



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS LIMA, PERÚ 2013-2017

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el título profesional de licenciado en Tecnología Médica en la
especialidad de Laboratorio y Anatomía Patológica

Autora:

Torres Mora, Carolina Katherine

Asesor:

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique
(ORCID: 0000-0001-9427-9281)

Jurado:

Garay Bambaren, Juana Amparo
Rojas Leon, Roberto Eugenio
Chero Pisfil, Zoila Santos

Lima - Perú

2021

Referencia:

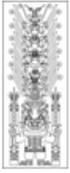
Torres, C. (2021). *Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos de una unidad de cuidados intensivos pediátricos Lima, Perú 2013-2017* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5264>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

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



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS LIMA, PERÚ 2013-2017

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el título profesional de licenciado en Tecnología Médica en la especialidad de

Laboratorio y Anatomía Patológica

Autora

Torres Mora, Carolina Katherine

Asesor

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

Jurado

Garay Bambaren, Juana Amparo

Rojas Leon, Roberto Eugenio

Chero Pisfil, Zoila Santos

Lima – Perú

2021

Dedicado a...

Mi familia, por todo su aprecio y comprensión.

Sobre todo a mis padres, Mario y Silvia, por inculcarme el amor al estudio mientras me motivan a ser mi mejor versión.

Y en memoria a Antonella Small Sánchez, mi pequeña angel, quién se convirtió en una de mis motivaciones personales para este trabajo.

Para ellos con todo mi amor.

Agradecimientos

A Dios, nuestro Señor, nuestro padre celestial, quien siempre guía nuestras vidas.

Al Dr. Alfredo Guillen Oneeglio,

por todas sus enseñanzas transmitidas a través de su pasión por la microbiología en pregrado y al inicio de este trabajo. A quién siempre recordaré con aprecio y mi más sincero respeto.

A la Mg. Morayma Lagos Castillo,

mi más sincero agradecimiento por toda su paciencia, asesoría y todos sus conocimientos ofrecidos en cada paso del presente trabajo.

Al Lic. José María Olivo López,

por sus consejos, asesoría y por la confianza brindada para el inicio de este trabajo.

Al Lic. Jose Matta Chuquisapon,

por toda la guía, su aporte y conocimiento en el desarrollo y culminación del presente trabajo.

Al Mg. Cesar Guerrero Barrantes,

por toda su asesoría, confianza, tiempo y paciencia en el desarrollo de la presente investigación.

A los miembros del jurado, el Mg. Roberto Rojas Leon , la Mg. Juana Amparo Garay y en memoria del Dr. Jose Diaz Tello por su paciencia y sus observaciones para el perfeccionamiento del presente trabajo.

Y a todos aquellos que de alguna manera han contribuido en el desarrollo de la presente investigación, así como también, para todos los licenciados y/o docentes que se han convertido en mis amigos y que a través de sus enseñanzas me han motivado al amor por la Microbiología, sin necesidad de contribuir en el presente trabajo.

A todos ellos, muchas gracias.

**“SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS LIMA, PERÚ 2013-2017”**

AUTORA

Torres Mora Carolina Katherine

ASESOR

Mg. Guerrero Barrantes Cesar Enrique

Indice

Resumen		xiii
Abstract		xiv
I. Introducción		1
1.1. Descripción y Formulación del Problema		3
1.2. Antecedentes		5
1.3. Objetivos		9
1.4. Justificación		10
1.4.1. Limitaciones del estudio		11
1.5. Hipótesis		12
II. Marco Teórico		13
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación		13
2.1.1. Mortalidad Infantil		13
2.1.2. Infecciones Asociadas a Atención Sanitaria		13
2.1.2.1. Tipos de infecciones Asociadas a Atención Sanitaria Pediátrica		13
2.1.3. Aislamientos Clínicos más frecuentes en UCI		14
2.1.3.1. Aislamientos Clínicos en Gramnegativos		15
2.1.3.1.1. Gramnegativos no fermentadores		15
A. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		16
B. <i>Acinetobacter baumannii</i>		17
C. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		20
2.1.3.1.2. Gramnegativos fermentadores		22
A. <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>		25

2.1.3.2. Aislamientos Clínicos en Grampositivos	26
2.1.3.2.1. Género <i>Staphylococcus</i>	27
A. <i>Staphylococcus aureus</i>	27
B. <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	29
C. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	29
2.1.3.2.2. Género <i>Enterococcus</i>	30
2.1.3.3. Aislamientos Fúngicos	32
2.1.3.3.1. <i>Candida albicans</i>	32
2.1.4. Antimicrobianos	33
2.1.4.1. Familia de Antibacterianos	33
2.1.4.1.1. Antibióticos betalactámicos	33
2.1.4.1.2. Aminoglucósidos	34
2.1.4.1.3. Quinolonas	34
2.1.4.1.4. Macrólidos	34
2.1.4.1.5. Glucopéptidos	35
2.1.4.1.6. Lincosamidas	35
2.1.4.1.7. Sulfametoxazol/trimetoprim	35
2.1.4.2. Familia de Antifúngicos	35
2.1.4.2.1. Fluconazol	35
2.1.5. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos	36
2.1.6. Definición de términos básicos	38
III. Método	40
3.1. Tipo de investigación	40

3.2. Ámbito temporal y espacial	40
3.3. Variables	40
3.3.1. Variable independiente	40
3.3.2. Variables dependientes	40
3.3.3. Variables secundarias	40
3.3.4. Operacionalización de variables	40
3.4. Población y muestra	42
3.4.1. Población	42
3.4.2. Muestra	42
3.5. Instrumentos	42
3.6. Procedimientos	43
3.7. Análisis de datos	43
3.8. Consideraciones éticas	44
IV. Resultados	45
4.1. Frecuencia de Aislamientos Clínicos	45
4.1.1. Principales Aislamientos Gramnegativos	47
4.1.2. Principales Aislamientos Grampositivos	47
4.1.3. Principales Aislamientos Fúngicos	48
4.2. Susceptibilidad Antimicrobiana por Bacteria Identificada	50
4.2.1. Gramnegativos	50
4.3. Susceptibilidad Antimicrobiana en los Aislamientos Fúngicos	60
4.4. Aislamientos Clínicos según sexo y edad	61
4.5. Aislamientos Clínicos y su Susceptibilidad antimicrobiana según tipo de muestra	62

4.6. Mecanismos de Resistencia en Gramnegativos	66
4.6.1. BLEE en Gramnegativos	66
4.6.2. AMPc, carbapenemasas, MBL reportados y calculados en Gramnegativos	67
4.7. Mecanismos de Resistencia en Grampositivos	68
4.7.1. Resistencia a Oxacilina	68
4.7.2. Resistencia a meticilina calculada y MLSB en Grampositivos	69
4.8. Evolución de los aislamientos clínicos y sus mecanismos de resistencia	70
4.8.1. Evolución de los Aislamientos Clínicos	70
4.8.2. Evolución de los Mecanismos de Resistencia	72
4.8.2.1. BLEE total y AMPc (calculado) total por año de aislamiento	72
4.8.2.2. BLEE en los Aislamientos Gramnegativos por año de aislamiento	73
4.8.2.3. Carbapenemasas, MBL calculados por año de aislamiento en <i>Pseudomonas</i>	74
V. Discusión de resultados	76
VI. Conclusiones	87
VII. Recomendaciones	89
VIII. Referencias	90
IX. Anexos	110
Anexo A. Abreviaturas	110
Anexo B. Clasificación de las Betalactamasas	111
Anexo C. Antibacterianos testados	112
Anexo C1. Mecanismos de resistencia reportados y calculados en aislamientos Gramnegativos	113
Anexo C2. Mecanismos de resistencia reportados y calculados en aislamientos	

Grampositivos	114
Anexo C3. Evolución de los mecanismos de resistencia en los aislamientos	
Gramnegativos	115
Anexo C4. Programa de recolección de datos Whonet 5.6	116
Anexo C5. Base de datos categorizada en Microsoft office Excel versión 2016	117
Anexo D. Matriz de consistencia	118

Lista de Tablas

Tabla 1. Principales géneros y especies de la familia Enterobacteriaceae y síndromes clínicos asociados.....	24
Tabla 2. Frecuencia de aislamientos clínicos según grupo de gérmenes: Bacterias Gramnegativas, Grampositivas y Hongos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....	46
Tabla 3. Resistencia a los betalactámicos en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....	52
Tabla 4. Resistencia a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfametoxazol/trimetoprim en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....	54
Tabla 5. Resistencias a los betalactámicos y aminoglucósidos en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....	56
Tabla 6. Resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim, macrólido, lincosamida, fluoroquinolonas y vancomicina en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....	58
Tabla 7. Aislamientos clínicos según sexo y edad de los pacientes de la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....	61
Tabla 8. Aislamientos clínicos según tipo de muestra en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....	64
Tabla 9. Susceptibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> según tipo de muestra en la UCIP del 2013 al 2017.....	65
Tabla 10. Principales aislamientos clínicos de la UCIP del INSN durante 5 años.....	70

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Test de Hodge modificado para la detección de carbapenemasas.....</i>	19
Figura 2. <i>Prueba de sinergia de doble disco para la detección de MBL.....</i>	20
Figura 3. <i>Método de doble disco positivo para la detección de BLEE.....</i>	26
Figura 4. <i>Detección de fenotipo MLSB.....</i>	29
Figura 5. <i>Mecanismos de resistencia bacteriana.....</i>	38
Figura 6. <i>Frecuencia de aislamientos clínicos según tipo de microorganismo en la UCI Pediátrica del INSN en los años 2013 al</i>	45
Figura 7. <i>Principales aislamientos Gramnegativos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....</i>	47
Figura 8. <i>Principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....</i>	48
Figura 9. <i>Principales aislamientos fúngicos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....</i>	49
Figura 10. <i>Susceptibilidad antimicrobiana a los betalactámicos en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	53
Figura 11. <i>Susceptibilidad antimicrobiana a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfametoxazol/trimetoprim en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	55
Figura 12. <i>Susceptibilidad antimicrobiana a los betalactámicos y aminoglucósidos en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	57
Figura 13. <i>Susceptibilidad antimicrobiana a sulfametoxazol/trimetoprim, macrólido, lincosamida, fluoroquinolonas y vancomicina en los principales aislamientos clínicos</i>	

<i>Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>59</i>
Figura 14. <i>Susceptibilidad antifúngica al fluconazol y voriconazol en la UCIP en los años 2013 al 2017.....</i>	<i>60</i>
Figura 15. <i>Aislamientos clínicos según sexo de los pacientes de la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.....</i>	<i>62</i>
Figura 16. <i>Betalactamasa de espectro extendido reportados en los principales aislamientos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>66</i>
Figura 17. <i>Mecanismos de resistencia calculados en los aislamientos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>67</i>
Figura 18. <i>Resistencia a Oxacilina reportados en los principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>68</i>
Figura 19. <i>Mecanismos de Resistencia calculados y reportados en los principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>69</i>
Figura 20. <i>Principales aislamientos Gramnegativos durante 5 años.....</i>	<i>71</i>
Figura 21. <i>Principales aislamientos Grampositivos durante 5 años.....</i>	<i>71</i>
Figura 22. <i>Principales aislamientos fúngicos durante 5 años.....</i>	<i>72</i>
Figura 23. <i>Evolución de BLEE y AMPc durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>73</i>
Figura 24. <i>Evolución de BLEE aislados en los principales aislamientos Gramnegativos durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>74</i>
Figura 25. <i>Evolución de los mecanismos de resistencia calculados en Pseudomonas aeruginosa durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.....</i>	<i>75</i>

Resumen

Objetivo: Describir el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú. **Método:** Esta investigación es retrospectiva y transversal. Se recolectó datos del programa Whonet 5.6 del Servicio de microbiología y se analizó usando el software Microsoft Office Excel. La susceptibilidad antimicrobiana se analizó usando las guías M60 ED2; M100 S23, S24, S25, edición 26 y 27 del CLSI. **Resultados:** Se analizaron 1241 aislamientos clínicos, 51.8% fueron Gramnegativos, 32.4% Grampositivos y 15.8% hongos. *Pseudomonas aeruginosa* presentó 76.5% de resistencia a los carbapenémicos, además, sus carbapenemasas y MBL calculadas constan de 64.7% y 6.2%. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentaron BLEE con 77.5% y 66.1%, así mismo, se les calculó AMPc con 5.6% y 11%. *Enterococcus faecium* presentó 82.4% de resistencia a vancomicina y *Staphylococcus epidermidis* presentó 79.2% de resistencia a oxacilina. **Conclusión:** Se observó mayor frecuencia de aislamientos Gramnegativos. Altas tasas de resistencia en *P. aeruginosa*, sobre todo, a los carbapenémicos. *E. faecium* describe únicamente resistencia a vancomicina; así como, *Candida albicans*, a los azoles. *E. coli* describe variaciones en sus resistencias según tipo de muestra. Altas tasas de mecanismos de resistencia en *S. aureus* a MLSB; en *K. pneumoniae* y *E. coli* a las BLEE. En *E. coli* y *K. pneumoniae*, las AMPc calculadas describen un posible aumento en su aislamiento, así como, en las MBL de *P. aeruginosa*.

Palabras clave: Aislamientos clínicos, susceptibilidad antimicrobiana, mecanismos de resistencia, unidad de cuidados intensivos, pediatría.

Abstract

Objective: Describe the antimicrobial susceptibility profile in clinical isolates of the Intensive Care Unit in a Pediatric Institute from 2013 to 2017, Lima, Peru. **Method:** This research is retrospective and cross-sectional. Data was collected from the Whonet 5.6 program of the Microbiology Service and analyzed using Microsoft Office Excel software. Antimicrobial susceptibility was analyzed using the M60 ED2; M100 S23, S24, S25, 26 and 27 edition of the CLSI guidelines. **Results:** 1241 clinical isolates were analyzed, 51.8% were Gram-negative, 32.4% Gram-positive and 15.8% fungi. *Pseudomonas aeruginosa* presented 76.5% resistance to carbapenems, in addition, its carbapenemases and MBL calculated consist of 64.7% and 6.2%. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* presented ESBL with 77.5% and 66.1%, likewise, cAMP was calculated with 5.6% and 11%. *Enterococcus faecium* presented 82.4% resistance to vancomycin and *Staphylococcus epidermidis* presented 79.2% resistance to oxacillin. **Conclusion:** A higher frequency of Gram-negative isolates was observed. High rates of resistance in *P. aeruginosa*, especially to carbapenems. *E. faecium* describes only vancomycin resistance; as well as, *Candida albicans*, to the azoles. *E. coli* describes variations in its resistance depending on the type of sample. High rates of resistance mechanisms in *S. aureus* to MLSB; in *K. pneumoniae* and *E. coli* to ESBL. In *E. coli* and *K. pneumoniae*, the calculated cAMPs describe a possible increase in their isolation, as well as in the MBL of *P. aeruginosa*.

Key words: *Clinical isolates, antimicrobial susceptibility, resistance mechanisms, intensive care unit, pediatrics.*

I. Introducción

Actualmente nos encontramos en medio de una pandemia que ha arrasado con vidas y ha desestabilizado a toda la humanidad. Nos ha recordado que no debemos dejar de lado la importancia que tienen los microorganismos y el hábitat que compartimos con ellos día a día.

Los aislamientos clínicos que se desarrollarán en la presente investigación, son aquellos microorganismos patógenos que fueron aislados del resto de microorganismos que lo acompañan en una determinada muestra clínica, como abscesos, orina, aspirado traqueal, entre otros. La vigilancia de dichos aislamientos clínicos y su evolución de las resistencias a los antimicrobianos es de alta relevancia en un servicio de salud, porque le proporcionan al médico tratante, referencias sobre los microorganismos causantes de infecciones, así como su comportamiento frente a los antibióticos y por ende la evaluación de una mejor opción terapéutica. Y si a esto, le sumamos el hecho de que individuos inmunodeficientes y en estado crítico puedan adquirir infecciones pese a la gravedad de su estado, entonces el tiempo se convierte en un factor determinante para salvaguardar sus vidas. De hecho, toma mayor relevancia cuando existen factores de riesgo propias de su naturaleza infantil, apreciándose vulnerables ante cualquier riesgo de infección. De esta manera, los pacientes pediátricos que poseen mayor riesgo de presentar estas infecciones, son aquellos que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y que son sometidos a tratamientos invasivos. Es por ello que no se debe dejar de lado la vigilancia de los aislamientos clínicos, que describa oportunamente a los agentes patógenos causantes de infecciones que pueda adquirir el paciente pediátrico durante el lapso de su estancia hospitalaria, evitando que se prolongue mediante un tratamiento empírico y oportuno, y que adicionalmente pueda disminuir los costos de atención médica.

