Gráfica 1. Número de aislamientos por grupo etario



Para fines prácticos se presentaron los resultados de acuerdo a la muestras analizadas, las cuales fueron agrupadas así: urocultivos, hemocultivos, cultivos de piel/ostearticulares y otras muestras

(LCR, ganglio, respiratorias, conjuntivales, óticas, abdominales, vaginales, uretrales y coprocultivos) (Gráfica 2).

Gráfica 2. Grupos de muestras analizadas

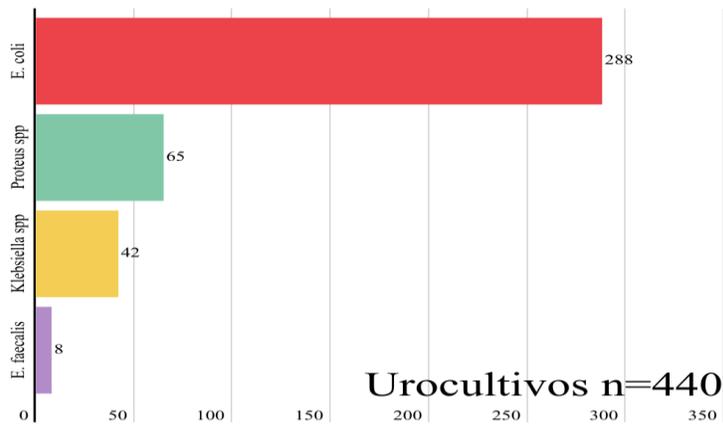


UROCULTIVOS

Perfil microbiológico

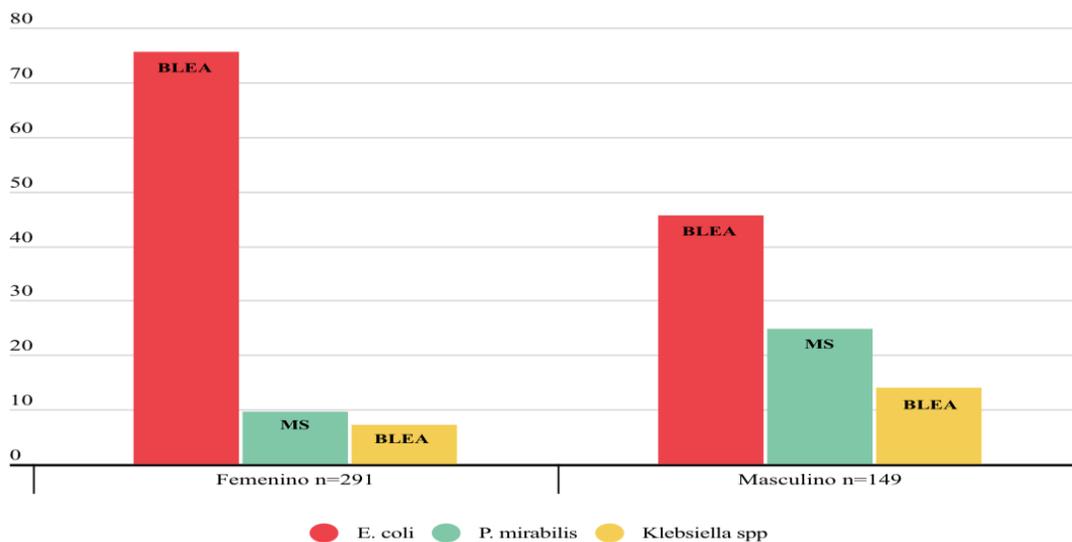
Con respecto a los urocultivos, se obtuvieron un total de 440 muestras, representando el 62.7% de todos los cultivos realizados. Los microorganismos gram negativos encontrados con mayor frecuencia fueron: *Escherichia coli* 65.4% (n=288), *Proteus spp* (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*) 14.7% (n=65) y *Klebsiella spp* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*) con 9.5% (n=42); respecto a los gram positivos fue *Enterococcus faecalis* el más frecuente con 1,8% (n=8) (Gráfica 3).

Gráfica 3. Microorganismos más frecuentes de los urocultivos analizados



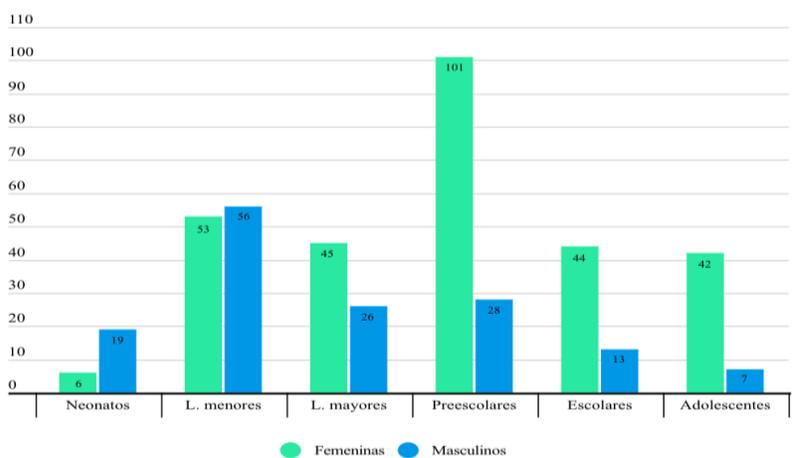
En cuanto al perfil microbiológico según género, en las pacientes femeninas se realizaron 291 urocultivos, se evidenció que *E. coli* causó el 75.6% de las infecciones, seguida de *Proteus spp* con 9.6%. En el género masculino se obtuvieron 149 muestras de orina, de igual forma *E. coli* y *Proteus spp* fueron los MO más frecuentes (Gráfica 4).

Gráfica 4. Microorganismos más frecuentes según el género y su perfil de resistencia



De acuerdo al grupo etario, en los neonatos fueron más frecuentes los urocultivos de pacientes masculinos con presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* con betalactamasa de espectro ampliado (BLEA) como las bacterias más frecuentes, respecto a los lactantes menores se encontró *E. coli* (BLEA) y *P. mirabilis* multisensible (MS) con mayor frecuencia, cabe resaltar que se encontraron cepas de *Candida spp* en los urocultivos de dos neonatos y un lactante menor, para el resto de grupos etarios se tomaron más urocultivos en pacientes femeninas, y todos tuvieron a *E. coli* (BLEA) y *P. mirabilis* (MS) como los MO predominantes. El grupo que más infecciones urinarias presentó fue el de preescolares femeninas (Gráfica 4 y 5)

Gráfica 5. Distribución de los urocultivos de acuerdo al grupo etario y género



Perfil de sensibilidad y resistencia de los microorganismos presentes en urocultivos

El análisis de sensibilidad y resistencia antibiótica de las bacterias más frecuentes en los urocultivos mostró que *E. coli* tuvo sensibilidad para amikacina de 100%, gentamicina 73.2%, cefepime 83.6%, ceftriaxona 82.9%, ciprofloxacina 62.5%, nitrofurantoína 85.7%, TMP/SMX 50% y en general para todos los carbapenémicos fue mayor al 99%, en cuanto a la resistencia, el perfil más frecuente fue BLEA (n=174) seguido del MS (n=59).

Proteus spp fue la segunda bacteria más frecuente, tuvo sensibilidad similar a *E. coli*, algunas variaciones presentadas fueron la sensibilidad a cefepime 95.3%, ciprofloxacina 90.7%, TMP/SMX 89.2% y nitrofurantoína tan solo del 3%, respecto a la resistencia el perfil más frecuente fue MS 60% seguido de BLEA 23%.

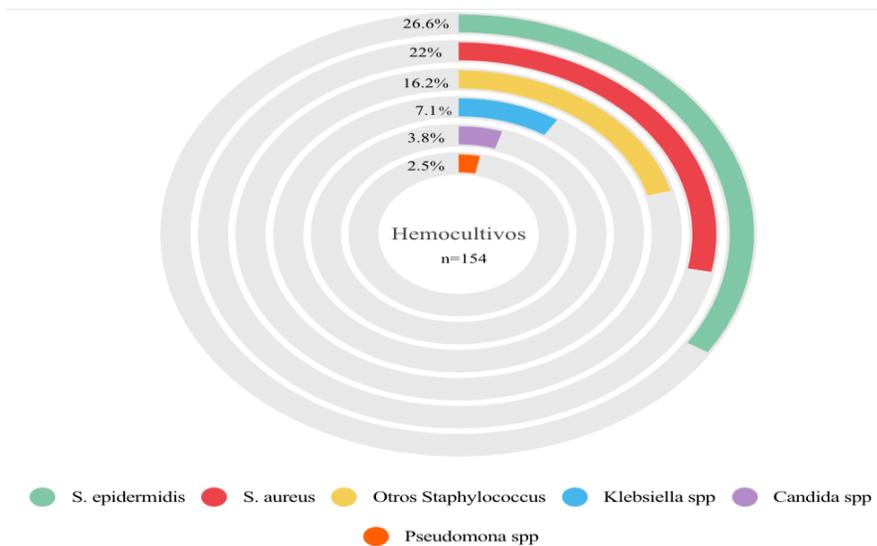
Klebsiella spp representó el tercer MO más frecuente, de igual forma BLEA fue el perfil más encontrado, en el 69% de sus aislamientos. El MO gram positivo predominante fue *E. faecalis* siendo sensible 100% a nitrofurantoína, vancomicina y linezolid, su perfil de resistencia más común fue MS.