La resistencia a los antimicrobianos es un tema que se viene desarrollando décadas atrás, debido al aumento de los mecanismos de resistencia que los aislamientos clínicos van adquiriendo como parte de su naturaleza para seguir subsistiendo y, por ende, no responden a los antibióticos de uso común. Por lo que diversos entes gubernamentales como la Sociedad estadounidense de enfermedades infecciosas (IDSA) vienen fomentando la implementación de nuevos antibióticos y a su vez, han recomendado el estudio de aislamientos clínicos frecuentes que tienen por siglas ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* - *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) utilizadas comúnmente para explicar a las bacterias que “escapan” de la acción letal de los antibióticos y que están presentes tanto en infecciones nosocomiales como en la representación de paradigmas de patogénesis, transmisión y resistencia (Boucher *et al.*, 2009).

De la misma forma, la Organización mundial de la Salud (OMS) propuso en el 2017 una lista de las bacterias multidrogo resistentes con tres niveles de prioridad. El primer nivel o prioridad crítica hace mención a tres patógenos: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y a las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, además siendo esta última, productora de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Paralelamente, en el segundo nivel o de prioridad elevada mencionan a seis patógenos, siendo de interés particular, *Staphylococcus aureus* tanto resistente a meticilina (MRSA) como con sensibilidad intermedia y resistencia a vancomicina; así mismo, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

Con todo lo mencionado, hace falta una herramienta que nos permita describir en una base estadística a dichos aislamientos clínicos circulantes, según tipo de muestra de donde fueron identificados, así como, su comportamiento de resistencia y sensibilidad frente a los antibióticos, tomando en cuenta también sus mecanismos de resistencia y la evolución de estos, para que pueda

contribuir al inicio de un tratamiento empírico, efectivo y oportuno en la UCI. Lo que se conoce hoy en día como un Mapa Microbiológico y que representa en esencia el objetivo fundamental de la presente investigación.

1.1. Descripción y Formulación del Problema

Uno de los objetivos del desarrollo del milenio (ODM) es reducir la mortalidad de los menores de cinco años en dos tercios, teniendo en cuenta que tres de sus principales causas de muerte son: la prematuridad, la neumonía y la diarrea (OMS, 2013). Además, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) y el Ministerio de Salud en nuestro país (MINSA), también consideran a las enfermedades de origen perinatal, las infecciones respiratorias agudas y las enfermedades diarreicas como tres de sus principales causas de mortalidad infantil (MINSA, 2005).

A escala mundial, tanto las infecciones causadas por los aislamientos clínicos como el amplio uso de antimicrobianos, se han convertido en una problemática en las unidades de cuidados intensivos pediátricos debido no solo a la morbilidad asociada al proceso infeccioso, sino a las consecuencias que los antibacterianos implican (Paris Licorish *et al.*, 2018).

Dichas infecciones se conocen comúnmente como Infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), definida como aquella condición local o sistémica proveniente de una reacción adversa a la existencia de un agente infeccioso o a su toxina(s), que acontece a un paciente en su estancia hospitalaria o atención ambulatoria y que no estaba presente en el momento de la admisión (MINSA, 2015). Se evalúa además que aproximadamente un tercio de los 4 millones de muertes neonatales que suceden en el mundo cada año se deben a IAAS (Lona Reyes *et al.*, 2015). Asimismo, estas infecciones ocasionadas por aislamientos clínicos son más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), con una prevalencia cercana a 30 % en EE.

UU y una mortalidad de 12 a 25 % en pacientes críticos. Donde el aislamiento clínico predominante fue *Staphylococcus* coagulasa negativo en estudios en Chile (Nercelles *et al.*, 2015). Además, los miembros de la familia Enterobacteriaceae también son considerados un grupo importante de aislamientos clínicos causantes de las IAAS (Huerta-García *et al.*, 2015). En esta familia de bacilos Gramnegativos, el mecanismo de resistencia más común es la interrupción de los anillos de antibióticos betalactámicos por hidrólisis enzimática (Mehrad *et al.*, 2015). Dichas enzimas son conocidas como betalactamasas, siendo las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) las más comunes, inclusive en las unidades de cuidados intensivos, ocasionando infecciones endémicas asociadas a resistencias antimicrobianas (Huerta-García *et al.*, 2015).

Así mismo, escasos hospitales nacionales mencionan en su mapeo microbiológico a las BLEE y a las carbapenemasas como dos mecanismos de resistencia antimicrobiana más frecuentes, sin embargo, existen otros mecanismos poco estudiados como las betalactamasas de tipo AMPc y las metalobetalactamasas (MBL) comúnmente aislados en bacilos Gramnegativos. Del mismo modo, es muy probable encontrar descripciones de resistencia a meticilina en bacilos Grampositivos, no obstante, poco se conoce sobre otros mecanismos de resistencia como MLSB (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B). En consecuencia, se desconoce la evolución de dichos mecanismos de resistencia, es decir, el seguimiento de sus frecuencias a través de los años. Por lo que, todo ello nos traduce someramente la falta de recursos para investigarlos y/o el desconocimiento de su importancia.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, consideramos importante conocer la distribución de los aislamientos clínicos y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana, por lo cual la presente investigación pretende estudiar los aislamientos clínicos frecuentes de IAAS y sus mecanismos de resistencia antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

permitiendo de esta manera que sirva de referencia a los profesionales de la salud para un mejor empleo de antibióticos.

1.1.1. Problema General

¿Cuál es el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?

1.1.2. Problemas Específicos

- ¿Cuál es la frecuencia de aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?
- ¿Cuáles son los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según edad y sexo de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?
- ¿Cuáles son los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según tipo de muestra clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?
- ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en los aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?
- ¿Cuál es la evolución de los aislamientos clínicos y de sus mecanismos de resistencia antimicrobiana de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?

1.2. Antecedentes

Putra *et al.* (2019) realizaron un estudio retrospectivo en Indonesia que llevó por título “*Microbial pattern and antibiotic susceptibility in pediatric intensive care unit Dr. Soetomo Hospital, Surabaya*” cuyos datos de los registros médicos del 2011 al 2016 revelaron 1138

resultados positivos por paciente que fueron analizados en muestras de sangre, orina, esputo, heces, LCR, tubo endotraqueal, hisopado de pus y líquido pleural. Los microorganismos encontrados estaban dominados por bacterias Gramnegativas. El porcentaje de las BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* descritas en el total de muestras, en muestras de sangre, orina y aspirados traqueales fueron 43.3%, 23.7%, 28.9% y 100%; así como, 60.1%, 60.2%, 100%, y 100%, respectivamente. Mientras que los porcentajes de MRSA en el total de las muestras como en lo reportado en muestras de sangre fueron semejantes al 48%.

Sandoval (2018) realizó un trabajo retrospectivo entre enero del 2017 y mayo del 2018, para su tesis que llevó por título “Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de tercer nivel en Quito, Ecuador”, aislándose 166 cultivos positivos en muestras de sangre, orina, secreción traqueal, heridas, LCR, puntas de catéter, heces y secreción vaginal. Las bacterias Gramnegativas fueron las más frecuentes. Las BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* descritas en el total de aislamientos, en muestras de orina y aspirado traqueal fueron 33.3%, 28.6% y 50%; así como, 66.7%, 66.7% y 66.6% respectivamente.

Araujo da Silva *et al.* (2019) realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en las UCI totales de tres hospitales pediátricos de Alemania y Brasil durante cuatro meses del 2016, así como, en el lapso del 2018 que llevo por título “*Patterns of antimicrobial consumption in neonatal and pediatric intensive care units in Germany and Brazil*”, describiendo porcentajes de resistencias en la UCIP brasileña mediadas por MRSA y la resistencia a oxacilina en *Staphylococcus coagulasa* negativo (80% y 64.7%). Así mismo, la resistencia a los carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron 83.3%, 0%, 5.1% y 0%, respectivamente.

Atay *et al.* (2019) realizaron una investigación retrospectiva en Turquía entre el 2011 al 2015 denominado “*Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: a retrospective study in a tertiary care center*”. Se analizaron 130 episodios de infecciones de las bacterias Gramnegativas en muestras de sangre, aspirado traqueal, orina, líquido pleural y catéter. Así como los porcentajes de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*, excepto en *Stenotrophomonas maltophilia*.

Akin *et al.* (2018) realizaron un estudio retrospectivo en Turquía entre el 2014 al 2015 denominado “*Determining the Infectious Pathogens and Their Resistance to Antibiotics in a Pediatric Intensive Care Unit*”, describiéndose 1502 aislamientos obtenidos de muestras de sangre, orina, esputo, LCR, hisopos de herida, aspirados traqueales y otros. La mayoría de las bacterias aisladas fueron Gramnegativas. *Staphylococcus* spp, *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp, fueron los gérmenes más frecuentes.

Mahaluca *et al.* (2018) realizaron una investigación retrospectiva en el Hospital de Mozambique durante el 2017 denominado “*The Etiology of Hospital Infections in the Intensive Care Unit of a Reference Hospital in Southern Mozambique*”, obteniendo 179 cultivos positivos en muestras de sangre, pus, orina, punta de catéter, esputo, exudado faríngeo y heces, de las cuales 127 aislamientos fueron de UCI pediátrica y el resto de la UCI en adultos. La mayoría de bacterias identificadas fueron gramnegativas. *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter* spp, fueron los gérmenes más frecuentes en la UCI pediátrica.

Atici *et al.* (2016) realizaron un estudio prospectivo en Turquía durante el 2011 al 2014 que llevó por título “*Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: Results of four-year surveillance*”, cuya finalidad fue evaluar la tasa y distribución de Infecciones de atención sanitaria, patógenos y patrones de susceptibilidad antimicrobiana en

una UCIP recién inaugurada. Se analizaron 224 infecciones de los cuales los tres patógenos más comunes fueron *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp fueron 53.8% y 45, respectivamente. Paralelamente, la resistencia a meticilina en *Staphylococcus coagulasa* negativo fue 78%.

El-Sahrigy *et al.* (2019) realizaron un estudio prospectivo en Egipto durante un año entre el 2014 al 2015 denominado “*Prevalence and Anti-Microbial Susceptibility of Hospital Acquired Infections in Two Pediatric Intensive Care Units in Egypt*”, analizándose 57 cultivos positivos en muestras de sangre, aspirado endotraqueal, orina y frotis de piel. Las bacterias Gramnegativas fueron las más frecuentes. *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp y *Klebsiella* spp, fueron los gérmenes más frecuentes.

El-Nawawy *et al.* (2018) realizaron un estudio prospectivo en Egipto durante el año 2016 que llevó por título “*Incidence of Multidrug-Resistant Organism Among Children Admitted to Pediatric Intensive Care Unit in a Developing Country*”, revelando que las bacterias Gramnegativas eran las más prevalentes, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los tres y dos únicos aislamientos de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp., respectivamente, presentaron MRSA y resistencia a vancomicina, respectivamente. Además, se describe BLEE de *Klebsiella pneumoniae* en tres de once aislamientos.

Labib *et al.* (2018) realizaron una investigación prospectiva en dos UCIP de Egipto durante un año entre el 2016 al 2017, que llevó por título “*Infection with gram-negative bacteria among children in a tertiary pediatric hospital in Egypt*”, observándose 291 infecciones por bacterias Gramnegativas, donde *Klebsiella* spp. fue la más prevalente. Se evaluó el perfil de susceptibilidad

en cinco aislamientos Gramnegativos más frecuentes: *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp.

Mamishi *et al.* (2019) realizaron un estudio prospectivo en un Hospital pediátrico de Irán durante seis meses, que llevó por título “*Antibiotic resistance and genotyping of gram-negative bacteria causing hospital-acquired infection in patients referred to Children’s Medical Center*”, aislándose 142 bacterias Gramnegativas de cultivos en sangre, heridas y fluidos corporales estériles. Los aislados más comunes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas* spp. Se determinó la resistencia de ocho aislados Gramnegativos, así como, la genotipificación de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Describir el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.
- Describir los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según edad y sexo de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.
- Describir los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según tipo de muestra clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.

- Describir los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en los aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.
- Describir la evolución de los aislamientos clínicos y de sus mecanismos de resistencia antimicrobiana de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.

1.4. Justificación

En nuestro país, la tasa de mortalidad en la niñez es un indicador importante del nivel de desarrollo social y de disponibilidad, utilización y acceso a los sistemas de salud (INEI, 2014). Además, se conoce que, a nivel nacional, hace siete años se registró 20 defunciones de niños < 5 años/ 1000 nacidos vivos; sin embargo, en el área rural fallecieron 32 niños < 5 años/ 1000 nacidos vivos y en el área urbana 15 defunciones de menores de 5 años/ 1000 nacidos vivos. (INEI, 2014).

Esto lleva a reflexionar que el aporte clínico en pro de la salud y mejoras en la estancia y calidad terapéutica clínica sigue siendo de mucha relevancia. En la actualidad, las IAAS constituyen un importante problema de salud en el mundo. Precisamente en América Latina en niños menores de cinco años alcanza cifras alrededor de 800 000 muertes por año y más del 40% acontecen en menores de 1 año (Martínez *et al.*, 2016).

Sin embargo, debemos tener en cuenta que la Organización Mundial de la Salud mencionó, que los casos relacionados a IAAS a nivel mundial no se encuentran consensuados, esto es en parte, por la dificultad de reunir datos fiables y por la falta de sistemas de vigilancia con la capacidad de uniformizar criterios de alta complejidad, en muchos países (OMS, 2013). Debido a ello, el presente estudio no pretende analizar a dichas infecciones, pero sí la posibilidad de contribuir al conocimiento de sus agentes causales más comunes y que de alguna manera permitan aumentar la poca información del cual se dispone a nivel nacional.

En el campo de un sistema de vigilancia para una perspectiva de calidad terapéutica, es necesario el mapa microbiológico ya que los datos que proporciona son analizados y considerados claves en el monitoreo de resistencias de los aislamientos clínicos según tipo de muestra y unidad de servicio (Varela y Alarcón, 2005). Los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en cada servicio del hospital deben considerarse en la elección inicial del tratamiento, mientras que el estudio del aislamiento clínico del paciente orienta al definitivo (Martínez et al., 2016). Esto contribuye al inicio de un tratamiento efectivo y oportuno de pacientes que presentan infecciones favoreciendo la disminución de la estadía hospitalaria y la reducción de los costos de la atención médica (Pérez Faraldo y González Isla, 2017). Permitiendo por ende mayor disponibilidad, utilización y acceso al sistema de salud.

La importancia del éxito terapéutico radica en gran medida de la actualización constante de la terapia antimicrobiana que nos permita protocolizar y tener en cuenta los diferentes procesos infecciosos y sus agentes causales, basándose en reconocer fundamentalmente, la importancia de la capacidad que tienen las bacterias de desarrollar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos (Pérez Faraldo y González Isla, 2017).

En este sentido, la presente investigación aportará conocimiento sobre el perfil de los aislamientos clínicos, fundamentalmente, el patrón de susceptibilidad antimicrobiana, así como de sus mecanismos de resistencia en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y que, a partir de los resultados, finalmente el presente estudio servirá como referente a los profesionales de la salud que podrán optimizar un mejor manejo de antibioticoterapia.

1.4.1. Limitaciones del estudio

El presente estudio ha sido elaborado gracias a una base de datos secundaria, por lo que no se pretende describir aspectos microbiológicos como métodos confirmatorios basados en la

observación directa de halos de inhibición o sinergias, en consecuencia, aquellos mecanismos de resistencia que no han sido reportados en la base de datos pero han sido calculados estadísticamente, tales como el método confirmatorio para carbapenemasas (Método de Hodge modificado), el método de detección de metalobetalactamasas (MBL) observada mediante la sinergia con EDTA, el método de detección comúnmente usado para AMPc inducible observado mediante la resistencia a cefoxitina (un marcador fenotípico utilizado para diferenciar la producción de AMPc de BLEE) y el método de detección de MLSB inducible o constitutiva mediante la prueba de D-Test positivo o las resistencias de eritromicina y clindamicina, respectivamente; presentan limitaciones respecto a su adecuado reporte del mecanismo aislado como tal.

El presente estudio se realizó gracias a la información en la base de datos de la Institución pediátrica, de pacientes en cuidados intensivos totales. Además de ello, por la naturaleza de los datos están presentes valores perdidos.

1.5. Hipótesis

El estudio no requiere de una hipótesis.

II. Marco Teórico

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. *Mortalidad Infantil*

La mortalidad infantil es entendida como la tasa de fallecimientos en niños. A nivel mundial es causado principalmente por enfermedades infecciosas como la neumonía, la diarrea y el paludismo. Así como también los traumatismos perinatales, malformaciones congénitas y asfixias en niños menores de cinco años (OMS, 2019).

2.1.2. *Infecciones Asociadas a Atención Sanitaria (IAAS)*

Son infecciones adquiridas por el paciente a lo largo de su tratamiento en un centro de salud y que no lo presentaba, ni lo incubaba al momento de su ingreso. Son conocidas también como infecciones nosocomiales u hospitalarias. Ocasionan, a diario, la extensión de la permanencia hospitalaria, una mayor resistencia a los antimicrobianos, costos elevados para los sistemas de salud incluso para los pacientes, y muertes innecesarias (OMS, 2013).

Se definen también como infecciones en una zona determinada, o generalizadas, que se originaron debido a una reacción nociva por la presencia de un, o más de un, agente infeccioso o de sus toxinas, sin tener evidencia de su presencia antes de ser admitido en el centro de salud (Álvarez *et al.*, 2018).

2.1.2.1. Tipos de Infecciones Asociadas a Atención Sanitaria Pediátrica. Se ha reportado en un estudio que la infección del torrente sanguíneo está asociada al tiempo adicional de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de 10.2 días (IC 95%, 7.9–12.6 d), así como en neumonías, 14.2 días (11.3–17.2 d) y en infecciones del tracto urinario, 6.5 días (4.0–9.0 d). En consecuencia, el 9.7% de días de los pacientes se debieron a estas tres infecciones asociadas a la atención sanitaria entre pacientes con una permanencia mayor a 48 horas. Asimismo

la estadía hospitalaria en una UCIP fue en promedio de 6 días y su tasa de mortalidad fue del 2.5% (Hatachi *et al.*, 2019).

2.1.3. Aislamientos Clínicos más Frecuentes en UCI

Las bacterias conformados por bacilos aerobios Gramnegativos son las causas más comunes de infecciones nosocomiales y de infecciones en la UCI, incluyendo la mayoría de los casos de neumonía adquirida en el hospital e infecciones del tracto urinario; así como del 25% al 30% del torrente sanguíneo y de las infecciones del sitio quirúrgico (Rosenthal *et al.*, 2012).

Al mismo tiempo los aislamientos Grampositivos más frecuentes en infección asociada a catéter venoso son *Staphylococcus* coagulasa negativo, *S. aureus*, seguido de enterobacterias y *Candida spp.* En el sitio de inserción, predominan bacterias Grampositivas (55-80 %), Gramnegativas (7-45 %) y las levaduras (0-12 %). Además, en los casos de bacteriemia asociada a catéter es más frecuente *Staphylococcus* coagulasa negativo, generalmente resistente a meticilina (Salazar-Holguín y Cisneros-Robledo, 2016).

Actualmente se tiene conocimiento de bacterias multirresistentes e incluso bacterias panresistentes, que ocasionan problemas en el manejo de los pacientes aumentando los costos de atención y mortalidad. Estas superbacterias se han agrupado en la sigla ESCAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacteriaceas, en esta última se incluye entre otras a: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp* y *Serratia sp* (Moreno, 2013). Por último, las infecciones fúngicas se han incrementado constantemente y por ende están tomado importancia en estos últimos años, siendo asociadas a tasas elevadas de mortalidad, provocadas generalmente por infecciones en el torrente sanguíneo, que son causadas en un 20 a 50% de casos por especies del género *Candida* y en un 40 a 80% de casos por el género *Aspergillus* y algunos hongos emergentes.

En último término, la mortalidad por infecciones fúngicas puede ser mayor al 90% (Zurita Macalupú, 2018).

2.1.3.1. Aislamientos Clínicos en Gramnegativos. Son denominados bacterias Gramnegativas debido a su pared celular compleja, compuesta por una delgada capa de peptidoglicano (5 a 10% del peso de la pared celular) y en su parte exterior se halla la membrana externa, la cual es exclusiva en estas bacterias. Entre ambas capas se encuentra el espacio periplásmico que contiene diversas enzimas hidrolíticas (betalactamasas, proteasas, nucleosidasas, fosfatasa alcalina y aminoglucósidos fosforilasas) (Mendo, 2014).

Los mencionados bacilos Gramnegativos, incluida la familia Enterobacteriaceae son causantes de infecciones en la vida comunitaria como en los hospitales, debido a la velocidad con que algunas enterobacterias invaden el tracto intestinal y la nasofaringe, independientemente de la administración de antibióticos. De hecho, existe mayor predilección de infecciones de tipo gastrointestinal por la población infantil (Pérez Guerrero *et al.*, 2014). Al mismo tiempo, es necesario mencionar la existencia de bacterias no fermentadoras de lactosa como las especies *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, las cuales son las principales causas de infecciones adquiridas en el hospital (Mehrad *et al.*, 2015).

2.1.3.1.1. Gramnegativos no fermentadores. Los bacilos Gramnegativos no fermentadores están conformados por un grupo de bacilos no esporulados, aerobios, que no aprovechan los carbohidratos como recurso energético o los degradan mediante vías metabólicas diferentes a la fermentación (Winn, 2008). Además, la presencia de la enzima citocromo oxidasa es una característica importante y diferencial de estos gérmenes (Murray *et al.*, 2006). Las especies de no fermentadores que se explicarán en este estudio están conformados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

A. Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo móvil, aerobio facultativo y oxidasa positivo (Paz-Zarza *et al.*, 2019), el cual se encuentra como parte de la flora de individuos sanos pero también está asociado a contaminación en grifos de agua, detergentes, antisépticos, en equipos y procedimientos quirúrgicos, a partir de ahí se conoce su extraordinaria capacidad de permanecer por tiempo prolongado en reservorios húmedos y superficies (Corona-Nakamura *et al.*, 2001). Debido a ello, es un patógeno nosocomial causante de infecciones en el sitio quirúrgico, del tracto urinario, neumonía asociada al ventilador y sepsis en pacientes en UCI. Relacionado a su vez, como un marcador de mal pronóstico y con una tasa mayor de mortalidad debido a que desarrolla resistencias adquiridas con gran afinidad ocupando el primer lugar en brotes de infecciones hospitalarias (Jarvis *et al.*, 1991). Es el patógeno más importante en el servicio de Neonatología relacionado con frecuencia como causante de bacteriemias, diarreas y neumonías (Rivera-Jacinto *et al.*, 2008).

La resistencia a los antimicrobianos en *Pseudomonas aeruginosa* se debe principalmente a tres mecanismos:

- Resistencia intrínseca o inherente a los agentes antimicrobianos mediada también por tres mecanismos diferentes
 - Como la disminución de la permeabilidad de la membrana externa evitando que el antimicrobiano ingrese (Paz-Zarza *et al.*, 2019).
 - El uso de bombas de eflujo que bombean expulsando el antimicrobiano fuera de la célula y contra una gradiente de concentración. En *Pseudomonas aeruginosa*, dicho complejo es denominado MexAB-OprM, el cual tiene capacidad de expulsar betalactámicos,

cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, novobiocina y trimetoprim (Livermore, 2002).

- Y, por último, la producción enzimática que degrada al antimicrobiano destruyendo su actividad. La cual es mediada por la presencia de AMPc cromosómico que tiene la capacidad de ser inducida por los propios betalactámicos (Gómez Álvarez *et al.*, 2005).
- Resistencias adquiridas mediante mutaciones en genes cromosómicos. Por ejemplo, la mutación del gen *gyrA* cambia la estructura de la enzima ADN girasa, quien es el objetivo de las quinolonas. Por otra parte, en la mutación de la subunidad 30S del ribosoma se obtiene la resistencia solo a estreptomicina (Juan *et al.*, 2017). Asimismo, una mutación en el gen *OprD* permite la resistencia a carbapenémicos mediante la disminución de la proteína de unión ocasionando la impermeabilidad de la membrana externa (Paz-Zarza *et al.*, 2019). Además de ello, dichas mutaciones pueden potenciar las resistencias inherentes como la mutación en el gen *ampR* que regula la expresión de AMPc obteniendo una sobreexpresión del mismo, aumentando la resistencia a cefalosporinas antipseudomonas (Lister *et al.*, 2009).
- Finalmente, la adquisición de mecanismos de resistencia adicionales de otras bacterias en forma de genes codificados en plásmidos como, por ejemplo, Betalactamasas de espectro extendido de clase A (BLEE) mediante los genes *TEM*, *SHV*, *CTX-M*, *PER*, *VEB*, *GES* e *IBC*. BLEE tipo OXA de clase D. Metalobetalactamasas de clase B que degradan todos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos mediante los genes *IMP*, *VIM*, *SPM*, *GIM* y las carbapenemasas clase A (KPC) que degradan a los carbapenémicos (Moore y Flaws, 2011).

B. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii, a diferencia del anterior Gramnegativo no fermentador, es un cocobacilo, no móvil, aerobio estricto y oxidasa negativo (Vanegas-Múnica *et al.*, 2014) del cual

se conoce que no es un microorganismo ubicuo, es decir, no se observa con frecuencia en la naturaleza ni como colonizador en la comunidad (Peleg *et al.*, 2008). Es conocido por ser un patógeno nosocomial debido a su capacidad de adherencia, permanencia en equipos biomédicos y también es resistente a desinfectantes de concentración baja o media (Morgan *et al.*, 2010). Además tiene la habilidad de sobrevivir por largo tiempo en las superficies inanimadas (Catalano *et al.*, 1999). Debido a ello, está relacionado a manifestaciones clínicas como neumonía asociada al ventilador, bacteriemia, infecciones quirúrgicas y de tracto urinario relacionadas con sondas vesicales, infecciones en piel y tejidos blandos en pacientes quemados (Joly-Guillou, 2005).

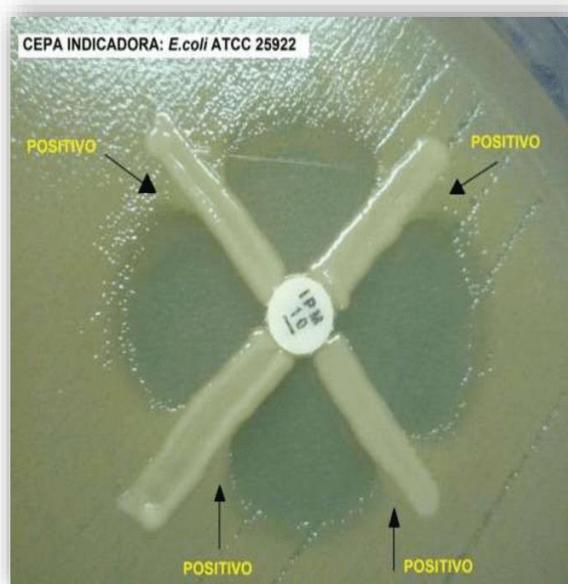
La resistencia a los antimicrobianos en *Acinetobacter baumannii* se debe a dos mecanismos:

- Mecanismo de Resistencia intrínseco. Debido a que posee una betalactamasa tipo AMPc no inducible denominada ADC, siendo el mecanismo de resistencia más frecuente. La cual cuando es expresada a bajos niveles presenta resistencia a ampicilina pero cuando es hiperproducida causa resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, sin afectar cefepime ni carbapenémicos (Lopes y Amyes, 2012). Otro mecanismo dentro de este grupo es la presencia de oxacilinasas OXA-51, la cual hidroliza débilmente penicilinas y carbapenémicos (Gordon y Wareham, 2010).
- Mecanismos de Resistencia adquiridos. Debido a que *Acinetobacter baumannii* puede adquirir elementos genéticos móviles como plásmidos, integrones y transposones, las cuales pueden expresar diferentes variantes de betalactamasas, entre ellos tenemos, las betalactamasas de clase A (TEM-1, TEM-2 y carbenicilinasas CARB-5), las BLEE (VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92 y CTX-M-2) y las carbapenemasas tipo KPC; en las betalactamasas de clase B o metalobetalactamasas (IMP, VIM, SPM, SIM y NDM). Sin embargo, las betalactamasas de

clase D u oxacilinasas se describen con más frecuencia en cepas de *Acinetobacter baumannii* (OXA-24, OXA-23, OXA-51 Y OXA-58) (Gordon y Wareham, 2010). Asimismo, puede adquirir genes para la expresión de otros mecanismos de resistencia como el gen *AdeABC* que regula la expresión de bombas de expulsión (Peleg *et al.*, 2008), el gen *armA*, el cual expresa la metilación 16S RNA actuando sobre el blanco de acción de los aminoglucósidos o el gen *OmpW* quien regula la modificación de las porinas causando resistencia a colistina (Moffatt *et al.*, 2010).

Figura 1.

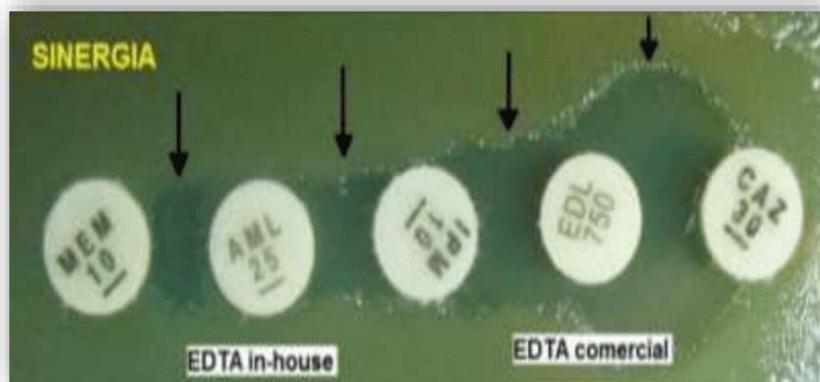
Test de Hodge modificado para la detección de carbapenemasas.



Nota. Esta técnica es aplicada mediante disco difusión, del cual se puede observar la presencia de una zona de inhibición distorsionada a los lados de la estría debido al crecimiento de la cepa indicadora, lo que se interpreta como un resultado positivo para carbapenemasas (como indica la flecha). Tomado de Yauri (2016).

Figura 2.

Prueba de Sinergia de doble disco para la detección de MBL.



Nota. Se observa una ampliación del halo de inhibición del carbapenémico en la zona cercana al disco de inhibidor (sinergia) lo que se interpreta como un resultado positivo para MBL (como indica la flecha). Tomado de Yauri (2016).

C. *Stenotrophomonas maltophilia*

Finalmente, otro microorganismo Gramnegativo no fermentador de glucosa es *Stenotrophomonas maltophilia* el cual es un bacilo móvil, aerobio estricto, oxidasa negativo (Villalobos Pinto *et al.*, 2006). Se encuentra localizada en ambientes acuosos, incluidos rizosferas de plantas, animales, alimentos y fuentes de agua pudiendo ocasionar infecciones en la comunidad (Chang *et al.*, 2015). También es un patógeno oportunista ya que tiene la capacidad de sobrevivir sobre superficies húmedas puesto que ha sido aislado de tubos de succión, nebulizadores, endoscopios, muestras de hemodiálisis, grifos, desagües de fregadero y regaderas (Chang *et al.*, 2015). Debido a ello ocasiona frecuentemente infecciones del tracto respiratorio, bacteriemia y, en menor frecuencia, infecciones de piel y tejidos blandos, en huesos y articulaciones, del tracto biliar, del tracto urinario, endocarditis y meningitis (Falagas *et al.*, 2009).