HEMOCULTIVOS

Perfil microbiológico

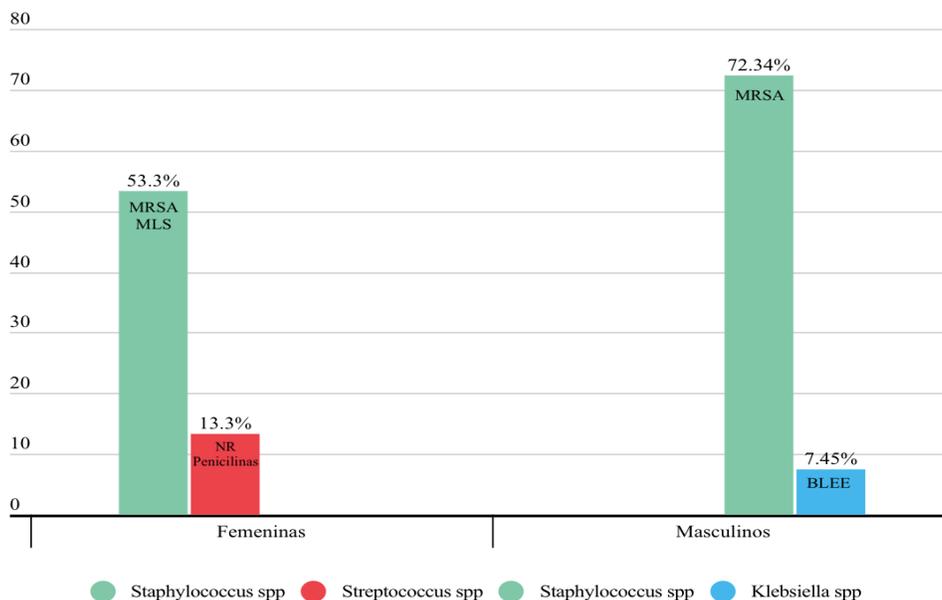
En cuanto a las muestras de sangre, se obtuvieron un total de 154 muestras, representando el 21.9% de todos los cultivos realizados. Los MO más frecuentes fueron gram positivos: *Staphylococcus epidermidis* 26.6% (n=41), *Staphylococcus aureus* 22% (n=34) y los demás *Staphylococcus spp* (*S. gallinarum*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*) con 16.2% (n=25); respecto a los gram negativos fue *Klebsiella spp* el más frecuente con 7.1% (n=11), seguida de *Pseudomona spp* y *Acinetobacter spp*, ambos con 2,5% de frecuencia. Cabe resaltar seis aislamientos (3.8%) de *Candida spp* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*) (Gráfica 6).

Gráfica 6. Microorganismos más frecuentes de los hemocultivos realizados



En cuanto al perfil microbiológico según género, en las pacientes femeninas se realizaron 60 hemocultivos; se evidenció que los *Staphylococcus spp* (MRSA y MLS) causaron el 53.3% de las infecciones, seguidos de los *Streptococcus spp* con 13.3%. En el género masculino se obtuvieron 94 muestras de sangre, de igual forma *Staphylococcus spp* (MRSA) fueron los MO más frecuentes, pero en los hombres *Klebsiella spp* (BLEE) fue quien ocupó el segundo lugar con 7.4% (Gráfica 7).

Gráfica 7. Microorganismos más frecuentes por género y su perfil de resistencia



De acuerdo al grupo etario, en los neonatos fueron más frecuentes los hemocultivos de pacientes masculinos con presencia de *S. epidermidis* con perfil de resistencia Meticilino Resistente con fenotipo MLS y posible MLS (SERM/MLS), además se aislaron cuatro cepas de *Candida spp*; respecto a los lactantes menores *S. epidermidis* también fue el MO más encontrado, para el resto de grupos

etarios se tomaron más hemocultivos en pacientes masculinos, y todos tuvieron a *S. aureus* (SARM) con mayor frecuencia. El grupo que más infecciones en sangre presentó fue el de lactantes menores masculinos.

Perfil de sensibilidad y resistencia de los microorganismos presentes en hemocultivos

La sensibilidad y resistencia antibiótica de los MO más frecuentemente aislados en hemocultivos mostró que, *S. epidermidis* tuvo 95% de susceptibilidad a vancomicina y nitrofurantoína, a linezolid de 85.3%, cloranfenicol 80.4%, ciprofloxacina 75.6%, TMP/SMX 61%, clindamicina 53.6% y para gentamicina, norfloxacina, oxacilina y ceftaroline la sensibilidad fue menor del 50%; en cuanto a su resistencia, el perfil más frecuente fue MRSA y posible MLS.

Respecto a *S. aureus*, el principal perfil de resistencia fue MRSA (41%), seguido de MSSA (32.5%), y en cuanto a su sensibilidad antibiótica, la susceptibilidad a vancomicina fue del 100%, a ciprofloxacina, linezolid, TMP/SMX y ceftarolina fue mayor a 97%, para clindamicina 79.4%, gentamicina 91% y oxacilina 47%.

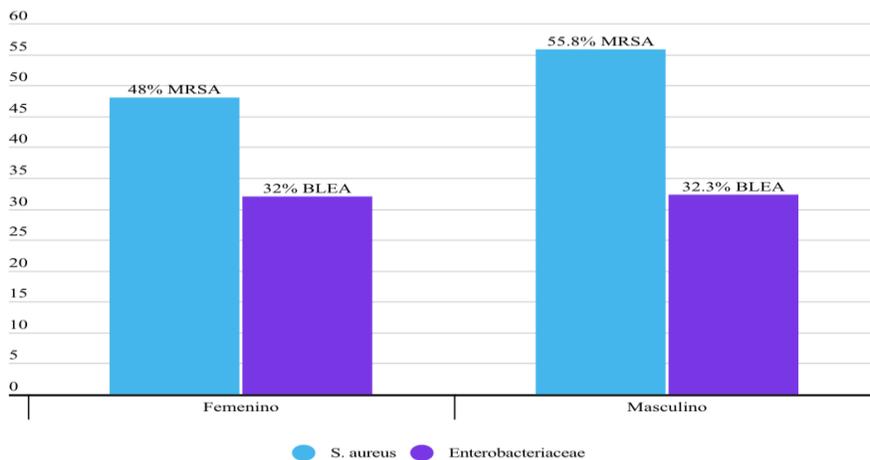
El MO gram negativo más frecuente fue *Klebsiella spp*, con resistencia tipo BLEA en el 36.3% de los aislamientos y AMPC en el 27%; así mismo, tuvo sensibilidad de 100% a amikacina, ciprofloxacina, imipenem y meropenem.

CULTIVOS DE PIEL Y OSTEOARTICULARES

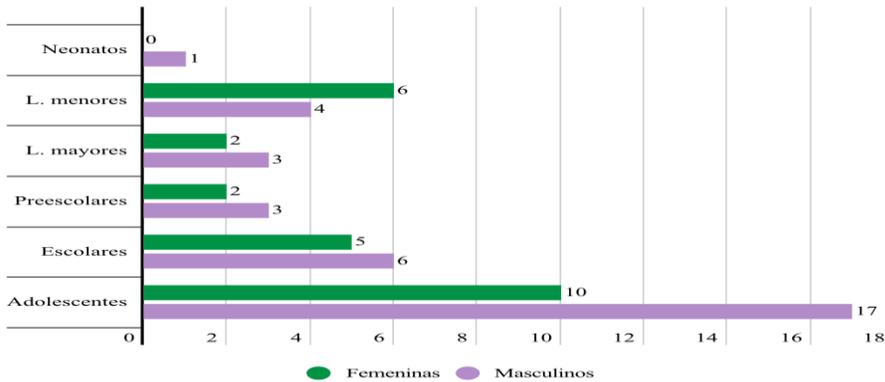
Perfil microbiológico

Se obtuvieron 59 muestras de piel y tejido osteoarticular, representando el 8,41% de todos los cultivos analizados. Los MO aislados con mayor frecuencia fueron, *S. aureus* en el 52,54%, seguido de *E. coli* en un 8.47%, *Klebsiella* y *Enterobacter spp* en un 6,78% cada uno. La distribución respecto al género tuvo un comportamiento diferencial, siendo mayor en hombres que en mujeres, 57,6% y 42,4% respectivamente. Sin embargo, tanto en hombres como en mujeres los MO más frecuentes fueron *S. aureus* (MRSA) y de la familia de las Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*, con perfiles de resistencia en el mismo orden BLEA, BLEE y AMPC Basal (Gráfica 8 y 9).

Gráfica 8. Microorganismos más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia

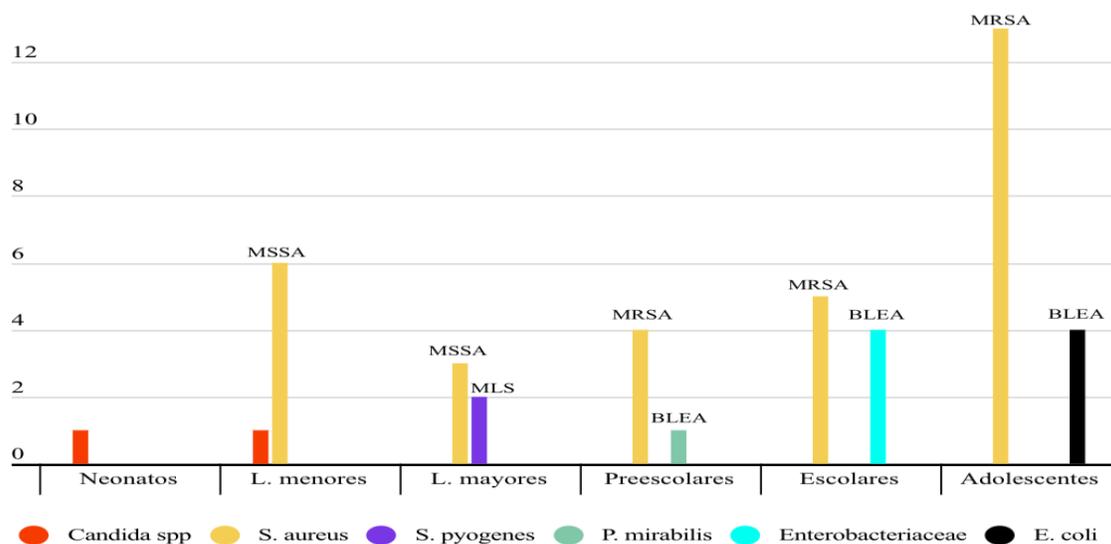


Gráfica 9. Distribución cultivos según género y grupo etario.