La resistencia a los antimicrobianos en *Stenotrophomonas maltophilia* se debe a los siguientes mecanismos:

- Mecanismo de Resistencia intrínseco. Debido a que posee dos betalactamasas inducibles cromosómicas (L1 y L2). L1 de clase molecular B, es una metalobetalactamasa dependiente de Zn^{2+} y L2 de clase molecular A, es una cefalosporinasa sensible a ácido clavulánico. Ambas son moderadas por el regulador transcripcional AmpR (Okazaki y Avison, 2008). Sin embargo, una inactivación del gen *PBP1a*, *mrcA*, causa hiperproducción de betalactamasa L1/L2 (Lin *et al.*, 2011). Además de ello, presenta bombas de eflujo, las cuales se encargan de la evacuación del fármaco. En *Stenotrophomonas maltophilia* dichas bombas son conocidas como SmrA, MacABCsm, EmrCABsm, FuaABC, SmeABC, SmeEF, SmeIJK, SmeOP, SmeVWX y SmeYZ de donde se conoce la resistencia a aminoglucósidos, betalactámicos y fluoroquinolonas. Además, se tiene conocimiento que la resistencia intrínseca a quinolonas es de bajo nivel en *Stenotrophomonas maltophilia* debido a las bombas de salida y a un gen *qnr* codificado cromosómicamente como Sm *qnr* que protege a la girasa y a la topoisomerasa IV de las quinolonas (Sanchez *et al.*, 2009). Sin embargo, hay estudios que indican mutaciones en dichos genes intrínsecos y a su vez resistencias adquiridas a las quinolonas debido a la sobreproducción de bombas de eflujo multifármaco, SmeDEF (García-León *et al.*, 2014). Mientras que las bombas de salida SmeABC, SmeYZ, SmeOP-TolCsm y MacABCsmm confieren resistencia a aminoglucósidos en *Stenotrophomonas maltophilia* se debe principalmente a enzimas AAC(6')-Iz, APH(3')-IIc y AAC(6')-Iak (Chang *et al.*, 2015).
- Mecanismo de Resistencia adquiridos. Debido al gen *sul1* transportado por integrones de clase 1 y el gen *sul2* responsable de la resistencia a sulfametoxazol-trimetoprim (Chung *et al.*, 2015).

Además, se conoce que confiere un alto nivel de resistencia a dicho antimicrobiano debido al gen *dfrA* que codifica la enzima dihidrofolato reductasa (Hu *et al.*, 2011).

2.1.3.1.2. Gramnegativos fermentadores. Son bacilos Gramnegativos fermentadores aquellos que se diferencian por los hidratos de carbono que metabolizan y por los tipos y las cantidades de ácidos que producen (Winn, 2008). Pertenecen a este grupo las especies de la familia Enterobacteriaceae, que comparten un antígeno común enterobacteriano. Además, no forman esporas y pueden desarrollarse con rapidez siendo aerobios o anaerobios facultativos. Paralelamente a ello, son catalasa positivos, oxidasa negativos y reducen los nitratos a nitritos. La mayor parte de las enterobacterias son móviles con flagelos alrededor de la bacteria, a excepción de los géneros *Klebsiella*, *Shigella* y *Yersinia* (Murray *et al.*, 2006).

Las enterobacterias son microorganismos ubicuos, es decir, se hallan en diversos lugares como en el suelo, en el agua y en la vegetación e incluso están presentes en la microbiota intestinal de muchos animales y en el ser humano (Murray *et al.*, 2006). Adicionalmente, se debe agregar que forman parte de la microbiota extracorpórea, pudiendo producir infecciones oportunistas (Pérez Guerrero *et al.*, 2014). Debido a ello, tanto *Escherichia coli*, como en diversas especies de *Proteus* y los miembros del grupo *Klebsiella-Enterobacter*, se aíslan de heridas traumáticas contaminadas luego de intervenciones quirúrgicas gastrointestinales (Winn, 2008).

Si tomamos en cuenta las manifestaciones clínicas de las enterobacterias entonces pueden ser clasificadas como enterobacterias patógenas primarias o bacterias entéricas oportunistas. Donde el primer grupo de microorganismos tienen la capacidad de ocasionar enfermedades en personas sanas, entre ellos se encuentran *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., *Yersinia* spp. y algunas cepas de *Escherichia coli*. Mientras que, en el segundo grupo, son considerados patógenos oportunistas, ya que ocasionan enfermedad únicamente en personas con alteraciones en el sistema

inmunitario o en aquellos que presentan sondas; adicionalmente, se debe considerar en este grupo aquellas bacterias que conforman la microbiota intestinal, como se observa en la *Tabla 1* (Pérez Guerrero *et al.*, 2014). Por ende, en el presente estudio son consideradas de importancia aquel último grupo, donde se tomará mayor énfasis a las enterobacterias más frecuentes para nuestro estudio, las cuales son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 1.

Principales géneros y especies de la familia *Enterobacteriaceae* y síndromes clínicos asociados.

Género	Especie	Patología
Patógenos primarios		
<i>Escherichia</i>	<i>E.coli</i> (ECEP, ECET, ECEA, ECEH y ECEI)	Gastroenteritis
<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica</i>	Diarrea toxigénica
	Serotipos: Enteritidis, Typhimurium y otros	Gastroenteritis
	Serotipos: Typhi, Paratyphi A, B y C	Fiebres tifoidea y paratifoidea
<i>Shigella</i>	<i>S. flexneri</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>S. boydi</i> , <i>S. dysenteriae</i>	Enteritis
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis</i>	Peste
	<i>Y. enterocolitica</i>	Enteritis
	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	Adenitis mesentérica
<i>Klebsiella</i>	<i>K. granulomatis</i>	Granuloma inguinal
Comensales (patógenos oportunistas) causantes de Infecciones nosocomiales		
<i>Escherichia</i>	<i>E.coli</i>	Bacteriemia, ITU, meningitis neonatal, neumonía, diarrea en niños.
<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bronconeumonía, bacteriemias, ITU, infección en herida quirúrgica.
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i>	Infección en procedimientos invasivos (cateteres intravenosos).
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>	Bacteriemias, ITU, infecciones cutáneas, herida quirúrgica.
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i>	Infección en tracto urinario, respiratorio, meningitis.
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i>	Infección de heridas, neumonía, septicemia.
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>	ITU, infección en heridas quirúrgicas.

E. coli enteropatógeno (ECEP), *E. coli* enterotoxigénico(ECET), *E. coli* enteroagregativa(ECEA), *E. coli* enterohemorrágico(ECEH), *E. coli* enteroinvasivo (ECEI), Infección del tracto urinario (ITU).

Nota. Tomado y adaptado de Pérez Guerrero *et al.* (2014).

A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*

Escherichia coli es un bacilo comensal, móvil, anaerobio facultativo, fermentador de glucosa, catalasa positivo, oxidasa negativo y reductor de nitrato a nitrito (Murray *et al.*, 2006). Mientras que, *Klebsiella pneumoniae* es un bacilo encapsulado, inmóvil, anaerobio facultativo, fermentador de glucosa, catalasa positivo, oxidasa negativo y reductor de nitrato a nitrito. Se encuentra en la microbiota de la boca, piel e intestinos (Tártara, 2017).

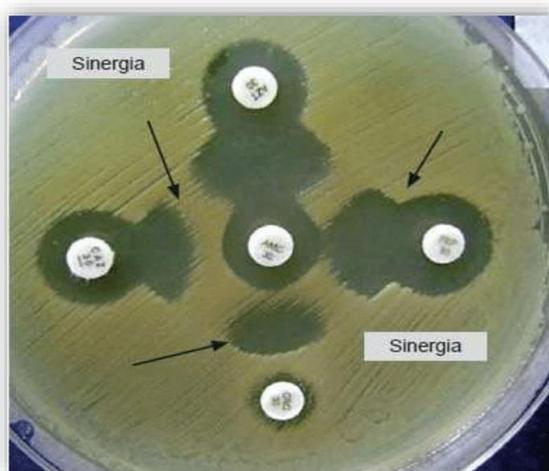
Por otra parte, las enterobacterias de interés clínico son portadoras de una betalactamasa cromosómica natural propia de cada especie con excepción de *Salmonella* y *Proteus mirabilis*. Donde *Escherichia coli* es portadora de una betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler que en su forma natural se expresa a nivel muy bajo y no presenta interés clínico, mientras que *Klebsiella pneumoniae* al ser portadora de una betalactamasa cromosómica de clase A, específicamente es conocida como betalactamasa SHV-1, presenta baja resistencia a los betalactámicos (Navarro *et al.*, 2010). Sin embargo, se ha descrito frecuentemente a cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* las cuales derivan de betalactamasas plasmídicas de clase A denominadas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 (Anexo II) conocidas por su actividad penicilinasas quienes fueron mutadas en su centro activo extendiendo su efecto hidrolítico a las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos (Oliver y Cantón, 2004). También se ha descrito que dichas cepas son frecuentemente aisladas en pacientes pediátricos y que ocasionan resistencias a otros antimicrobianos tales como fluoroquinolonas, tetraciclinas y los aminoglucósidos, limitando de esta manera las opciones terapéuticas (Turner, 2005).

Al mismo tiempo, *Escherichia coli* puede presentar betalactamasas AMPc cromosómicas no inducibles (constitutivas), es decir, cromosómicas porque se encuentran de manera natural y no

inducibles porque no aumentan su síntesis en presencia de inductores betalactámicos, en lugar de ello, se encuentran hiperproducidas confiriendo resistencia a todos los betalactámicos excepto a las cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenémicos. Mientras que los genes que han sido integrados en elementos genéticos transferibles como los plásmidos son ahora denominados betalactamasas AMPC plasmídicos facilitando su diseminación a los microorganismos que naturalmente no poseen estos genes donde las especies de enterobacterias conocidas con este mecanismo son *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y algunas cepas de *Escherichia coli* (Rojas-Martínez, 2009).

Figura 3.

Método del doble disco positivo para la detección de BLEE.



Nota. Obsérvese el efecto sinérgico (tapón de corcho o distorsión de los halos de inhibición) (como indica la flecha) que se produce entre los discos de ceftriaxona (CRO), cefepime (CTX), ceftazidima (CAZ) y aztreonam (ATM) con el disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC). Confirmación de la presencia de BLEE. Tomado de Lezameta *et al.* (2010).

2.1.3.2. Aislamientos Clínicos en Grampositivos. Son denominados bacterias Grampositivas debido a su pared celular gruesa que consta de varias capas formada principalmente por peptidoglicano (40-80% del peso seco), la cual contiene ácidos teicoicos y lipoteicoicos. Gracias a su gruesa capa de peptidoglicano tiene la capacidad de retener el complejo cristal-violeta de la tinción de Gram (Mendo, 2014).

Las bacterias Grampositivas, en especial aquellas que pueden desarrollar multiresistencia, son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Streptococcus pneumoniae* son patógenos que frecuentemente producen infecciones severas tanto nosocomiales como comunitarias (Oter *et al.*, 2002). Las especies de Grampositivos que se explicarán en este estudio serán *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

2.1.3.2.1. Género *Staphylococcus* . Son bacterias esféricas comúnmente agrupadas en racimo de uvas, anaerobios facultativos, inmóviles, catalasa positivo, sin presencia de endosporas. Se encuentran presentes en la piel y mucosas del ser humano. Las especies asociadas con mayor frecuencia a enfermedades en el ser humano son *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* y *S. saprophyticus* (Murray *et al.*, 2006).

Este género de bacterias Grampositivas puede presentar resistencias adquiridas a meticilinas, como MRSA en *S. aureus*, y a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLSB) (Morosini *et al.*, 2012), que se detallaran más adelante.

A. *Staphylococcus aureus*

Es una especie de *Staphylococcus*, característico por la presencia de su enzima coagulasa, además de ello, el nombre de la especie es debido a la particularidad de presentar colonias doradas a causa de la presencia de pigmentos carotenoides (Murray *et al.*, 2006). Es considerado un

patógeno estricto causante de infecciones a la piel y partes blandas, neumonía, bacteriemias, endocarditis, septicemia e infecciones por dispositivos asociados o técnicas invasivas (Lowy, 1998).

Se han descrito tres mecanismos que explican la resistencia a los betalactámicos en *S. aureus*:

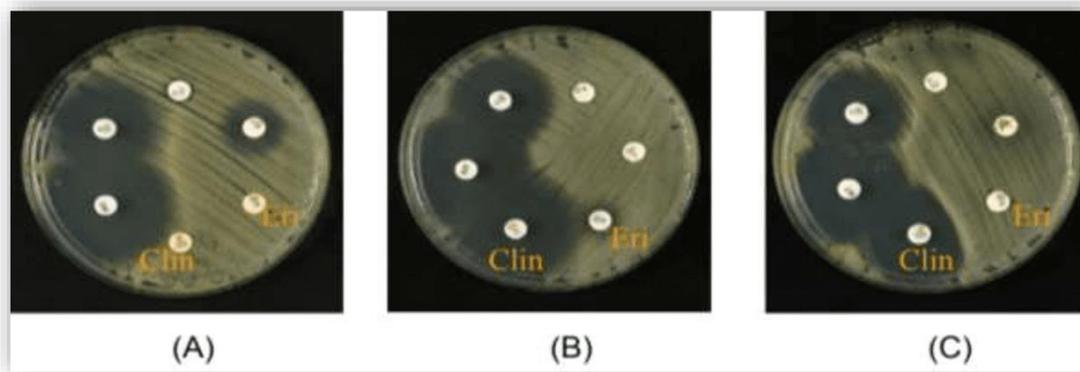
- Mecanismo de resistencia intrínseco. Mediante la producción de enzimas penicilinasas extracelulares de tipo A, B, C y D, que hidrolizan el anillo betalactámico de penicilinas y ampicilinas, presentando resistencia a todas las penicilinas excepto a oxacilina, meticilina, cloxacilina y nafcilina, además de sensibilidad a todos los betalactámicos y carbapenémicos (Zygmunt *et al.*, 1992).
- La resistencia adquirida a meticilina, debida a la presencia del gen *mecA*. Es una resistencia cromosómica a causa de la transcripción de dicho gen que ocasiona una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP), la cual es conocida como PBP2a o 2' y tiene la peculiaridad de ser de muy baja afinidad a los betalactámicos de uso comúnmente clínicos. Se afirma al respecto que el gen *mecA* es trasladado por un elemento genético móvil conocido como casete cromosómico *mec* (SCC*mec*) (Eliecer Cano *et al.*, 2008). Además de ello, se ha descrito en la literatura que el tratamiento específico debido a la presencia de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* (MRSA) dentro de las infecciones nosocomiales está marcando una pauta para el manejo terapéutico y estratégico (Velazco *et al.*, 2002), además de ser considerado como un patógeno de gran importancia clínica debido a la alta mortalidad asociada a infecciones sistémicas (Mamani *et al.*, 2006).
- Y la resistencia adquirida a los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas B (MLSB) son tres familias diferentes de antimicrobianos que poseen mecanismos y sitios de acción

similares en la subunidad 50S ribosomal bacteriano. Se conocen dos fenotipos de resistencia en este mecanismo:

- Fenotipo cMLSB, que por sus siglas es denominada resistencia constitutiva a MLSB, la cual se originó gracias a las modificaciones en el sitio de acción del ARNr 23S mediante enzimas (metilasas) codificadas por los genes *ermA*, *ermB*, *ermC*. Dicho fenotipo describe resistencia cruzada de alto nivel a todos los antimicrobianos del grupo MLSB (Morosini *et al.*, 2012).
- Fenotipo iMLSB, que por sus siglas es denominada resistencia inducible a MLSB, se trata del mismo mecanismo que en el caso anterior solo que se manifiesta como resistencia a los macrólidos pero con sensibilidad a las lincosamidas y a las estreptograminas B en ausencia de un inductor como la propia eritromicina (Morosini *et al.*, 2012).

Figura 4.

Detección de fenotipo MLSB.



Nota. Test de Inducción del disco de clindamicina (Clin) al colocarlo próximo al disco de eritromicina (Eri). (A) Resistencia constitutiva a clindamicina. No se observa zona de inhibición alrededor de ninguno de los dos discos. (B) Ausencia de resistencia inducible a clindamicina. (C) Presencia de resistencia inducible a clindamicina. La zona de clindamicina adyacente al disco de eritromicina presenta una zona de inhibición (efecto D-zona). Tomado de Borraz (2006).

B. *Staphylococcus coagulasa* negativo

Son un grupo de bacterias caracterizados por la ausencia de la enzima coagulasa. Su connotación clínica en diversas situaciones es complicado establecer debido a que pueden ser comensales inofensivos o patógenos invasores (Fariña *et al.*, 2013). Han sido reportados como agentes causantes de bacteriemias y peritonitis relacionadas a catéteres, infecciones asociadas al empleo de dispositivos protésicos como endocarditis, abscesos superficiales, infecciones en piel, en tejidos blandos, oftalmológicas post-quirúrgicas y urinarias (Tan *et al.*, 2006).

Los *Staphylococcus coagulasa* negativo son aislados de infecciones nosocomiales, especialmente las especies de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, quienes son resistentes a múltiples antimicrobianos y presentan una resistencia de más del 80% a meticilina (Fariña *et al.*, 2013).

C. *Staphylococcus epidermidis*

Es una especie del género *Staphylococcus* que se caracteriza por ser coagulasa negativo, hidrolizar PYR (pirridonil betanaftilamida) por presencia de la enzima l-piroglutamil aminopeptidasa, sensible a la novobiacina y resistente a la polimixina B (Von Eiff *et al.*, 2001). Es considerado como un patógeno oportunista causante de infecciones urinarias, osteomielitis, endocarditis de válvula nativa, bacteriemia, endoftalmitis, infecciones por dispositivos médicos o cuerpos extraños como catéteres endovenosos o de diálisis peritoneal, por fístulas para hemodiálisis, por marcapasos, por articulaciones protésicas, por injertos vasculares, por válvulas cardíacas protésicas (García Apac *et al.*, 2003).

Se menciona en la literatura que *S. epidermidis* ha desarrollado tasas elevadas de resistencia a meticilina, incluso mayores que *S. aureus*, durante los últimos 20 años. En efecto, casi el 90% ocasionan betalactamasas, así como, entre el 60% al 80% presentan resistencia a meticilina. Debido a que *S. epidermidis* suele presentar resistencia a los macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Entonces el antimicrobiano predilecto es la vancomicina y

su extensión en cuanto a su tratamiento puede cambiar según el tipo de infección (García Apac *et al.*, 2003).

2.1.3.2.2. Género *Enterococcus*. Se caracterizan por ser bacterias esféricas Grampositivas, catalasa negativo, anaerobios facultativos, con capacidad de hidrolizar bilis esculina y L-pirrolidonil betanaftilamida (PYR) (Murray *et al.*, 2006). Forma parte del microbiota en animales y humanos, donde *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* son las especies más abundantes en el tracto intestinal humano (Arias y Murray, 2012). Dichas especies son consideradas como patógenos nosocomiales frecuentes capaces de sobrevivir a condiciones adversas facilitando su propagación hospitalaria, ocasionando infecciones de localización quirúrgica y urinaria relacionadas con el uso de sonda uretral, además de bacteriemias, endocarditis y meningitis (Cantón y Ruiz-Garbajosa, 2013).

La resistencia a los antimicrobianos en *Enterococcus* se debe a los siguientes mecanismos:

- Mecanismo de resistencia intrínseco. Debido a la baja afinidad de sus proteínas de unión a penicilinas (PBP), les confiere resistencia a betalactámicos, con menor actividad en cefalosporinas y mayor actividad en carbapenémicos (Torres y Cercenado, 2010). A la vez, *Enterococcus* posee baja resistencia a los aminoglucósidos por un transporte deficiente del mismo, así como, a clindamicina y a lincomicina (Kak y Chow, 2002).
- Mecanismos de resistencia adquirida a los glucopéptidos debido a la adquisición de 9 operones: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM y VanN. De los cuales, el *gen A* proporciona resistencia de alto nivel e inducible a vancomicina y teicoplanina, mientras que el *gen B* confiere resistencia a vancomicina pero con sensibilidad a teicoplanina (Boyd *et al.*, 2006). Adicionalmente, la importancia de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, radica en la posible transferencia de Van A en *Staphylococcus*

aureus. Debido a que el plásmido portador de Van A de *Enterococcus faecalis* codifica una respuesta a la feromona sexual, lo que ocasiona una posible absorción por *Staphylococcus aureus* (Flannagan *et al.*, 2003).

- Resistencia por mutaciones espontaneas. Debido al gen *parC*, que transmuta la subunidad *parC* de la topoisomerasa IV, la cual origina resistencia a quinolonas. Sumándose a ello, las mutaciones en el gen *gyrA* permiten variaciones en la subunidad de la ADN girasa, la cual ocasiona un aumento en el nivel de resistencia a las quinolonas (Kanematsu *et al.*, 1998).

2.1.3.3. Aislamientos Fúngicos. Dentro de las enfermedades humanas a causa de hongos, las especies con mayor porcentaje (>80%) de infecciones nosocomiales son las especies del género *Candida*; mientras que, el 10% al 20% restante, lo conforman algunas especies del género *Aspergillus* (Hernandez *et al.*, 2009).

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas que forman yemas, blastoconidias, o en forma filamentosa como pseudohifas o pseudomicelios. De este género se han identificado más de 150 especies, sin embargo, sólo un pequeño grupo son considerados patógenos para el hombre (Ávila *et al.*, 2016). Además, se conoce en la literatura que aproximadamente el 95% de las septicemias por hongos son a causa de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parasilopsis* y *C. tropicalis*. Por último, *C. albicans* es la especie aislada con una mayor frecuencia (Murray *et al.*, 2006).

Al respecto conviene decir que, tras el ingreso del fluconazol por los años ochenta, las infecciones por *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, disminuyeron. Por el contrario, *Candida krusei* experimentó un aumento significativo debido a que posee resistencia intrínseca al fluconazol, del mismo modo sucedió con *Candida glabrata*, ya que, posee alta resistencia a este antifúngico (Zurita Macalupú, 2018).

2.1.3.3.1. *Candida albicans*. Es el patógeno aislado con mayor frecuencia en niños, neonatos y en unidades de cuidados intensivos; al mismo tiempo, se asocia principalmente con el uso de catéteres venosos centrales (Castrillón Rivera *et al.*, 2013). Este patógeno es conocido en la literatura, con resistencia intrínseca a varios antifúngicos como los azoles y los polienos (Tobar *et al.*, 2011).

Se ha descrito que *Candida* puede adquirir dos mecanismos de resistencia a los azoles: Uno de ellos se debe a mutaciones moleculares de la enzima en la que actúa el antifúngico, permitiendo de esta manera la síntesis del ergosterol y el fracaso del antifúngico. El segundo mecanismo consiste en la creación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo para expulsar el antifúngico fuera de la célula permitiendo que las concentraciones del mismo sean menores e ineficaces (Ortigoza-Medrano y Arroyo-Espinosa, 2014).

2.1.4. Antimicrobianos

El término antimicrobiano es utilizado para designar a cualquier fármaco que actúa contra uno o más tipos de microorganismos, por ejemplo, contra bacterias (antibacterianos), parásitos (antiparasitarios) o virus (antivirales) (Alvarado, 2015). En consecuencia al estudio consideraremos la clasificación de antibacterianos y antifúngicos.

2.1.4.1. Familia de Antibacterianos

2.1.4.1.1. Antibióticos *Betalactámicos*. Agrupa una gran familia de antibióticos cuya característica común es la de poseer un núcleo tetragonal betalactámico idéntico (Anexo III). Entre estos se incluyen:

- Penicilinas (ampicilinas, amoxicilinas)
- Cefalosporinas
 - Cefalosporinas de 1er generación (cefazolina, cefalotina)

- Cefalosporinas de 2da generación (cefuroxima)
- Cefalosporinas de 3era generación (ceftriazona, ceftazidima)
- Cefalosporinas de 4ta generación (cefepime)
- Cefamicinas (cefoxitina)
- Carbapenemos (imipenem, meropenem)
- Monobactámicos (aztreonam)

2.1.4.1.2. Aminoglucósidos. Familia de antibióticos bactericidas de uso muy común en la práctica hospitalaria ya que tienen un papel importante por su gran actividad contra enterococos y bacilos aerobios gramnegativos (Anexo III). Se clasifican según su origen como

- Aminoglucósidos de origen natural (Gentamicina)
- Aminoglucósidos semisintéticos (Amikacina)

2.1.4.1.3. Quinolonas. Son agentes bactericidas y derivados sintéticos obtenidos a partir de la cloroquina. En la actualidad se clasifican en generaciones, cada una con distintas indicaciones y distinto espectro de acción antimicrobiano.

- Quinolonas de primera generación: Muy poco usadas actualmente, son activas frente a enterobacterias y algún otro gramnegativo y son prácticamente inactivas frente a grampositivos. Ejem: Ácido nalidíxico.
- Quinolonas de segunda generación: Son fluoroquinolonas que presentan mucho mayor actividad a gramnegativos, moderada actividad en grampositivos y prácticamente nula actividad frente anaerobios (Anexo III). Ejem: Ciprofloxacino.
- Quinolonas de tercera generación: Son fluoroquinolonas que mantienen las características de las de segunda generación, pero además tienen una mejor actividad frente a Grampositivos y patógenos atípico (Anexo III). Ejem: Levofloxacino.

2.1.4.1.4. Macrólidos. Familia que abarca a varios antibióticos naturales, semisintéticos y sintéticos que se caracterizan por presentar un anillo lactónico, macrocíclico, de donde deriva el nombre (Anexo III). Ejm: Eritromicina (Alvarado, 2015).

2.1.4.1.5. Glucopéptidos. Son fármacos bactericidas frente a cocos y ciertos bacilos grampositivos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana (Anexo III). Están conformados por dos únicos componentes: vancomicina y teicoplanina. En el caso de la vancomicina se suman otros mecanismos como alteración de la permeabilidad de la membrana o la inhibición de la síntesis de RNA (Quetglas *et al.*, 2003).

2.1.4.1.6. Lincosamidas. Mecanismo de acción se une a la subunidad 50S ribosomal de las bacterias inhibiendo la síntesis de proteínas. Bacteriostático, espectro medio. Activo frente a Gram positivos y micoplasmas Ejm: Clindamicina y lincosamida (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

2.1.4.1.7. Sulfametoxazol/trimetoprim. Es generalmente bactericida ya que actúa inhibiendo enzimas; como la dihidrofolatoreductasa, la cual interviene en la síntesis del ácido fólico de la bacteria (Vigliarolo *et al.*, 2018).

2.1.4.2. Familia de Antifúngicos

2.1.4.2.1. Fluconazol. Estos compuestos actúan inhibiendo la enzima lanosterol 14- α demetilasa del complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, perdiendo posteriormente la integridad de la membrana fúngica (Fica C., 2004).

2.1.5. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos

La resistencia antimicrobiana es la capacidad de un microorganismo de soportar efectos de los antimicrobianos destinados a eliminarlas o controlarlas (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

Las tasas de resistencia a los antimicrobianos son más altas en las UCI debido al uso excesivo de antibióticos, las prácticas imperfectas de aislamiento y las estadías prolongadas de pacientes que son altamente susceptibles a las infecciones nosocomiales debido a las comorbilidades y el uso de dispositivos permanentes, como sondas endotraqueales y nasogástricas, sondas urinarias y catéteres centrales o venosos (Mehrad *et al.*, 2015).

Las resistencias bacterianas pueden ser de dos tipos:

A. Resistencia intrínseca

Las resistencias intrínsecas se encuentran de forma natural en ausencia de mecanismo de presión de selección antimicrobiana, es decir, no hay exposición previa a antibióticos. Entre los ejemplos anteriormente mencionados tenemos:

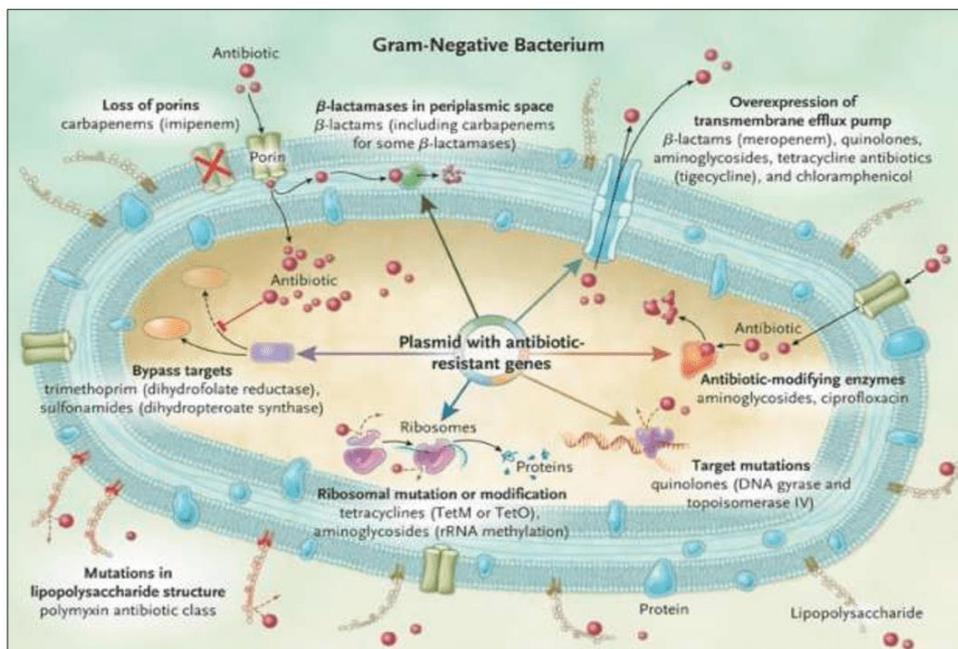
- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa y el uso de bombas de eflujo en *Pseudomonas aeruginosa*.
- La presencia de betalactamasas de tipo AMPc en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
- La presencia de penicilinasas extracelulares en *Staphylococcus aureus* y la baja afinidad de las proteínas de unión PBP del género *Enterococcus*.

B. Resistencias adquiridas

Las resistencias adquiridas desde el punto de vista genético pueden ser un fenómeno temporal o adaptativo, ya que depende de las condiciones del crecimiento del germen. Un ejemplo de ello es la *Escherichia coli* que en condiciones anaerobios es resistente a aminoglucósidos. Asu vez, también puede ser de carácter permanente, esto es debido a la adquisición de genes a través de plásmidos, transposones, integrones y en consecuencia ocasionando mutaciones.

Sin embargo, desde el punto de vista bioquímico, se conoce:

- **Producción de enzimas que inactivan el antibiótico.** Como sucede en la adquisición de BLEE o betalactamasa AMPc en algunas enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Igualmente, en la adquisición de carbapenemasas o metalobetalactamasas en *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Modificación de un sitio diana intracelular.** Como, por ejemplo, en la resistencia a estreptomicina en la modificación del ribosoma, en el caso de las MLSB del género *Staphylococcus*.
- **Modificación del sitio diana extracelular.** Como sucede en el cambio de las PBP2 a PBP2a en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA).
- **Disminución de la permeabilidad de la membrana celular.** Como sucede, por ejemplo, en la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem.
- **Bloqueo metabólico impuesto por un antibiótico.** Como en el caso de los enterococos y el trimetoprim- sulfametoxazol (Tenover, 2006).

Figura 5.*Mecanismos de resistencia bacteriana.*

Nota. Tomado de Kasper y Fauci (2010).

2.1.6. Definición de términos básicos

Microorganismos: Todo aquel organismo, forma de vida o seres unicelulares que pueden ser visualizados a través de un microscopio. Por ejemplo, bacterias y hongos (levaduras).

Aislamiento clínico: Separación de un determinado microorganismo del resto que lo acompañan.

Susceptibilidad antimicrobiana: Sensibilidad, resistencia o resistencia intermedia que tiene un microorganismo ante determinado antimicrobiano

Sensibilidad: Se menciona cuando una infección debido a un determinado microorganismo estudiado puede ser tratado con la dosis del antibiótico recomendado para el tipo de infección y especie.

Resistencia: Se mencionan cuando los microorganismos no se inhiben por las concentraciones séricas del antimicrobiano.

Antimicrobianos: Cualquier fármaco que actúa contra uno o más tipos de microorganismos. Por ejemplo, contra bacterias (antibacterianos), contra hongos (antifúngicos).