Según la edad, a excepción de los neonatos en los que se obtuvo una única muestra de *Candida albicans*, el MO más frecuente fue *S. aureus*, con una frecuencia del 60% en el grupo de lactantes menores y mayores y un perfil MSSA. En el grupo de los preescolares, escolares y adolescentes, el perfil de resistencia principal fue MRSA y su frecuencia fue de 80, 45, 5 y 48,1%, respectivamente (Gráfica 10)

Gráfica 10. Microorganismos más frecuentes por grupo etario y sus perfiles de resistencia



Perfil de sensibilidad y resistencia de los microorganismos presentes en piel/osteoarticular

En los cultivos de *S. aureus* se reportó una sensibilidad antibiótica a la penicilina del 3,2%, oxacilina 45,1%, cefoxitina 42%, clindamicina y eritromicina presentaron 83,8% y 77,4%, respectivamente, linezolid y vancomicina (100%), ciprofloxacina y TMP/SMX (96,8%), daptomicina y gentamicina (93,5%) tuvieron sensibilidades superiores al 90%. El perfil de resistencia más representativo fue MRSA en el 41,9%, seguido de MSSA (25,8%) y MSSA/posible MLS (13%).

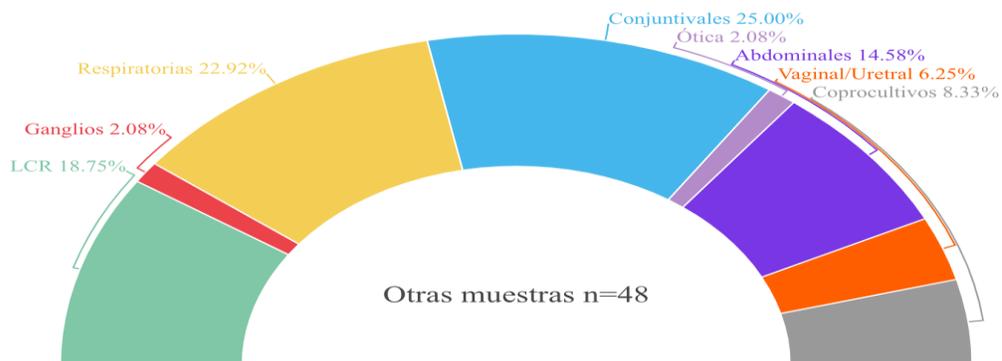
De los MO gram negativos, la más frecuente fue la *E. coli* con una sensibilidad para la amikacina y gentamicina del 100 y 80%, respectivamente. De las aminopenicilinas la sensibilidad más alta fue del 40% para ampicilina/Sulbactam, seguida de ampicilina sola con un 20%, en cuanto a las cefalosporinas tanto para cefoxitina como cefazolina fue del 80%, siendo del 100% en el caso de cefepime, ceftriaxona y ceftazidime, por otra parte, los carbapenemicos también presentaron una sensibilidad del 100% y las fluoroquinolonas levofloxacina 20% y ciprofloxacina 60%. El perfil de resistencia más frecuente, en el 60% de las muestras fue BLEA, seguido con iguales frecuencias por MS y AMPC Basal.

OTRAS MUESTRAS

Perfil microbiológico

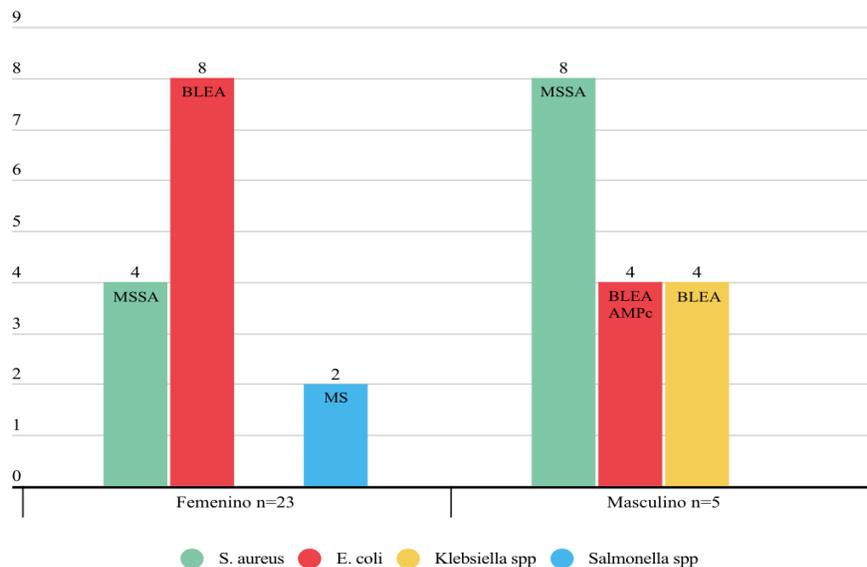
De los 48 aislamientos pertenecientes a otras muestras, 9 correspondían a LCR, 1 a ganglios, 11 respiratorias, 12 conjuntivales, 1 ótica, 7 abdominales, 3 vaginales-uretrales y 4 coprocultivos; lo cual representa el 6,8% de la población analizada (Gráfica 11). La población bacteriana aislada fue diversa, pero predominó la *E. Coli* con el 25% de los aislamientos (n=12), se encontró otro grupo con igual proporción de aislamientos que corresponde a otras enterobacterias, en el cual se incluyó a *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Salmonella spp*, *Serratia*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomona aeruginosa*. Por último en el grupo de los gram positivos predominó el *S. aureus* con 25% de aislamientos. El 12% restante pertenecía a otras bacterias gram positivas.

Gráfica 11. Aislamientos incluidos en “Otras muestras”



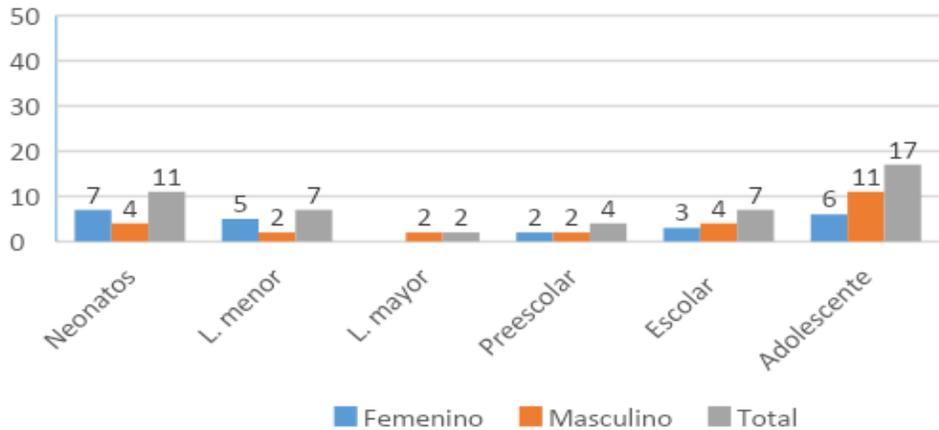
Según el género, en los hombres el aislamiento de mayor frecuencia fue *S. aureus* 32%, seguido de *E. coli* y *Klebsiella spp* ambas con 16%. Mientras que en las mujeres predominó la *E. coli* en un 35%, seguida de *S. aureus* en 17% (Gráfica 12).

Gráfica 12. Bacterias más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia.

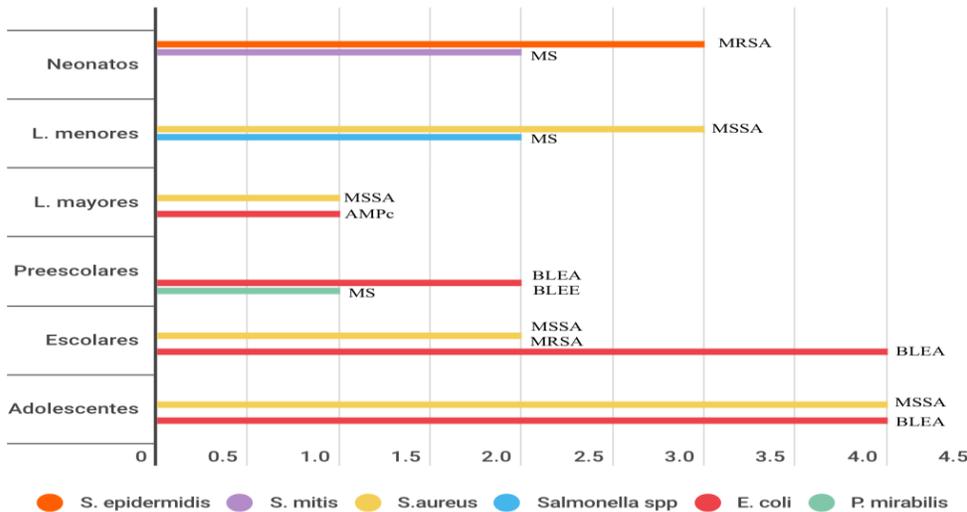


Respecto a los grupos etarios su distribución se encuentra plasmada en la gráfica 13. En neonatos el MO más frecuente fue *S. epidermidis* 27% seguido de *Streptococcus mitis* 19%, con perfil MRSA y MS respectivamente. En lactantes menores se halló con mayor frecuencia *S. aureus* 43%, con perfil MSSA; en los lactantes menores se realizaron dos aislamientos, un *E. coli* y un *S. aureus* con patrón AMPC y MSSA respectivamente. En preescolares predominó la *E. coli* 50%, seguido de *P. mirabilis* 25%, en los escolares también *E. coli* tuvo la mayoría de aislamientos 57% de patrón BLEA, de igual forma ocurrió con los adolescentes en los que esta bacteria se aisló en un 24% con el mismo patrón de resistencia, sin embargo, *S. aureus* también se encontró en igual porcentaje (Gráfica 14).

Gráfica 13. Distribución de otras muestras de acuerdo al grupo etario y género



Gráfica 14. Bacterias más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia



Perfil de sensibilidad y resistencia de los microorganismos presentes en otras muestras

La sensibilidad antibiótica para *E. coli* para amikacina fue de 91% y gentamicina 83%, para ampicilina sulbactam del 20% y piperacilina tazobactam del 91%, cefalosporinas como cefoxitina, ceftazidima y ceftriaxona 66%, 75% y 58% respectivamente; para carbapenémicos fue del 91%; para la ciprofloxacina y levofloxacina fue de 33%, la fosfomicina tuvo una sensibilidad del 80% y el TMP/SMX 8%. Su perfil de resistencia predominante fue BLEA para el 50% de los aislamientos seguido de AMPC en el 25% de estos.

La sensibilidad antibiótica para el *S. aureus* fue 16% para penicilina, 75% para oxacilina y cefoxitina, la gentamicina, linezolid, nitrofurantoina, ciprofloxacina, norfloxacina, rifampicina, TMP/SMX y vancomicina presentaron 100% de sensibilidad. La clindamicina tuvo 91% de sensibilidad, mientras que la eritromicina 75%. El perfil de resistencia hallado más frecuentemente fue MSSA en el 75%, seguido de posible MLS 25%.

8. DISCUSIÓN

UROCULTIVOS

En los pacientes pediátricos atendidos en la E.S.E HUSJD de Armenia, Quindío se observó que, la mayoría de infecciones correspondieron a infecciones urinarias (62.7%), además, los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli*, presente en el 65.4% de todos los urocultivos, seguido de *P. mirabilis* en 14.7% de los aislamientos y *Klebsiella spp* en 9.5%, este comportamiento concuerda con estudios a nivel mundial y nacional donde mencionan a *E. coli*, en más del 50%, seguido de *Klebsiella spp* entre un 15-30% y *P. mirabilis* entre 4-15% como las bacterias que más afectan el tracto urinario; aunque hay que resaltar que en esta investigación fue *P. mirabilis* el segundo más frecuente, mientras que en la mayoría de la literatura es *Klebsiella spp* la bacteria más encontrada luego de *E. coli* (5,6, 14, 41).

Al ser *P. mirabilis* un MO frecuente en esta investigación, hay que tener en cuenta que tiene una resistencia intrínseca a la nitrofurantoína, y que aunque *E. Coli* tiene una alta sensibilidad a este medicamento, a la hora de iniciar una terapia empírica en infecciones de vías urinarias se debe recordar que *P. mirabilis* está en nuestro medio, y por ello tener cuidado al usar nitrofurantoína sin contar con un urocultivo (41).

En cuanto a la población de este estudio, se observó un comportamiento congruente con el descrito en la literatura, ya que en los pacientes neonatos y lactantes menores hubo predominio de urocultivos positivos en los pacientes masculinos; pero en mayores de un año, son las mujeres quienes presentan la gran mayoría de infecciones urinarias reportadas, tal como se describe en estudios realizados a nivel mundial (6, 44). En esta investigación, el grupo etario con más infecciones reportadas fueron las preescolares femeninas, difiriendo de lo descrito por Acosta y colaboradores, quienes encontraron mayor incidencia en lactantes menores tanto femeninos como masculinos (14).

Respecto al perfil de sensibilidad y resistencia encontramos que *E. coli* tiene sensibilidad para amikacina de 100%, gentamicina 73.2%, cefepime 83.6%, ceftriaxona 82.9%, nitrofurantoína 85.7%, TMP/SMX 50% y en general para carbapenémicos en más del 99%; similar a lo que reportan otros estudios en los que se señala que la *E. coli* fue sensible a amikacina en más del 87%, a cefalosporinas como ceftazidima alrededor del 88%, cefalexina 40%, cefotaxima 58%, a los carbapenémicos más del 92%, a la nitrofurantoína 90%, y ciprofloxacina 47% (5,6, 14, 41). Observándose de esta manera que nuestro medio tiene una sensibilidad un poco mayor que lo reportado en otros lugares, una ventaja que se debe aprovechar en la lucha contra la resistencia bacteriana.

Si bien es cierto lo mencionado anteriormente se debe tener cuidado ya que este estudio al igual que otros encontró que hay aumento de la resistencia a antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento empírico como ampicilina, ampicilina-sulbactam y amoxicilina-clavulanato (5,6,14), por ejemplo, encontramos que la sensibilidad de ampicilina es de 21.5% y ampicilina/sulbactam es tan solo de 37.7%.

En cuanto a los perfiles de resistencia se observó que el más común fue BLEA, mientras en estudios como el de Acosta y colaboradores o en el de Demir y Kazanasmaz, el más común fue BLEE (6,14). Una vez mostrando mayor sensibilidad en nuestro medio.

HEMOCULTIVOS

Los cultivos de sangre realizados en la institución evidenciaron que *S. epidermidis* representó el 26.6% de estos, seguido de *S. aureus* en el 22%, estos resultados son comparables con estudios otros estudios, por ejemplo, Vásquez y colaboradores (40) reportaron a *Staphylococcus spp* como los microorganismos más frecuentes; de igual forma Martínez y Cuellar (45) encontraron que *S. epidermidis* fue el MO predominante en hemocultivos realizados en pacientes tanto de UCI como de hospitalización regular, seguido de *S. aureus*. Cabe resaltar que en países de África occidental como Tanzania y Ruanda el comportamiento es muy diferente, ya que varios estudios reportaron MO gram negativos como *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* como los más frecuentes (46, 47).

Heredia reportó *S. epidermidis* en el 44.3% de los hemocultivos realizados en neonatos, seguido de *K. pneumoniae* y *E. coli* (16), estos resultados son similares a los encontrados en esta institución, donde prevalecieron los *Staphylococcus spp.* seguidos de *K. pneumoniae*. Además, Vásquez y colaboradores al igual que nosotros, reportaron que los pacientes masculinos y lactantes menores fueron la población con hemocultivos positivos predominante (40).

Respecto al perfil de resistencia y sensibilidad antibiótica, en nuestro estudio encontramos que *S. epidermidis* conserva 95% de sensibilidad a vancomicina y nitrofurantoína, además tiene más del 80% para linezolid y cloranfenicol, aunque para clindamicina, oxacilina y gentamicina osciló entre el 50% o menos, esto es comparable con lo reportado por Martínez y Cuellar (45), quienes encontraron sensibilidad de *S. epidermidis* para vancomicina y nitrofurantoína del 100% y linezolid 94.7%, así como resistencia elevada para oxacilina 57.8%.

Así mismo, para *S. aureus* se han reportado resistencias a oxacilina del 42%, clindamicina del 20% y 100% de sensibilidad para vancomicina (40), esto difiere con nuestro estudio, si bien es cierto que para oxacilina encontramos una resistencia a oxacilina similar, la sensibilidad para clindamicina encontrada por nosotros fue de 79.4%, mostrando que aún tenemos a clindamicina como una buena opción para este MO; respecto a vancomicina también reportamos una sensibilidad del 100%.

PIEL/OSTEOARTICULAR

Clark Russell y colaboradores describieron las características microbiológicas de la artritis séptica y osteomielitis en niños, encontrando que en las muestras de hueso el agente etiológico principal es el *S. aureus*, mientras que en las muestras articulares, aunque también predomina el *S. aureus* se aislaron otros agentes como *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae* (48). En contraste con nuestros resultados, hay concordancia en que el MO de mayor frecuencia es *S. aureus*, sin embargo, en los demás aislamientos se reportaron MO gram negativos, como *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp.*

Por otra parte, Carlos Zunino y colaboradores describieron el perfil microbiológico y evolución del mismo de los aislamientos osteoarticulares en un centro hospitalario de Uruguay, evidenciando la preponderancia de *S. aureus*, representando MSSA el 56,6% y MRSA el 13,2% del total de aislamientos, respecto a la sensibilidad antibiótica presentaron una sensibilidad del 100% para gentamicina, clindamicina y TMP/SMX, 87% para eritromicina y 81% a meticilina (49). Sin embargo, en nuestro estudio el perfil de resistencia principal fue MRSA en el 41,9%, seguido de MSSA en el

25,8% y MSSA/posible MLS en el 13% evidenciando un aumento en el perfil de resistencia local con el subsiguiente desarrollo de resistencia a antibióticos de uso convencional en la terapia empírica exhibiendo sensibilidades inferiores para clindamicina, eritromicina, gentamicina, TMP/SMX y meticilina.

OTRAS MUESTRAS

Estudios como el de Hongchao Jiang y colaboradores donde se investigó el perfil etiológico y los patrones de resistencia de los antimicrobianos en aislamientos de LCR, halló en primer lugar *E. coli* 28.5%, con alta sensibilidad para carbapenémicos y piperacilina-tazobactam, con resistencia a la ampicilina en un 96%, ampicilina-sulbactam en un 70.6%, ciprofloxacina en un 37.3%, gentamicina en un 41.2% y a cefalosporinas como cefuroxime, cefepime, ceftriaxona, ceftioxitin en un 56.9%, 33%, 56.9% y 21.6 % respectivamente (8). Mostrando una clara similitud a nuestros hallazgos donde también predominó esta bacteria y el perfil de sensibilidad antibiótica también concuerda con lo reportado en esta investigación. Sin embargo, otros estudios realizados en LCR, muestran con mayor frecuencia el aislamiento de *S. pneumoniae* (11, 12,13,15), una bacteria que fue hallada en poca proporción en esta investigación, esto puede ser producto del manejo empírico que se realiza en nuestro medio, ya que como se observó no es tan común la realización de este tipo de cultivos, estos se llevan a cabo cuando no hay respuesta al manejo inicial.

En América Latina; Taborda y colaboradores caracterizaron la *E. coli* aislada en coprocultivos contra diez antibióticos diferentes, encontrando que el 70.6% eran resistentes a ampicilina, 60% a sulfametoxazol, 44.7% a tetraciclina y 22.3% a cefotaxima (9). Esta investigación mostró una resistencia mayor al sulfametoxazol 92%, estos hallazgos son importantes ya que orienta al perfil de susceptibilidad local y brindar una terapia empírica fundamentada epidemiológicamente.