Mecanismos de resistencia: Capacidad de un microorganismo de soportar los efectos de los antimicrobianos destinados a eliminarla o controlarlas.

Unidad de Cuidados Intensivos: Sección hospitalaria encargada del cuidado de pacientes en estado crítico.

Mapa microbiológico: Base estadística que describe microorganismos circulantes según tipo de muestra de donde fueron identificados y su comportamiento frente a antibióticos por unidad de servicio de salud. Contribuye además al inicio de un tratamiento empírico, efectivo y oportuno.

Sistema de vigilancia: Conjunto de medidas especiales en base a protocolos que sirven para el monitoreo de tendencias a resistencias bacterianas.

Microbiota: Es el conjunto de microorganismos presentes en un entorno definido, generalmente asociados a tejidos sanos de los seres vivos, encontrándose en algunos casos de forma permanente realizando funciones específicas.

Microorganismos comensales: Se trata de microorganismos que viven en las barreras de entrada de las superficies de nuestro cuerpo, sin duda, la comunidad de microorganismos comensales más abundante se encuentra en el intestino.

Cepas: Variante fenotípica de una especie con cualidades definitorias.

III. Método

3.1. Tipo de Investigación

La presente investigación es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

3.2. Ámbito Temporal y Espacial

Este trabajo se desarrolló en base a los datos comprendidos entre los años 2013 al 2017 del área de microbiología de un Instituto Pediátrico de Lima.

3.3. Variables

3.3.1. Variable independiente

- Aislamiento clínico.

3.3.2. Variables dependientes

- Susceptibilidad antimicrobiana.

- Mecanismos de resistencia.

3.3.3. Variables secundarias

- Tipo de muestra

- Edad

- Sexo

3.3.4. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO/ESCALA	DIMENSIONES	INDICADORES	VALORES
Aislamiento clínico	Separación de un determinado microorganismo patógeno del resto que le acompañan.	Cualitativa/ Nominal	-	Aislamientos registrados en base de datos WHONET 5.6	Género y especie del aislamiento microbiológico.
Susceptibilidad antimicrobiana	La susceptibilidad que tiene un microorganismo ante determinado antimicrobiano.	Cualitativa/ Nominal	Betalactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, lincosamida, macrólido, vancomicina, sulfametoxazol/ trimetoprim y antifúngicos.	Puntos de corte CLSI según el año registrado en la base de datos WHONET 5.6	Sensible, Intermedio, Resistente.
Mecanismo de resistencia	Capacidad de un microorganismo de soportar efectos de los antimicrobianos destinados a eliminarlas o controlarlas.	Cualitativa/ Nominal	Producción de betalactamasas (BLEE, AMPc), carbapenemasas, MBL, MLSB, resistencia a meticilina y resistencia a oxalicina.	Base de datos WHONET 5.6	Presencia o ausencia de betalactamasas (BLEE, AMPc), carbapenemasas, MBL, MLSB, resistencia a meticilina y resistencia a oxalicina.
Tipo de muestra	Muestras clínicas de donde fueron aislados los microorganismos.	Cualitativa/ Nominal	-	Base de datos WHONET 5.6	Sangre, orina, aspirado traqueal, catéter y catéter central, LCR, absceso, secreción, bronquial, faringea, absceso y líquido pleural.
Edad	Tiempo, en años, que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativo/ Razón	-	Base de datos WHONET 5.6	0 a 18 años.
Sexo	Identidad anatómica, genotípica y fenotípica característica de los seres vivos.	Cualitativa/ Nominal	-	Base de datos WHONET 5.6	Femenino Masculino

3.4. Población y Muestra

3.4.1. Población

Está constituido por todos los aislamientos clínicos de muestras biológicas obtenidas de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos durante el 2013 al 2017.

3.4.2. Muestra

La muestra está conformada por 1241 aislamientos clínicos obtenidos del Servicio de Microbiología provenientes de pacientes atendidos en la UCIP durante el 2013 al 2017.

3.4.3. Criterios de exclusión e inclusión

3.4.3.1. Criterios de exclusión. Registros de aislados clínicos y susceptibilidad antimicrobiana que no pertenecen a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

3.4.3.2. Criterios de inclusión. Registros de aislados clínicos y susceptibilidad antimicrobiana que pertenecen a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en el periodo de estudio. Así como, el germen aislado por primera vez de una muestra biológica, es decir, dicho germen pudo ser aislado más de una vez en el mismo tipo de muestra biológica, en un mismo paciente durante el mismo día.

3.5. Instrumentos

En el desarrollo de este estudio se utilizó como instrumentos la base de datos del registro del WHONET del servicio de Microbiología del INSN en los años 2013 al 2017 (ANEXO IV); para la recolección de datos se utilizó una hoja de trabajo en Excel, el cual, para el presente estudio, lo denominaremos: base de datos categorizada usando Microsoft Office Excel versión 2016 (ANEXO VIII).

WHONET es un software estadístico desarrollado por la OMS y está dirigido al análisis de resultados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana del cual se obtuvo datos epidemiológicos tanto del portador como de los microorganismos en estudio.

3.6. Procedimientos

Para la finalidad de este estudio se obtuvo la aprobación del plan de tesis. Se revisó la base de datos del software WHONET 5.6 del servicio de microbiología de un Instituto Pediátrico de Lima con el fin de recopilar datos epidemiológicos durante los años 2013 al 2017 que procedieron ser transcritos en una hoja de trabajo en Excel (ANEXO VIII) donde posteriormente fueron analizados.

3.7. Análisis de datos

Los datos fueron ordenados, categorizados y analizados en una hoja de trabajo en Microsoft Office Excel (ANEXO VIII) como una base de datos categorizada donde se determinaron las variables en estudio conformadas por edad, sexo, tipo de muestra, aislamiento microbiológico, mecanismo de resistencia y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana respectivo. El perfil de susceptibilidad fue analizado en función de los puntos de corte para discos difusión descritos en las guías M60 ED2; M100 S23, S24, S25, edición 26 y edición 27 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se elaboró una tabla para la frecuencia de aislamientos clínicos en los 5 años de estudio, para luego ser descritos con su respectivo perfil de susceptibilidad y mecanismos de resistencia en sus tablas y gráficos correspondientes. Además, se elaboraron tablas y gráficas para describir los principales aislamientos clínicos por año de aislamiento, por tipo de muestra y la evolución de sus mecanismos de resistencia. Del mismo modo, una tabla con la edad y sexo de los pacientes.

Por último, se usó el programa estadístico R y Microsoft Office Excel para elaborar gráficos de susceptibilidad antimicrobiana, según el número de aislamiento.

3.8. Consideraciones éticas

Se respetarán los códigos de ética vigentes. Además, se conservará el anonimato de los participantes del estudio donde se obtuvieron los datos descritos, con el fin de seguir los lineamientos de las buenas prácticas de investigación.

IV. Resultados

En el presente estudio se analizaron 1241 aislamientos clínicos procedentes de menores de edad que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dichos aislamientos fueron recolectados de la base de datos del servicio de microbiología de un Instituto Pediátrico de Lima (INSN) entre los años 2013 al 2017.

4.1. Frecuencia de Aislamientos Clínicos

De los 1241 aislamientos se describieron a tres grupos de microorganismos (Figura 6). Encabezado por los Gramnegativos con 5 especies en 643 (51.8%) aislamientos, seguido de los Grampositivos con 5 especies en 402 (32.4%) aislamientos y por último los microorganismos fúngicos con 11 especies en 196 (15.8%) aislamientos. Cabe señalar que hubo seis diferentes tipos de microorganismos identificados en los bacilos Gramnegativos del tipo de enterobacterias como *Salmonella* spp, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp, así mismo un bacilo no fermentador como *Burkholderia cepacia* y un cocobacilo como *Haemophilus influenzae*. Mientras que, solo se identificó una especie en Grampositivos, *Streptococcus pneumoniae*. Los cuales, generalmente por ser de menor número, no se analizaron.

Figura 6.

Frecuencia de aislamientos clínicos según tipo de microorganismo en la UCI Pediátrica del INSN en los años 2013 al 2017.



Tabla 2.

Frecuencia de aislamientos clínicos según grupo de gérmenes: Bacterias Gramnegativas, Grampositivas y Hongos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.

	Microorganismos aislados	n= 1241	%
Gramnegativos (n= 643) 51.8%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	289	23.3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	118	9.5
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	115	9.3
	<i>Escherichia coli</i>	71	5.7
	<i>Acinetobacter baumani</i>	50	4
Grampositivos (n=402) 32.4%	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	178	14.3
	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	133	10.7
	<i>Staphylococcus aureus</i>	58	4.7
	<i>Enterococcus faecium</i>	17	1.4
	<i>Enterococcus faecalis</i>	16	1.3
Hongos (n=196) 15.8%	<i>Candida albicans</i>	109	8.8
	<i>Candida tropicalis</i>	35	2.8
	<i>Candida parasilopsis</i>	24	1.9
	<i>Candida sp</i>	13	1.1
	<i>Candida lusitanae</i>	8	0.6
	<i>Candida guilliermondi</i>	2	0.2
	<i>Trichosporum asahii</i>	2	0.16
	Otros**	3	0.2

** Otros: *Candida peliculosa*, *Candida pulcherrima*, *Candida famata*

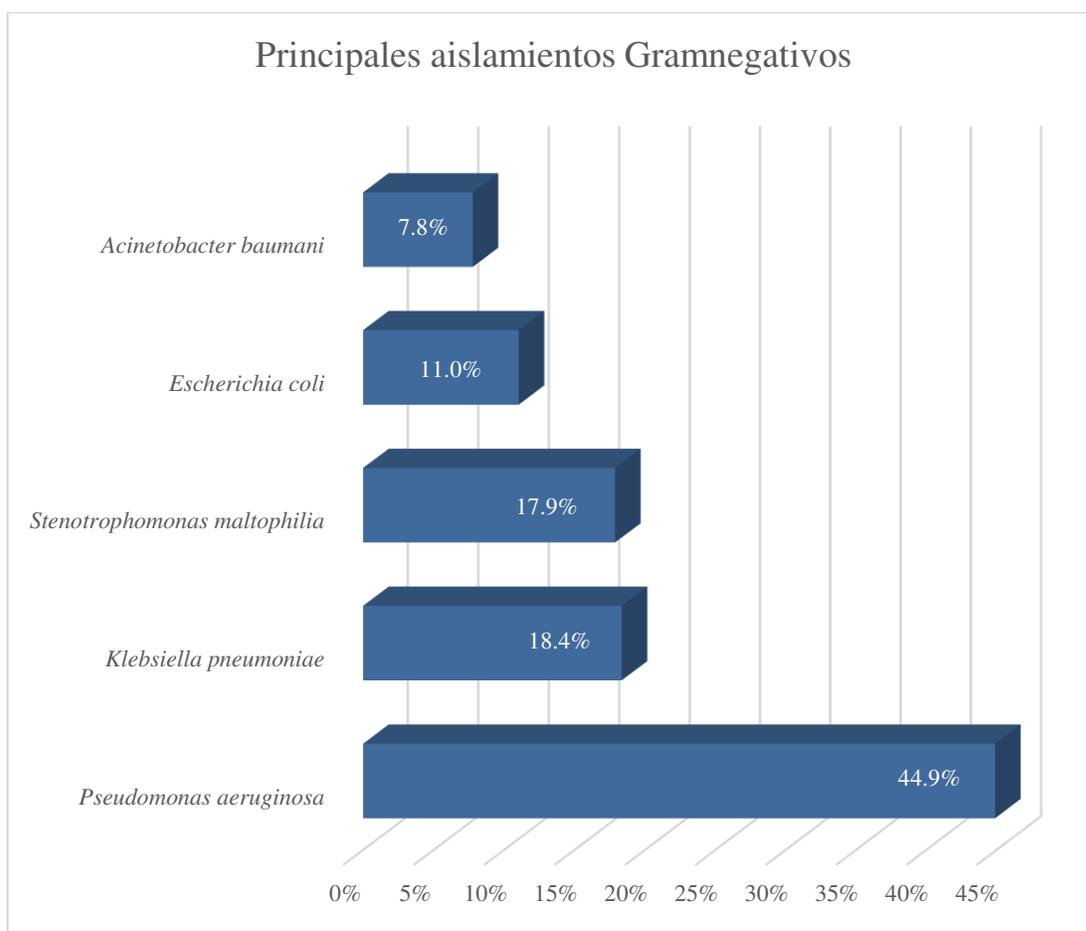
Nota. Las tres especies que predominaron del total de aislamientos fueron *Pseudomonas aeruginosa* (23.3%) seguido de *Staphylococcus epidermidis* (14.3%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (10.7%).

4.1.1. Principales Aislamientos Gramnegativos

Se evidencia que, del total de 643 aislamientos Gramnegativos, predominaron las bacterias Gramnegativas no fermentadoras con 454 (70.6%) aislamientos distribuidos en 289 (44.9%) aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, 115 (17.9%) aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* y 50 (7.8%) aislamientos de *Acinetobacter baumannii*. Asu vez, los 189 (29.4%) aislamientos restantes pertenecieron a las enterobacterias estudiadas en *Klebsiella pneumoniae* con 118 (18.4%) aislamientos y en 71(11.0%) aislamientos de *Escherichia coli*.

Figura 7.

Principales aislamientos Gramnegativos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.

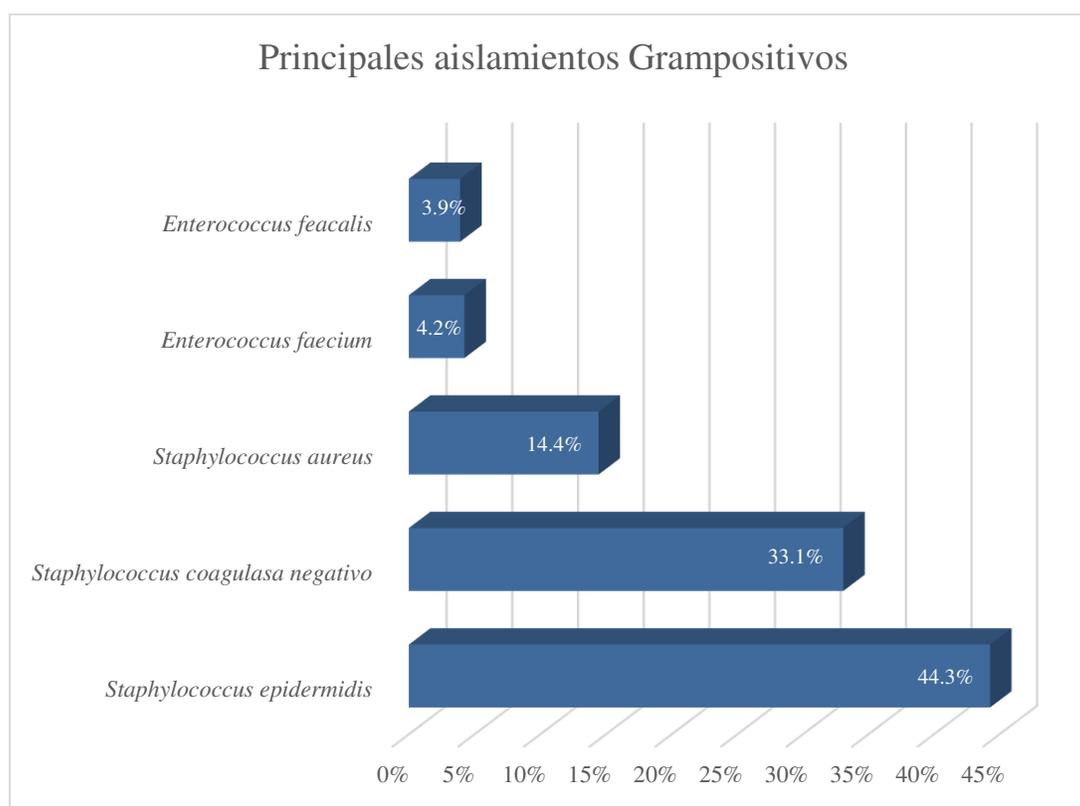


4.1.2. Principales Aislamientos Grampositivos

Se evidencia que, del total de 402 aislamientos Grampositivos, 178 (44.3%) aislamientos pertenecen a *Staphylococcus epidermidis*, 133(33.1%) aislamientos pertenecen a *Staphylococcus coagulasa negativo*, 58(14.4%) aislamientos pertenecen a *Staphylococcus aureus*, 17(4.2%) aislamientos pertenecen a *Enterococcus faecium*, 16(3.9%) aislamientos pertenecen a *Enterococcus faecalis*.