Acorde con Bartoloni y colaboradores quienes reportaron un aumento de la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina 44%) y cefalosporinas de amplio espectro (12.4%) en América Latina y quienes confirmaron altas tasas de resistencia a antibióticos como ampicilina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol y cloranfenicol (10). Nosotros también pudimos comprobar cómo estas cifras no son diferentes en nuestro medio, incluso son más altas. Por ejemplo, la resistencia a la ciprofloxacina fue del 67% y a cefalosporinas de amplio espectro como la ceftriaxona del 42%, cifras preocupantes para nuestra comunidad y comité de lucha contra la resistencia antibiótica.

El sistema de redes de vigilancia de los agentes bacterianos responsables de neumonía y meningitis (SIREVA II), analizó la resistencia a antibióticos no betalactámicos, como la eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina en *S. pneumoniae* (11). Sin embargo, en nuestro estudio en las muestras respiratorias predominó *S. aureus* quizás porque en nuestro medio no se toman muestras para todas las neumonías, solo para aquellas que no responden al manejo empírico, esto hace que la epidemiología tenga un comportamiento diferente. Por ello son importantes los hallazgos presentados en esta investigación, ya que con el gran uso de la terapia empírica en nuestra área, es necesario conocer estos patrones etiológicos y perfiles de sensibilidad y resistencia, lo cual nos guía a un adecuado manejo y beneficios a los pacientes.

Este estudio mostró como *E. coli* y *S. aureus* fueron las bacterias más frecuentemente aisladas en el grupo de otras muestras, en el cual se incluía muestras abdominales, siendo así consecuente con lo hallado en la investigación de Martín Bolívar y colaboradores, donde evaluaron la resistencia y sensibilidad antibiótica en cepas aisladas de líquido abdominal, encontrando que los principales agentes causales fueron *E. coli* en 41.176%, *S. aureus* en 6.72%, y *K. pneumoniae* 5.78%; observando resistencia principalmente a cefepima (90.8%), ceftriaxona (86.36), y cefuroxima (88.24%), mientras que la mejor sensibilidad se observó en carbapenémicos, imipenem y meropenem (100%). Además, observaron que en el 40% de los manejos empíricos brindados a estos pacientes, se usaron fármacos en los cuales existía resistencia (50). Vemos entonces cómo se puede caer en fallas terapéuticas al no conocer las resistencias locales.

Otras muestras que tuvieron aporte a este grupo fueron las conjuntivales, en las que predominaba el *S. aureus* en la población neonatal, evaluando este hallazgo con otros estudios como el realizado por el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, en el que buscaron el perfil microbiológico y sensibilidad antibiótica de microorganismos aislados en infecciones conjuntivales, vemos cómo para ellos la población que predominó fue el *S. epidermidis* y donde todas las cepas fueron sensibles a vancomicina, gentamicina, cefotaxima, moxifloxacino y ofloxacino, concordando con el perfil de sensibilidad de la bacteria gram positiva hallada en el presente estudio. Sin embargo, la mayoría de las cepas de *S. epidermidis* mostraron resistencia a múltiples antibióticos, nosotros observamos que el *S. aureus* hallado tenía un perfil MSSA y poca resistencia a los antibióticos censados (51).

CONCLUSIONES

La microbiota bacteriana de esta institución es similar a lo reportado en la literatura, lo que apoya la elección de la terapia empírica e impulsa a tomar medidas de cuidado ante esta epidemia creciente de la resistencia antibiótica.

Gracias a esta investigación se encontró que el perfil bacteriano y de resistencia antibiótica de la institución en cuestión es muy similar a lo reportado en la literatura mundial y nacional; por ejemplo, en los urocultivos analizados *E. coli* es el uropatógeno más común, el género más afectado es el femenino y a diferencia de muchos estudios, es BLEA el perfil de resistencia más frecuente.

En los hemocultivos predominaron ampliamente los *Staphylococcus spp*, con resistencia SARM, se observó un comportamiento similar al de la literatura reportada; así mismo, fue en lactantes menores masculinos la mayoría de hemocultivos realizados. Cabe resaltar que contamos con mejores niveles de sensibilidad para algunos antibióticos como clindamicina al compararnos con otros hospitales.

Respecto a las muestras osteoarticulares y de piel el MO más frecuente fue *S. aureus* con perfil de resistencia MRSA, seguido del MSSA, a su vez, se aislaron Enterobacterias con perfil BLEA.

La *E. coli* BLEA y el *S. aureus* MSSA fueron las bacterias halladas más frecuentemente en las muestras de LCR, respiratorias, conjuntivales, abdominales, vaginales-uretrales y coprocultivos.

Consideramos que es útil y se requiere ampliar el estudio de microorganismos locales para realizar recomendaciones de manejo empírico, mejorar el resultado clínico y reducir los costos de atención.

9. LIMITACIONES

Debido a la pandemia global por el COVID-19 y algunos problemas técnicos para obtener la totalidad de los datos requeridos, se tuvieron que aplazar los tiempos propuestos para el desarrollo de esta investigación, aún así se pudo cumplir con los objetivos y metas propuestas por las investigadoras.

10. ANEXOS

ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Perfil de sensibilidad y resistencia bacteriana en cultivos realizados en la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, edad pediátrica.

**Formulario de recolección de datos.
Grupo de investigación en Salud Pública.
Programa de Medicina
Universidad del Quindío**

Fecha de realización del cultivo		Formulario No.	
		Fecha de diligenciamiento	
Edad		Sexo	
Muestra		Microorganismo aislado	
Patrón de resistencia		Fosfomicina	
Amikacina		Gentamicina	
Amoxicilina		Imipenem	

Amoxicilina/Ácido clavulánico		Levofloxacina	
Ampicilina		Linezolid	
Ampicilina/Sulbactam		Meropenem	
Cefepima		Nitrofurantoína	
Cefoxitina		Oxacilina	
Ceftazidime		Penicilina	
Ceftriaxona		Piperacilina Tazobactam	
Cefuroxima		Cefazolina	
Cloranfenicol		Rifampicina	
Ciprofloxacina		TMP/SMX	
Clindamicina		Vancomicina	
Daptomicina		Ceftaroline	
Ertapenem		Aztreonam	
Eritromicina		Otro antibiótico o test analizado	

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO INSTITUCIONAL

PROYECTO DE RESISTENCIA BACTERIANA
 INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
 PROGRAMA DE MEDICINA - FACULTAD DE CIENCIAS SALUD

UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO

E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia:

Nos encontramos realizando un proyecto de investigación, como parte de la cátedra de investigación epidemiológica, asesoradas por la Doctora Ángela Liliana Londoño y en acompañamiento del Doctor Juan Pablo Calle Giraldo; sobre el perfil microbiológico, resistencia y sensibilidad antibiótica en cultivos realizados en pacientes pediátricos atendidos en la institución.

El objetivo del proyecto es determinar el perfil microbiológico de la institución en cultivos realizados en pacientes pediátricos que acudieron a la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia. Para desarrollar este proyecto es necesario contar con las bases de datos de la institución en donde se consignen las variables y los datos requeridos.

En la presente solicitamos el acceso a esta información para realizar el proyecto. Habiendo analizado las leyes para la realización y formulación del proyecto, deseamos contar con su permiso y aprobación para la revisión de dichas bases de datos y posterior análisis y publicación de los resultados, garantizando el anonimato de las mismas.

CONSENTIMIENTO

Fecha: _____

Nombre de los integrantes del grupo:

_____ Cc: _____
_____ Cc: _____
_____ Cc: _____

Firma del establecimiento: _____

Cc: _____

Universidad del Quindío - Programa de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud

ANEXO 5: DATOS TABULADOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS

UROCULTIVOS

Tabla 1. MO más frecuentes en urocultivos con su sensibilidad y resistencia antibiótica.								
	E. coli		Proteus spp		Klebsiella spp		E. faecalis	
Fa/Fr	288/65.4%		65/14.7%		42/9.5%		8/1.8%	
Resistencia antibiótica	Perfil	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr
	BLEA	174/60.4%	MS	39/60%	BLEA	29/69%	MS	8/100%
	MS	59/20.4%	BLEA	15/23%	BLEE	8/19%		
	BLEE	51/17.7%	BLEE	5/7.6%	MS	3/7.1%		
Sensibilidad antibiótica	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr
	Amikacina	100%	Amikacina	98.4%	Amikacina	100%	Amoxicilina	
	Amoxicilina/Ácido clavulánico	63.1%	Amoxicilina/Ácido clavulánico	72.3%	Amoxicilina/Ácido clavulánico	88.5%	Ampicilina	87.5%
	Ampicilina	21.5%	Ampicilina	60%	Ampicilina	12%	Cefepime	
	Ampicilina/Sulbactam	37.7%	Ampicilina/Sulbactam	84.6%	Ampicilina/Sulbactam		Cefotaxime	
	Cefazolina	79.5%	Cefazolina	80%	Cefazolina	80.9%	Cefoxitina	63%
	Cefepime	83.6%	Cefepime	95.3%	Cefepime	80.9%	Cloranfenicol	100%
	Cefoxitina	98.2%	Cefoxitina	90.7%	Cefoxitina	95.2%	Ciprofloxacina	75%
	Ceftazidime	92.3%	Ceftazidime	95.3%	Ceftazidime	88%	Clindamicina	63%
	Ceftriaxona	82.9%	Ceftriaxona	89.2%	Ceftriaxona	78.5%	Daptomicina	38%
	Cefuroxima	69.7%	Cefuroxima	80%	Cefuroxima	80%	Eritromicina	37.5%
	Ciprofloxacina	62.5%	Ciprofloxacina	90.7%	Ciprofloxacina	80.4%	Gentamicina	60%
	Ertapenem	99%	Ertapenem	97%	Ertapenem	100%	Linezolid	100%

	Fosfomicina	13.1%	Fosfomicina	90%	Fosfomicina		Meropenem	
	Gentamicina	73.2%	Gentamicina	86.1%	Gentamicina	92.8%	Minociclina	50%
	Imipenem	100%	Imipenem	99%	Imipenem	100%	Nitrofurantoina	100%
	Levofloxacina	15.6%	Levofloxacina	23%	Levofloxacina	16.6%	Norfloxacina	80%
	Meropenem	100%	Meropenem	98.5%	Meropenem	100%	Oxacilina	100%
	Nitrofurantoina	85.7%	Nitrofurantoina	3%	Nitrofurantoina	61%	Penicilina	87.5%
	Norfloxacina	69%	Norfloxacina	92%	Norfloxacina	94.2%	Rifampicina	
	Piperacilina Tazobactam	95.4%	Piperacilina Tazobactam	97%	Piperacilina Tazobactam	90.4%	Teicoplanina	100%
	Tetraciclina	36.4%	Tetraciclina	5%	Tetraciclina	58.3%	Tetraciclina	
	TMP/SMX	50%	TMP/SMX	89.2%	TMP/SMX	88%	TMP/SMX	63%
	Aztreonam	1.7%	Aztreonam	1.5%	Aztreonam		Vancomicina	100%
							Ceftaroline	

Tabla 2. Distribución de los urocultivos de acuerdo al grupo etario y género

	# Urocultivos Fr/Fa		Total
	Femenino	Masculino	
Neonatos	6	19	25
L. menor	53	56	109
L. mayor	45	26	71
Preescolar	101	28	129
Escolar	44	13	57
Adolescente	42	7	49
Total	291	149	440

Tabla 3. MO más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Femenino= 291	E. coli 220/75.6%	BLEA
	P. mirabilis 28/9.6%	MS
	Klebsiella spp 21/7.2%	BLEA
Masculino= 149	E. coli 68/45.6%	BLEA
	P. mirabilis 37/24.8%	MS
	Klebsiella spp 21/14%	BLEA

Tabla 4. MO más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Neonatos = 25	E. coli 9/36%	BLEA
	K. pneumoniae 8/32%	BLEA
Lactantes menores= 109	E. coli 67/61.4%	BLEA
	Proteus spp 18/16.5%	MS
Lactantes mayores= 71	E. coli 51/71.8%	BLEA
	Proteus spp 12/16.9%	MS
Preescolares= 129	E. coli 97/75.2%	BLEA
	Proteus spp 20/15.5%	MS
Escolares= 57	E. coli 38/66.6%	BLEA
	Proteus spp 9/15.7%	MS
Adolescentes= 49	E. coli 26/53%	MS y BLEA
	K. pneumoniae 6/12.2%	BLEA

HEMOCULTIVOS

Tabla 1. MO más frecuentes en hemocultivos con su sensibilidad y resistencia antibiótica.

	Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus aureus		Klebsiella spp		Streptococcus spp		E. coli	
Fa/Fr	41/26.62%		34/22.07%		11/7.14%		11/7.14%		9/5.84%	
Resistencia antibiótica	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil	Fa/Fr
	MRSA Y POSIBLE MLS	11/26.82%	82%	MRSA	14/41.17%	BLEA	4/36.36%	N R A PENICILIN A	6/54.54%	MS

	MRSA Y MLS	9/21.9 5%	MSSA	11/32. 35%	AMPC	3/27.2 7%	MS	3/27.27%	BLEA	1/11. 11%
	MRSA	5/12.1 9%	MSSA - MLS	4/11.7 6%	BLEE	2/18.1 8%	POSIBLE MLS	2/18.18%	BLEE	1/11. 11%
Sensibilidad antibiótica	Antibióti co	Fr	Antibióti co	Fr	Antibiótico	Fr	Antibióti co	Fr	Antibióti co	Fr
	Amoxicili na		Amoxicili na		Amikacina	11/10 0%	Amoxicili na		Amikaci na	9/100 %
	Ampicilin a		Ampicilin a		Amoxicilina /Ácido clavulánico	1/9.09 %	Ampicilin a		Amoxici lina/Áci do clavulán ico	
	Cefepime		Cefepime		Ampicilina	3/27.2 7%	Cefepime	4/36.36%	Ampicili na	77.7%
	Cefotaxi me		Cefotaxi me		Ampicilina/ Sulbactam	4/36.3 6%	Cefotaxi me	4/36.36%	Ampicili na/ Sulbact am	77.77 %
	Cefoxitin a	14/34. 14%	Cefoxitin a	17/50 %	Cefazolina	7/63.6 3%	Cefoxitin a		Cefazoli na	77.77 %
	Cloranfen icol	33/80. 48%	Cloranfen icol	32/94. 11	Cefepime	7/63.6 3%	Cloranfen icol	8/72.72%	Cefepim e	88.88 %
	Ciproflo xacina	31/75. 60%	Ciproflo xacina	34/10 0%	Cefoxitina	8/72.7 2%	Ciproflo xacina		Cefoxiti na	100%
	Clindamic ina	22/53. 65%	Clindamic ina	27/79. 41	Ceftazidime	9/81.8 1%	Clindamic ina	6/54.54%	Ceftazid ime	88.88 %
	Daptomic ina	33/80. 48%	Daptomic ina	34/10 0%	Ceftriaxona	7/63.6 3%	Daptomic ina		Ceftriax ona	88.88 %
	Eritromici na	4/9.75 %	Eritromici na	30/88. 23%	Cefuroxima	1/9.09 %	Eritromici na	3/27.27%	Cefuroxi ma	
	Gentamic ina	20/48. 78%	Gentamic ina	31/91. 17%	Ciprofloxac ina	11/10 0%	Gentamic ina		Ciproflo xacina	77.77 %
	Linezolid	35/85. 36%	Linezolid	34/10 0%	Ertapenem	10/90. 90%	Linezolid	10/90.90 %	Ertapen em	11.11 %
	Meropen em		Meropen em		Fosfomicina	9/81.8 1%	Meropen em	4/36.36%	Fosfomi cina	66.66 %
	Minocicli na	21/51. 21%	Minocicli na	24/70. 58%	Gentamicin a	9/81.8 1%	Minocicli na		Gentam icina	88.88 %
	Nitrofura ntoína	39/95. 12%	Nitrofura ntoína	33/97. 05%	Imipenem	11/10 0%	Nitrofura ntoína		Imipene m	100%

Norfloxacin	19/46.34%	Norfloxacin	32/94.11%	Levofloxacin	1/9.09%	Norfloxacin		Levofloxacin	11.11%
Oxacilina	7/17.07%	Oxacilina	16/47.05%	Meropenem	11/100%	Oxacilina		Meropenem	100%
Penicilina	5/12.19%	Penicilina	6/17.64%	Nitrofurantoina	1/9.09%	Penicilina	2/18.18%	Nitrofurantoina	
Rifampicina	30/73.17%	Rifampicina	34/100%	Norfloxacin	1/9.09%	Rifampicina		Norfloxacin	
Teicoplanina	24/58.53%	Teicoplanina	27/79.41%	Piperacilina Tazobactam	7/63.63%	Teicoplanina		Piperacilina Tazobactam	88.88%
Tetraciclina		Tetraciclina		Tetraciclina	1/9.09%	Tetraciclina	5/45.45%	Tetraciclina	
TMP/SMX	25/60.97%	TMP/SMX	33/97.05%	TMP/SMX	10/90.90%	TMP/SMX	2/18.18%	TMP/SMX	66.66%
Vancomicina	39/95.12%	Vancomicina	30/100%	Aztreonam		Vancomicina	5/45.45%	Aztreonam	
Ceftaroline	18/43.9%	Ceftaroline	33/97.05%			Ceftaroline			

Tabla 2. Distribución de los hemocultivos de acuerdo al grupo etario y género

	# hemocultivos Fr/Fa		
	Femenino	Masculino	Total
Neonatos	20/33.33%	24/25.53%	44/28.57%
L. menor	21/35%	25/26.60%	46/29.87%
L. mayor	1/1.66%	7/7.45%	8/5.19%
Preescolar	11/18.33%	14/14.89%	25/16.23%
Escolar	1/1.66%	15/15.96%	16/10.39%
Adolescente	6/10%	9/9.57%	15/9.74%
Total	60	94	154

Tabla 3. MO más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Femenino n=60	Sthaphylococcus spp(32/53.33%)	MRSA Y MLS
	Streptococcus spp (8/13.33%)	N R A PENICILINAS
	Pseudomona aeruginosa (4/6.66%)	AMPC EXPRESADA

Masculino n=94	Sthaphylococcus spp(68/72.34	MRSA
	Klebsiella spp (7/7.45%	BLEE
	E. coli (5/5.32%	MS

Tabla 4. MO más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Neonatos	Sthaphylococcus spp(29/65.90%	MRSA Y POSIBLE MLS
	Klebsiella spp(7/15.90%	BLEA
Lactantes menores	Sthaphylococcus spp(24/52.17%	MRSA Y POSIBLE MLS
	E. coli (6/13.04%	MS
Lactantes mayores	Sthaphylococcus spp(5/62.5%	VISA
	Streptococcus spp(3/37.5%	MS
Preescolares	Sthaphylococcus(9/36%	MRSA
	Streptococcus spp(3/12%	N R A PENICILINA
Escolares	Sthaphylococcus spp (12/75%	MSSA
	Klebsiella pneumoniae(1/6.25	AMPC HIPER-E
Adolescentes	Sthaphylococcus spp (11/73.33%	MRSA
	Pseudomona aeruginosa (4/26.66%	AMPC EXPRESADA

PIEL/OSTEOARTICULAR

Tabla 1. MO más frecuentes en cultivos de piel/osteoarticulares con su sensibilidad y resistencia antibiótica

	Sthaphylococcus aureus		E. coli		Klebsiella spp		Enterobacter spp	
Fa/Fr	31/52.54%		5/8.47%		4/6.78%		4/6.78%	
Resistencia antibiótica	Perfil	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr
	MRSA	13/41.9 3%	BLEA	3/60 %	BLEE	3/75 %	AMPC BASAL	3/75 %
	MSSA	8/25.80 %	MS	1/20 %	AMPC BASAL	1/25 %	BLEA	1/25 %
	MSSA Y POSIBLE MLS	4/12.90 %	AMPC BASAL	1/20 %				
	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr

Sensibilidad antibiótica	Amoxicilina		Amikacina	5/100 %	Amikacina	4/100 %	Amikacina	4/100 %
	Ampicilina		Amoxicilina/Ácido clavulánico		Amoxicilina/Ácido clavulánico	2/50 %	Amoxicilina/Ácido clavulánico	
	Cefepime		Ampicilina	1/20 %	Ampicilina	1/25 %	Ampicilina	0%
	Cefotaxime		Ampicilina/Sulbactam	2/40 %	Ampicilina/Sulbactam	1/25 %	Ampicilina/Sulbactam	2/50 %
	Cefoxitina	13/41.9 3%	Cefazolina	4/80 %	Cefazolina	0%	Cefazolina	0%
	Cloranfenicol	28/90.3 2%	Cefepime	5/100 %	Cefepime	1/25 %	Cefepime	4/100 %
	Ciprofloxacina	30/96.7 7%	Cefoxitina	4/80 %	Cefoxitina	1/25 %	Cefoxitina	1/25 %
	Clindamicina	26/83.8 7%	Ceftazidime	5/100 %	Ceftazidime	1/25 %	Ceftazidime	4/100 %
	Daptomicina	29/93.5 4%	Ceftriaxona	5/100 %	Ceftriaxona	1/25 %	Ceftriaxona	4/100 %
	Eritromicina	24/77.4 1%	Cefuroxima		Cefuroxima		Cefuroxima	
	Gentamicina	29/93.5 4%	Ciprofloxacina	3/60 %	Ciprofloxacina	2/25 %	Ciprofloxacina	2/50 %
	Linezolid	31/100 %	Ertapenem	5/100 %	Ertapenem	3/75 %	Ertapenem	4/100 %
	Meropenem		Fosfomicina	5/100 %	Fosfomicina	3/75 %	Fosfomicina	4/100 %
	Minociclina	18/58.0 6%	Gentamicina	4/80 %	Gentamicina	2/50 %	Gentamicina	3/75 %
	Nitrofurantoina	28/90.3 2%	Imipenem	5/100 %	Imipenem	4/100 %	Imipenem	4/100 %
	Norfloxacina	21/67.7 4	Levofloxacina	1/20 %	Levofloxacina	0%	Levofloxacina	1/25 %
	Oxacilina	14/45.1 6%	Meropenem	5/100 %	Meropenem	4/100 %	Meropenem	4/100 %
	Penicilina	1/3.22	Nitrofurantoina		Nitrofurantoina	2/50 %	Nitrofurantoina	
	Rifampicina	29/93.5 4%	Norfloxacina		Norfloxacina		Norfloxacina	
	Teicoplanina	22/70.9 6%	Piperacilina/Tazobactam	5/100 %	Piperacilina/Tazobactam	2/50 %	Piperacilina/Tazobactam	4/100 %

	Tetraciclina		Tetraciclina		Tetraciclina		Tetraciclina	
	TMP/SMX	30/96.7 7%	TMP/SMX	3/60 %	TMP/SMX	1/25 %	TMP/SMX	3/75 %
	Vancomicina	27/100 %	Aztreonam		Aztreonam		Aztreonam	
	Ceftaroline	23/74.1 9%						

Tabla 2. Distribución de los cultivos de piel/osteoarticulares de acuerdo al grupo etario y género

	# cultivos de piel/osteoarticulares Fr/Fa		
	Femenino	Masculino	Total
Neonatos	0	1	1
L. menor	6	4	10
L. mayor	2	3	5
Preescolar	2	3	5
Escolar	5	6	11
Adolescente	10	17	27
Total	25	34	59

Tabla 3. MO más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Femenino	S. aureus (12/48%)	MRSA
	Enterobacteriaceae (8/32%)	BLEA
Masculino	S. aureus (19/55.88%)	MRSA
	Enterobacteriaceae (11/32.35%)	BLEA

Tabla 4. MO más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Neonatos	Candida albicans 1/100%	
Lactantes menores	S. aureus (6/60%)	MSSA
	Candida albicans (1/10%)	

Lactantes mayores	S. aureus (3/60%)	MSSA
	Streptococcus pyogenes (2/40%)	MLS
Preescolares	S. aureus (4/80%)	MRSA
	Proteus mirabilis (1/20%)	BLEA
Escolares	S. aureus (5/45.45%)	MRSA
	Enterobacteriaceae (4/36.36%)	BLEA
Adolescentes	S. aureus (13/48.14%)	MRSA
	E. coli (4/14.81%)	BLEA

OTRAS MUESTRAS

	E. coli		Otras enterobacterias		Sstafilococo Aureus	
Fa/Fr	12/25%		12/25%		12/25%	
Resistencia antibiótica	Perfil	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr	Perfil resistencia	Fa/Fr
	BLEA	6/50%	AMPC	5/41.7%	MSSA	9/75%
	AMPC	3/25%	MS	3/25%	POSIBLE MLS	3/25%
	BLEE	2/16.7%	BLEA	3/25%		
Sensibilidad antibiótica	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr	Antibiótico	Fr
	Amikacina	91%	Amikacina	91%	Amikacina	
	Amoxicilina/Ácido clavulánico		Amoxicilina/Ácido clavulánico		Amoxicilina/Ácido clavulánico	
	Ampicilina		Ampicilina	27.3%	Penicilina	16.7%
	Ampicilina/Sulbactam	20%	Ampicilina/Sulbactam	45.4%	Ampicilina/Sulbactam	
	Cefazolina	41.7%	Cefazolina	40%	Cefazolina	
	Cefepime	58.3%	Cefepime	75%	Clorafenicol	91%
	Cefoxitina	66.7%	Cefoxitina	58.3%	Cefoxitina	75%
	Ceftazidime	75%	Ceftazidime	75%	Ceftaroline	100%
	Ceftriaxona	58.3%	Ceftriaxona	70%	Daptomicina	91%
	Cefuroxima		Cefuroxima		Clindamicina	91%
	Ciprofloxacina	33%	Ciprofloxacina	75%	Ciprofloxacina	100%
	Ertapenem	91%	Ertapenem	90%	Eritromicina	75%

	Fosfomicina	80%	Fosfomicina	90%	Fosfomicina	
	Gentamicina	83.3%	Gentamicina	92%	Gentamicina	100%
	Imipenem	91%	Imipenem	90%	Teicoplanina	72%
	Levofloxacin	33%	Levofloxacin	33%	Linezolid	100%
	Meropenem	91%	Meropenem	100%	Minociclina	87%
	Nitrofurantoína		Nitrofurantoína		Nitrofurantoína	100%
	Norfloxacin		Norfloxacin		Norfloxacin	100%
	Piperacilina Tazobactam	91%	Piperacilina Tazobactam	75%	Oxacilina	75%
	Tetraciclina		Tetraciclina		Rifampicina	100%
	TMP/SMX	8.3%	TMP/SMX	90%	TMP/SMX	100%
	Aztreonam		Aztreonam		Vancomicina	100%

Tabla 2. Distribución de los otras muestras de acuerdo al grupo etario y género

	# Otras muestras Fr/Fa		Total
	Femenino	Masculino	
Neonatos	7	4	11
L. menor	5	2	7
L. mayor		2	2
Preescolar	2	2	4
Escolar	3	4	7
Adolescente	6	11	17
Total	23	25	48

Tabla 3. MO más frecuentes por género y sus perfiles de resistencia

	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Masculino n=25	Estafilococo Aureus 8/32%	MSSA n=6
	E. Coli 4/16%	BLEA n=2 - AMPC n=2
	Klebsiella spp 4/16%	BLEA n=3
Femenino n=23	E. Coli 8/35%	BLEA n=4
	Estafilococo Aureus 4/17.5%	MSSA n=3
	Salmonella 2/8.8%	MS n=2

Tabla 4. MO más frecuentes por grupo etario y perfil de resistencia		
	MO Fa/Fr	Perfil resistencia
Neonatos	Estafilococo Epidermidis 3/27%	MRSA n=2
	Streptococcus Mitis 2/18%	MS
Lactantes menores	Estafilococo Aureus 3/43%	MSSA
	Salmonella 2/28%	MS
Lactantes mayores	E Coli 1/50%	AMPC
	Estafilococo Aureus 1/50%	MSSA
Preescolares	E. Coli 2/50%	BLEA-BLEE
	Proteus Mirabilis 1/25%	MS
Escolares	E. Coli 4/57%	BLEA 2
	Estafilococo Aureus 2/28%	MSSA-MRSA
Adolescentes	E. Coli 4/24%	BLEA 2
	Estafilococo Aureus 24%	MSSA 3

11. BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. About Antimicrobial Resistance. Antibiotic/Antimicrobial Resistance. [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 25] Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Combat Antimicrobial Resistance Globally. Antibiotic/Antimicrobial Resistance. [Internet]. 2018. [cited 2019 Aug 25] Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/intl-activities.html>
- World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation. [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 25] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf?sequence=1>
- Campos, J. La resistencia a antibióticos: un problema pediátrico. AEPap ed. 2006 [revisión 2006; consultado 2019 Aug 25] Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/resistencia_antib.pdf
- Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, Rai G. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal. BMC infectious diseases. [Internet]. 2019. [cited 2019 Aug 25] Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518643/pdf/12879_2019_Article_3997.pdf

6. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and Antibiotic Resistance in the Community and Hospital-Induced Urinary Tract Infected Children. *Journal of global Antimicrobial Resistance*. [Internet]. 2019. [cited 2019 Sep 07] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340182>

7. Wang MM, Chen C, MD, Fang C MM, Zhou M MM, Xu MD, Jing MD. Perfiles de resistencia a antibióticos y patrones de resistencia a múltiples fármacos de *Streptococcus pneumoniae* en pediatría, un estudio retrospectivo multicéntrico en China continental. *Medicine*. [Internet]. 2019. [cited 2019 Aug 25] Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/06140/Antibiotic_resistance_profiles_and_multidrug.25.aspx#pdf-link