Figura 8.

Principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.



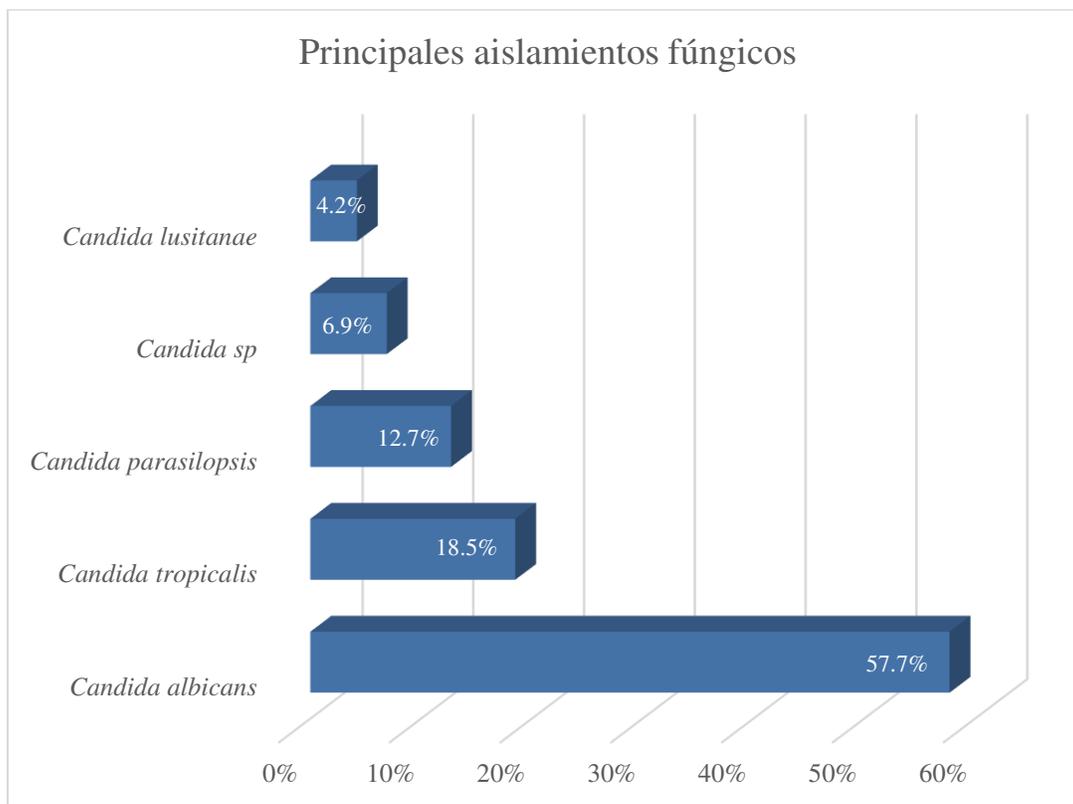
4.1.3. Principales Aislamientos Fúngicos

Se aislaron 189 hongos, 109 (57.7%) aislamientos pertenecen a *Candida albicans*, 35(18.5%) aislamientos pertenecen a *Candida tropicalis*, 24(12.7%) aislamientos pertenecen a

Candida parasilopsis, 13(6.9%) aislamientos pertenecen a *Candida sp*, y 8(4.2%) aislamientos pertenecen a *Candida lusitanae* (Figura 9).

Figura 9.

Principales aislamientos fúngicos en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.



4.2. Susceptibilidad Antimicrobiana por Bacteria Identificada

4.2.1. Gramnegativos

Los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron resistencia a los carbapenémicos con un promedio de 76.5%, seguido de la resistencia a las C3G y C4G con un promedio de 52.3%, a los aminoglucósidos con un promedio de 45.5% de resistencia y a las fluoroquinolonas con un promedio de 37.6% de resistencia (Tabla 3 y 4). Paralelamente, los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron mayor sensibilidad a los aminoglucósidos con un promedio de 39%, seguido de la sensibilidad a las C3G y C4G con un promedio de 18.9%,

a las fluoroquinolonas con un promedio de 15.8% de sensibilidad y a los carbapenémicos con un promedio de 12.3% de sensibilidad. Es importante destacar que *Pseudomonas aeruginosa* presentó mayor resistencia a todos los antibióticos testados en contraste con los Gramnegativos estudiados (Figura 10 y 11).

Los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* presentaron resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim (SXT) en un 66% con 17% de valores perdidos, junto a eso, describen mayor resistencia a SXT que el resto de los Gramnegativos testados (Figura 11). Paralelamente, los aislados de *Klebsiella pneumoniae* presentaron resistencia a las C3G y C4G con un promedio de 43.8%, seguido de las resistencias a los aminoglucósidos con un promedio de 26.3%, a las fluoroquinolonas con un promedio de 22.5% de resistencia y, sobre todo, los aislados de *Klebsiella pneumoniae* no presentaron resistencia a los carbapenémicos. No obstante, se observó mayor sensibilidad a los carbapenémicos con un promedio de 71.7%, seguido de la sensibilidad a los aminoglucósidos con un promedio de 58.5% (Tabla 3 y 4).

Los aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* presentaron resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim en un 45% con 8.7% de valores perdidos (Tabla 4). Así mismo, los aislados de *Stenotrophomonas maltophilia* presentaron mayor sensibilidad a levofloxacino en un 78.3% y a sulfametoxazol/trimetoprim en un 46.1%, en comparación con el resto de los Gramnegativos estudiados (Figura 11).

Los aislamientos de *Escherichia coli* presentaron resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim en un 76% con 11% de valores perdidos, seguido de las resistencias a las C3G y C4G con un promedio de 42.4%, a las fluoroquinolonas con un promedio de 40.1% de resistencia, a los aminoglucósidos con un promedio de 25.4% de resistencia y, sobre todo, los aislados de *Escherichia coli* no presentaron resistencia alguna a los carbapenémicos (Tabla 3 y 4).

Paralelamente, los aislados de *Escherichia coli* presentaron mayor sensibilidad a los aminoglucósidos con un promedio de 64.8%, seguido de la sensibilidad a los carbapenémicos con un promedio de 64% (Figura 10 y 11).

Los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* presentaron resistencia a las C4G en un 62% con 32% de valores perdidos, seguido de la resistencia a los carbapenémicos con un promedio de 55% (Tabla 3), a las fluoroquinolonas con un promedio de 45% de resistencia y a los aminoglucósidos con un promedio de 25% de resistencia (Tabla 4). Paralelamente, *Acinetobacter baumannii* presentó mayor sensibilidad a los aminoglucósidos con un promedio de 67%, seguido de la sensibilidad a los carbapenémicos con un promedio de 30% de (Figura 10 y 11).

Tabla 3.

Resistencia a los betalactámicos en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.

Perfil de Resistencia en los principales aislamientos Gramnegativos																												
Microorganismos	Betalactámicos																											
	C2G				C3G				C4G				Carbapenémicos															
	Cxm		Cro		Caz		Ctx		Fep		Imp		Mem															
R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%					
Pae	-	-	-	-	-	-	-	-	174	60.2	73	25.3	-	-	-	-	128	44.3	33	11.4	244	84.4	18	6.2	201	69.6	23	7.9
Kpn	31	26.3	70	59.3	47	39.8	56	47.5	51	43.2	36	30.5	43	36.0	58	49.0	57	48.3	16	13.6	0	0.0	7	5.9	0	0.0	59	50.0
Pma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eco	22	30.9	43	60.6	31	43.7	32	45.1	27	38.0	23	32.4	28	39.0	38	53.5	35	49.3	4	5.6	0	0.0	8	11.3	0	0.0	43	60.6
Aba	-	-	-	-	7	14.0	41	82.0	25	50.0	16	32.0	3	6.0	46	92.0	31	62.0	2	4.0	30	60.0	1	2.0	25	50.0	12	24.0

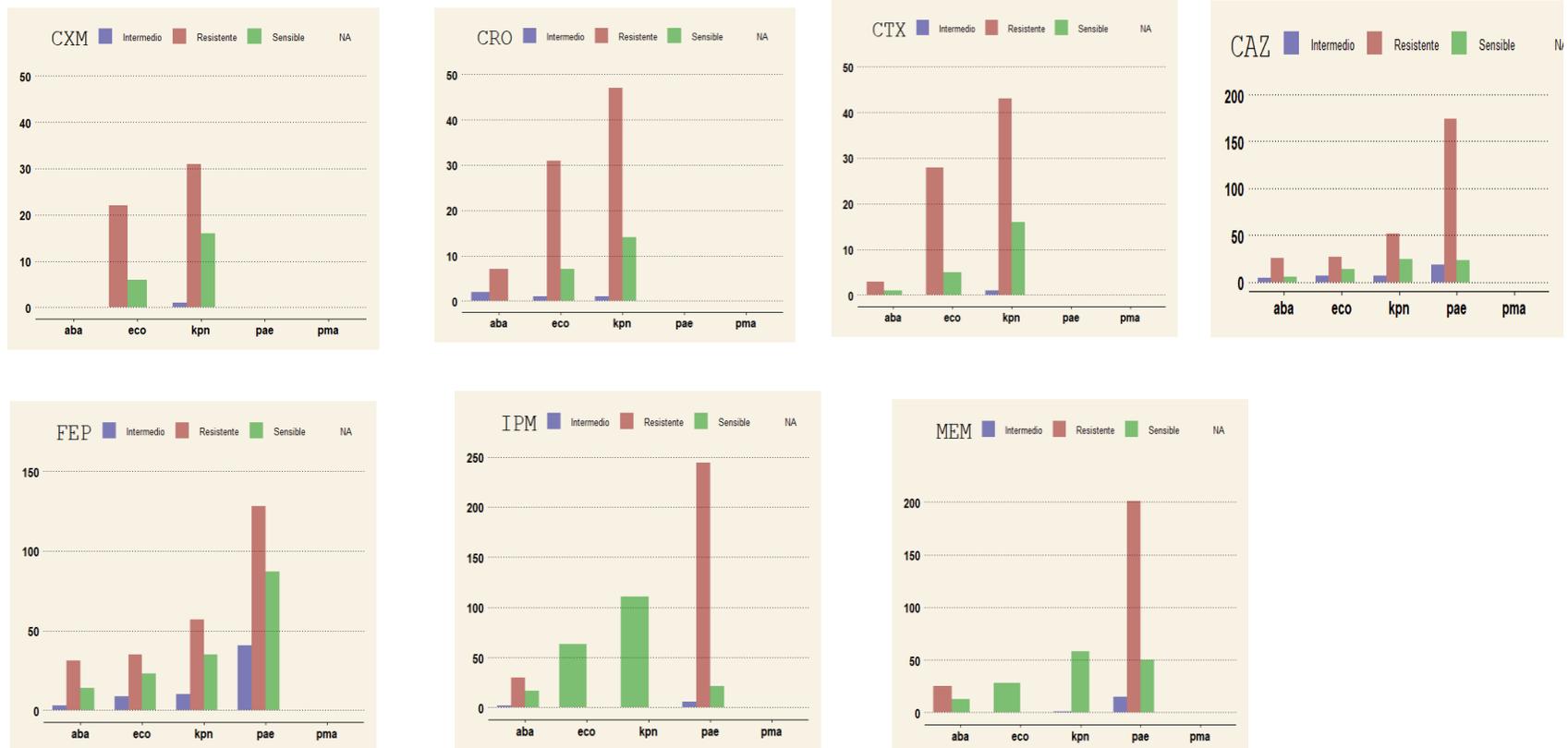
Pae: *Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:** *Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumannii*, **C2G:** Cefalosporina de 2da. Generación, **C3G:** Cefalosporina de 3era. Generación, **C4G:** Cefalosporina de 4ta. Generación, **Cxm:** Cefuroxima, **Cro:** Ceftriazona, **Caz:** Ceftazidima, **Ctx:** Cefotaxima, **Fep:** Cefepime, **Imp:** Imipenem, **Mem:** Meropenem.

Nota. Se observa los valores absolutos de las resistencias (R) y de sus valores perdidos (NA) con su respectivo porcentaje en función del total de cada microorganismo aislado donde se observa que aquellos microorganismos más resistentes a cefuroxima y ceftriazona fueron *Klebsiella pneumoniae* con 31 y 47 aislamientos, seguido de *Escherichia coli* con 22 y 31 aislamientos, respectivamente. Asimismo se observa que *Pseudomonas aeruginosa* es el germen más resistente a ceftazidima con 174 aislamientos,

cefepime con 128 aislamientos, imipenem con 244 aislamientos y meropenem con 201 aislamientos. Del mismo modo se puede evaluar para el resto de microorganismos.

Figura 10.

Susceptibilidad antimicrobiana a los betalactámicos en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. aba: Acinetobacter baumannii, eco: Escherichia coli, kpn: Klebsiella pneumoniae, pae: Pseudomonas aeruginosa, pma: Stenotrophomonas maltophilia, CXM: Cefuroxima, CRO: Ceftriazona, CAZ: Ceftazidima, CTX: Cefotaxima, FEP: Cefepime, IMP: Imipenem y MEM: Meropenem.

Resistencia a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfametoxazol/trimetoprim en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.

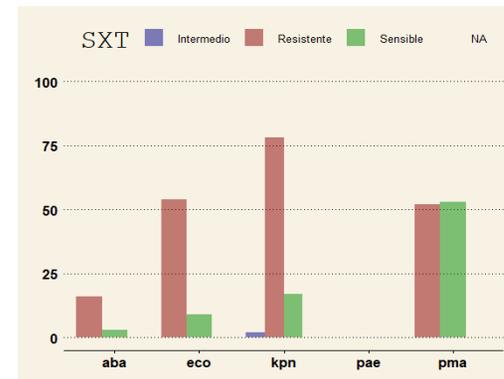
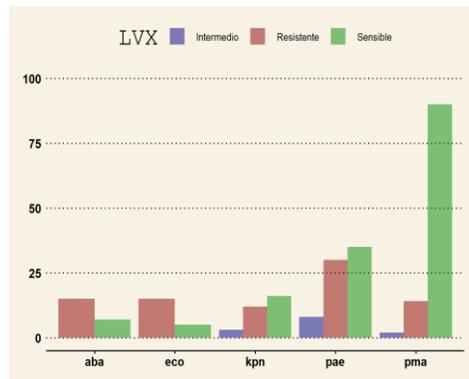
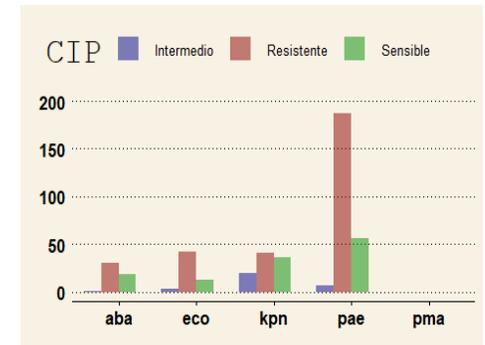
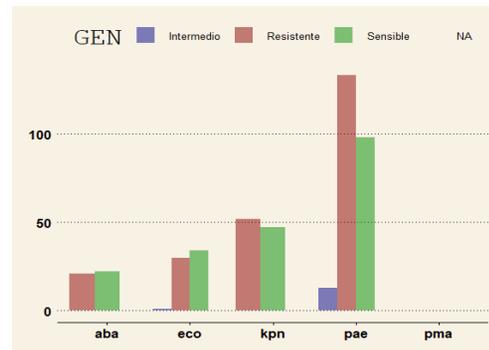
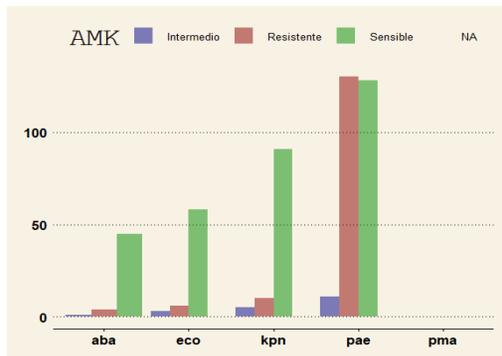
Perfil de Resistencia en los principales aislamientos Gramnegativos																				
Microorganismos	Aminoglucósidos								Fluoroquinolonas								Sulfametoxazol/Trim.			
	Amk				Gen				Cip				Lvx				Sxt			
	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%
Pae	130	44.9	20	6.9	133	46.0	45	15.6	187	64.7	39	13.5	30	10.4	216	74.4	-	-	-	-
Kpn	10	8.5	12	10.2	10	8.5	12	10.2	41	34.8	21	17.8	12	10.2	87	73.7	78	66.1	21	17.8
Pma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	12.2	9	7.8	52	45.2	10	8.7
Eco	6	8.5	4	5.6	30	42.3	6	8.5	42	59.2	14	19.7	15	21.1	51	71.8	54	76.1	8	11.3
Aba	4	8.0	0	0.0	21	42.0	7	14.0	30	60.0	1	2.0	15	30.0	28	56.0	16	32.0	31	62.0

Pae: *Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:** *Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumannii*, **Amk:** Amikacina, **Gen:** Gentamicina, **Cip:** Ciprofloxacino, **Lvx:** Levofloxacino y **Sxt:** Sulfametoxazol/trimetoprim.