8. Hongchao J, Min S, Liyue K, Hailin H, Lijuan Q, Li L, Jing M, Tingyi D, Mao F, Qiangming S, Xiaomei L. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015. *PLoS ONE*. [Internet]. 2017. [cited 2019 Sep 07] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491142/>

9. Taborda R, Silva L, Orlandi P, Batista F, Rodrigues R, Matos N. Characterization of enteroaggregative escherichia coli among diarrheal children in western brazilian amazon. *Arq. Gastroenterol*. [Internet]. 2018. [cited 2019 Aug 25]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032018002400390&lng=en

10. Bartoloni A, Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Magnelli D, Maggio TD, et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clinical Microbiology and Infection*. [Internet]. 2013. [cited 2019 Aug 31] Available: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60982-4/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60982-4/fulltext)

11. Agudelo C, Castañeda E, Corsol A, Regueiral M, Brandileone M, Grupo SIREVA. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000-2005. *Revista panamericana de salud pública*. [Internet]. 2019. [cited 2019 Aug 25] Available from: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892009000400004&script=sci_abstract

12. Ochoa T, Egoavil M, Castillo M, Reyes I, Chaparro E, Silva W, Campos F, Sáenz A. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Perú. *Revista Panamericana de Salud Pública*. [Internet]. 2010. [cited 2019 Sep 08] Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2010.v28n2/121-127/>

13. De Oliveira AM, Dalla LM, Bonato D, Santos S, Gelain M, De Cunto MC, Mariano VH, Monteiro S. Acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to the antimicrobial agents and their serotypes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. [Internet]. 2008. [cited 2019 Sep 08] Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2008000400014
14. Acosta K, Camacho J, Cano X, Espitia N. Perfil microbiológico de los uropatógenos no asociados al cuidado de la salud y su resistencia bacteriana en la población pediátrica de los 0 a los 12 años en dos unidades de servicios de Engativá y Bosa en el año 2016. [Internet]. 2017. [cited 2019 Aug 25] Available from: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/834/1/Trabajo%20de%20grado%20resistencia%20bacteriana.pdf>
15. Castañeda E, Leal AL, Castillo O, De La Hoz F, Vela MC, Arango M, Trujillo H, Levy A, Gama ME, Calle M, Valencia ML, Parra W, Agudelo N, Mejía GI, Jaramillo S, Montoya F, Porras H, Sánchez A, Saa D, Di Fabio JL, Homma A. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Pneumococcal Study Group in Colombia*. [Internet]. 1997. [cited 2019 Sep 08] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9185142>
16. Heredia E. Tipificación y perfiles de resistencia antibiótica en unidades neonatales de Bogotá durante los años 2008-2012. [Internet]. 2014. [cited 2019 Aug 25] Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/11523/Perfiles%20de%20resistencia%20antibi%C3%B3tica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. OMS. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. [Internet]. 2017. [cited 2019 Aug 25] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253135/9789243549408-spa.pdf;jsessionid=98B82F9E10438FEF27615FAC991835BA?sequence=1>
18. OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. World Health Organization; 2017. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>
19. Rodríguez J, Ramón J, Alvarez L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros J, Cobo J, Delgado O, Garnacho J, Grau S, Horcajada J, Hornero A, Murillas J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz P, San Juan R, Sierra R. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. [Internet]. 2012. [cited 2019 Sep 06] Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa--S0213005X11003259>
20. Plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos. Plan Estratégico [Internet]. Minsalud.gov.co. 2018 [cited 24 October 2019]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>

21. Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. 1998. [cited 2019 Aug 07]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
22. What CDC is Doing: Antibiotic Resistance (AR) Solutions Initiative [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 18 September 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/index.html>
23. Serra MA. Microbial resistance in the current context and the importance of knowledge and application in antimicrobial policy. Revista Habanera de Ciencias Médicas. [Internet]. 2017. [cited 2019 Sep 08] Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011
24. Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance | NARMS | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [cited 8 September 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html#targetText=Microbes: Living organisms, like bacteria,three or more drug classes.>
25. La resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [cited 19 October 2019]. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/>
26. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud" [Internet]. Scielo.sld.cu. 2017 [cited 8 November 2019]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009
27. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance [Internet]. Apps.who.int. 2014 [cited 28 October 2019]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
28. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Temas de bacteriología y virología médica. [Internet]. 2008 [citado 2019 Nov 04]. Disponible en:<http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf>
29. FAO.ORG. La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología. [Internet]. 2004 [citado 2019 Nov 04]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/y5468s/y5468s0d.htm#TopOfPage>
30. Loera-Valenzuela, P.B. & Lopez-Ortiz, C.E. & Romero-Vela, C.D. & Luevanos Escareño, Miriam & Balagurusamy, Nagamani. Mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida a antibióticos en bacterias. Revista Medicina de Torreon. 8. 67. [Internet]. 2016 [citado 2019 Nov 04]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312324922_Mecanismos_de_resistencia_intrinseca_y_adquirida_a_antibioticos_en_bacterias

31. Bello A, Tanis C. ¿Qué son los mecanismo de resistencia? Comprender los determinantes genéticos de la resistencia bacteriana gramnegativa. Boletín de Microbiología Clínica Volumen 40, número 20, páginas 165-17. [Internet]. 2018 Oct [citado 2019 Nov 04]. Disponible en: <https://crai.referencistas.com:2055/science/article/pii/S0196439918300916>
32. Cercenado E, Cantón R. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [Internet]. 2011 [citado 2019 Nov 04]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>
33. Bou G, Fernández-Olmos A, García C, Sáez-Nieto J, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [Internet] 2011 [citado 2019 Nov 08]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-metodos-identificacion-bacteriana-el-laboratorio-S0213005X11001571>
34. Mühlhauser P. Rivas T. Laboratorio de microbiología: conocimientos básicos para un clínico. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet] 2014 [citado 2019 Nov 08]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700720>
35. Cercenado E, Saavedra-Lozano J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales. Anales de pediatría continuada. [Internet] 2009 [citado 2019 Nov 08]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-antibiograma-interpretacion-del-antibiograma-S1696281809719274>
36. Secretaría distrital de salud. Manual de actualización de en resistencia bacteriana y normas CLSI M100-S20 2010. [Internet] 2010 [citado 2019 Nov 08]. Disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/M anual_Resistencia_SDS_2010.pdf
37. Gómez-Garcés J, Aracil B, Gil Y. Comparación entre dilución en agar y otras 3 técnicas para la determinación de la sensibilidad de 228 aislamientos clínicos de bacilos gramnegativos no fermentadores. Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-comparacion-entre-dilucion-agar-otras-S0213005X09001177>
38. Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Manual para la primera fase de implementación [Internet]. Apps.who.int. 2017 [cited 11 September 2019]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253135/9789243549408-spa.pdf?sequence=1>
39. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Apps.who.int. 2016 [cited 14 September 2019]. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=>

40. P. Vásquez Hoyos, et al. Caracterización de pacientes pediátricos con hemocultivos positivos del servicio de cuidado intensivo pediátrico del Hospital San José Bogotá, abril 2012 a 2017. *Infectio* [Internet] 2019 [citado 2019 Nov 04]; 23(2):183-188. . Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/776>

41. Rodríguez-Salazar C, Recalde-Reyes D, Padilla-Sanabria L. Análisis del uso de antibióticos en antibiogramas de urocultivos realizados por un laboratorio clínico de la región centro-occidental de Colombia. *Univ. Salud.* [Internet] 2017 [citado 2019 Nov 04]; 19(3):378-387. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0124-71072017000300378

42. Resolución Número 8430 de 1993 [Internet]. Minsalud.gov.co. 1993 [cited 6 November 2019]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

43. Ley 1581 de 2012 - Gestor Normativo Función Pública [Internet]. *Funcionpublica.gov.co.* 2012 [cited 7 November 2019]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>

44. Gupta P, Mandal J, Krishnamurthy S, Barathi D, Pandit N. Profile of urinary tract infections in paediatric patients. [Internet] 2015 [cited 06 December 2020] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112850/>.

45. Martínez M, Cuellar Y. Perfil de resistencia de bacterias aisladas en hemocultivos. Servicios de infectología y unidad de cuidado intensivo pediátrico. Hospital Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva 2008. [Internet] 2008 [citado 06 Diciembre 2020] Disponible en: <https://contenidos.usco.edu.co/salud/images/documentos/grados/T.G.Medicina/315.T.G-Marly-Rocio-Mart%C3%ADnez-Meneses,-Yulie-Alexandra-Cuellar-Bermeo-2009.pdf>

46. Ishimwel E, Rogo T. Antibiotic Resistance in Children with Bacteremia Admitted in the Largest Tertiary Hospital in Rwanda. [Internet] 2015 [cited 06 December 2020] Available from: <http://www.bioline.org.br/pdf?rw18005>

47. Manyahi J, Kibwana U, Mgimba E, Majigo M. Multi-drug resistance bacteria predict mortality in blood stream infection in a tertiary setting in Tanzania. [Internet] 2019 [cited 06 December 2020] Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/705863v1>

48. Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, Murray A, Gaston MS. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in Children. *J Med Microbiol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Dec 10]; 64(4): 446-53. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000026>

49. Zunino C, Vomero A, Pandolfo S, Gutiérrez C, Algorta G, Pérez MC, et al. Etiología y evolución de las infecciones osteo-articulares 2009-2015. Hospital Pediátrico del centro hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. Rev. Chil Infectol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Dec 10]; 34(3):235-42. Available from: www.sochinf.cl

50. Rodríguez M, Fierro R, Corona C. Resistencia y sensibilidad antibiótica en cepas aisladas de líquido abdominal en pacientes con sepsis abdominal. [Internet] 2017 [citado 2020 Dic 04]. Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v7/n4/sepsisabdominal.pdf>

51. Saldaña Pa, Graue-Hernández Ea, Hernández-Camarena J a. Perfil microbiológico y sensibilidad a antibióticos de microorganismos aislados de infecciones conjuntivales en el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. Reporte del año 2012. Revista mexicana de oftalmología. . [Internet] 2014 [citado 2020 Dic 5]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451914000079>