Nota. Se observa los valores absolutos de las resistencias (R) y de sus valores perdidos (NA) con su respectivo porcentaje en función del total de cada microorganismo aislado donde se observa que *Pseudomonas aeruginosa* es el germen más resistente a amikacina con 130 aislamientos, gentamicina con 133 aislamientos, ciprofloxacino con 187 aislamientos y levofloxacino con 30 aislamientos. Asimismo, se observa que todos los principales aislamientos Gramnegativos presentan resistencia a levofloxacino y además de ello, *Klebsiella pneumoniae* es el más resistente a sulfametoxazol/trimetoprim con 78 aislamientos.

Figura 11.

Susceptibilidad antimicrobiana a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfametoxazol/trimetoprim en los principales aislamientos clínicos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. aba: Acinetobacter baumannii, eco: Escherichia coli, kpn: Klebsiella pneumoniae, pae: Pseudomonas aeruginosa, pma: Stenotrophomonas maltophilia, AMK: Amikacina, GEN: Gentamicina, CIP: Ciprofloxacino, LVX: Levofloxacino y SXT: Sulfametoxazol-trimetoprim.

Tabla 5.

Resistencias a los betalactámicos y aminoglucósidos en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.

Perfil de Resistencia en los principales aislamientos Grampositivos																									
Microorganismos	Betalactámicos												Aminoglucósidos												
	Penicilinas								Cefamicina				Gen				Geh				Sth				
	Pen		NA		Oxa		NA		Fox		NA		Gen		NA		Geh		NA		Sth		NA		
	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	
Sep	102	57.3	73.0	41.0	141	79.2	30	16.9	42	23.6	136	76.4	122	68.5	9	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sau	44	75.8	12	20.6	12	20.7	41	70.7	11	18.9	18	31	3	5.2	45	77.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Scn	114	85.7	18	13.5	10	7.52	121	90.8	2	1.5	131	98.5	61	45.9	44	33.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Efm	2	11.8	15	88.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	70.6	2	11.8	7	41.2	9	52.9	
Efa	1	6.25	13	81.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	56.3	3	18.8	7	43.8	6	37.5	

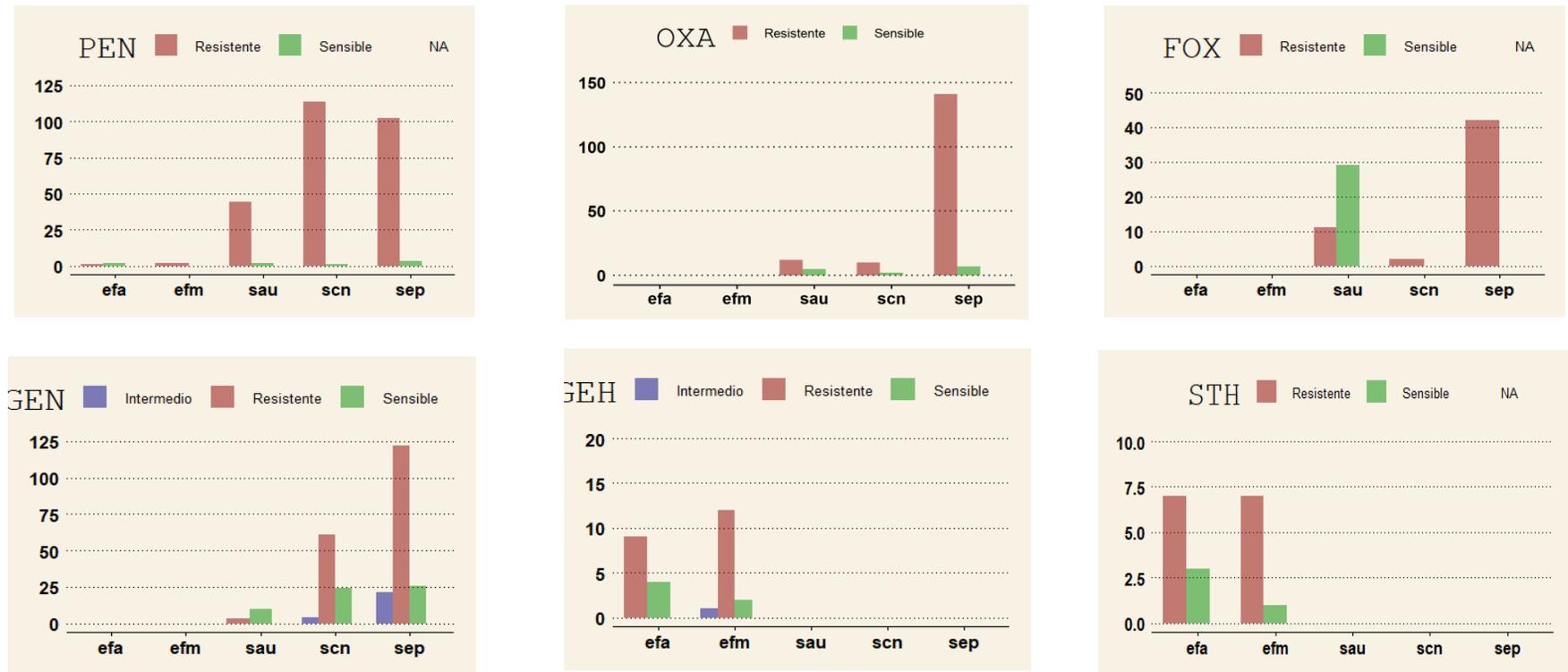
Sep: *Staphylococcus epidermidis*, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Scn:** *Staphylococcus coagulasa negativo*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*, **Pen:** Penicilina, **Oxa:** Oxacilina, **Fox:** Cefoxitina, **Gen:** Gentamicina, **Geh:** Gentamicina de alta carga y **Sth:** Estreptomocina de alta carga.

Nota. Se observa los valores absolutos de las resistencias (R) y de sus valores perdidos (NA) con su respectivo porcentaje en función del total de cada microorganismo aislado donde se observa que *Staphylococcus coagulasa negativo* presenta mayor resistencia a penicilinas con 114 aislamientos seguida de *Staphylococcus epidermidis* (102), quien también presenta mayor resistencia a oxacilina

(141), cefoxitina (42) y gentamicina (122). Mientras que *Enterococcus faecium* presenta mayor resistencia a gentamicina de alta carga con 12 aislamientos.

Figura 12.

Susceptibilidad antimicrobiana a los betalactámicos y aminoglucósidos en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. **efa**: *Enterococcus faecalis*, **efm**: *Enterococcus faecium*, **sau**: *Staphylococcus aureus*, **scn**: *Staphylococcus coagulasa negativo*, **sep**: *Staphylococcus epidermidis*, **PEN**: Penicilina, **OXA**: Oxacilina, **FOX**: Cefoxitina, **GEN**: Gentamicina, **GEH**: Gentamicina de alta carga y **STH**: Estreptomcina de alta carga.

Resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim, macrólido, lincosamida, fluoroquinolonas y vancomicina en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.

Perfil de Resistencia en los principales aislamientos Grampositivos

Microorganismos	Sulfametoxazol/Trim.				Macrólido				Lincosamida				Fluoroquinolonas				Vancomicina							
	Sxt		Ery		Cli		Cip		LvX		Van													
	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%	R	%	NA	%				
Sep	143	80.3	18	10.1	152	85.4	17	9.6	146	82.0	3	1.7	90	50.6	13	7.3	85	47.7	48	26.9	0	0.0	29	16.3
Sau	29	50.0	13	22.4	25	43.1	18	31.0	31	53.5	1	1.7	24	41.4	11	18.9	16	27.5	28	48.2	0	0.0	17	29.3
Scn	54	40.6	42	31.6	36	27.1	96	72.2	114	85.7	3	2.3	59	44.4	45	33.8	30	22.5	87	65.4	0	0.0	119	89.5
Efm	-	-	-	-	8	47.1	9	52.9	-	-	-	-	14	82.4	2	11.8	9	52.9	8	47.0	14	82.4	1	5.9
Efa	-	-	-	-	6	37.5	8	50.0	-	-	-	-	8	50.0	5	31.3	6	37.5	5	31.2	0	0.0	1	6.3

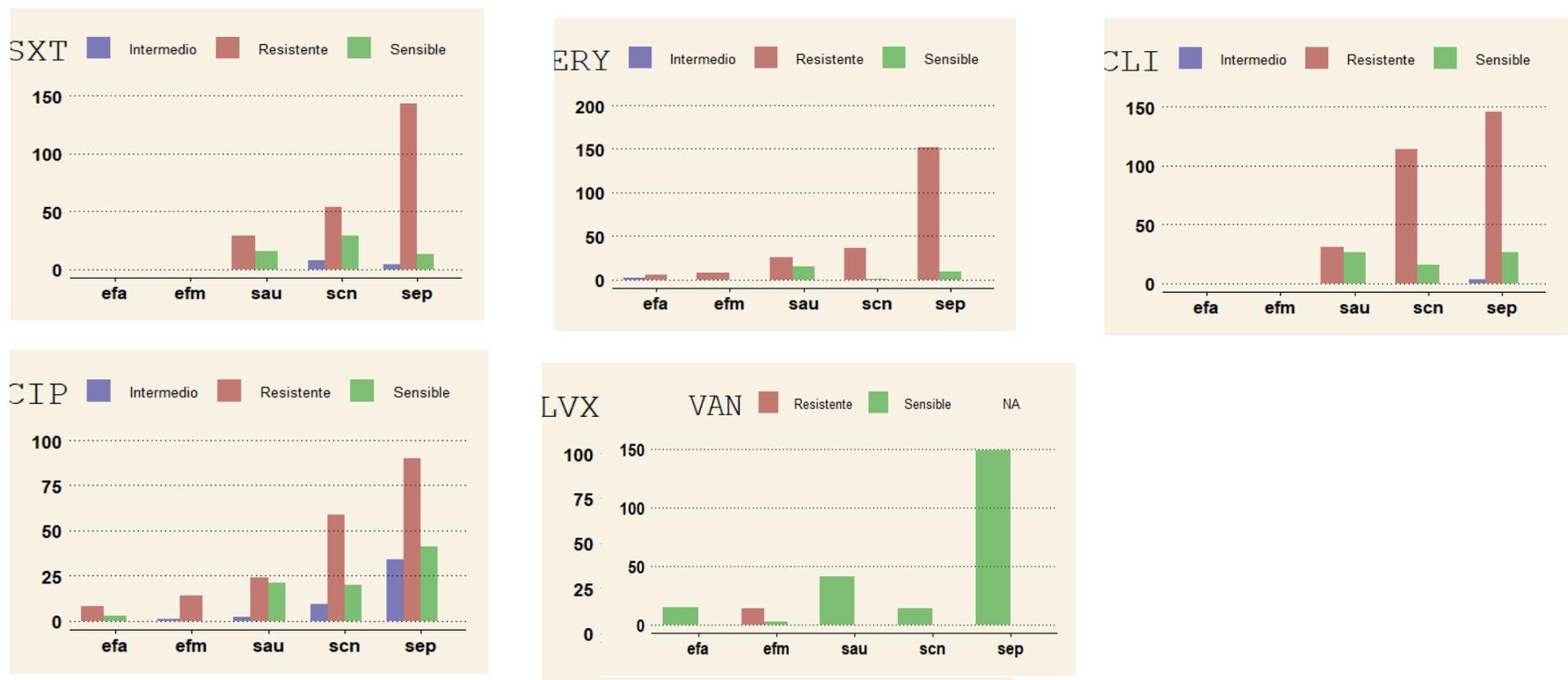
Sep: *Staphylococcus epidermidis*, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Scn:** *Staphylococcus coagulasa negativo*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*, **Sxt:** Sulfametoxazol-trimetoprim, **Ery:** Eritromicina, **Cli:** Clindamicina, **Cip:** Ciprofloxacino, **Lvx:** Levofloxacino y **Van:** Vancomicina.

Nota. Se observa los valores absolutos de las resistencias (R) y de sus valores perdidos (NA) con su respectivo porcentaje en función del total de cada microorganismo aislado donde se observa que *Staphylococcus epidermidis* seguido de *Staphylococcus coagulasa negativo* presenta mayor resistencia respectivamente a sulfametoxazol/trimetoprim con 143 y 54 aislamientos, a eritromicina con 152 y 36 aislamientos, a clindamicina con 146 y 114 aislamientos, a ciprofloxacino con 90 y 59 aislamientos; y a levofloxacino con

85 y 30 aislamientos, respectivamente. Mientras que *Enterococcus faecium* es el único que presenta resistencia a vancomicina con 14 aislamientos.

Figura 13.

Susceptibilidad antimicrobiana a sulfametoxazol/trimetoprim, macrólido, lincosamida, fluoroquinolonas y vancomicina en los principales aislamientos clínicos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. efa: Enterococcus faecalis, efm: Enterococcus faecium, sau: Staphylococcus aureus, scn: Staphylococcus coagulasa negativo, sep: Staphylococcus epidermidis, SXT: Sulfametoxazol-trimetoprim, ERY: Eritromicina, CLI: Clindamicina, CIP: Ciprofloxacino, LVX: Levofloxacino y VAN: Vancomicina.

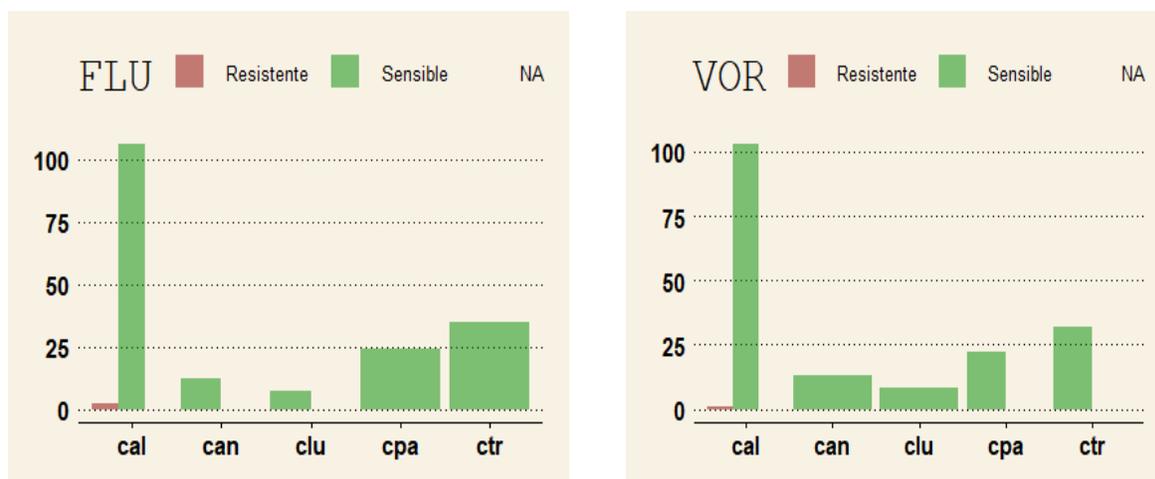
4.3. Susceptibilidad Antimicrobiana en los Aislamientos Fúngicos

Candida albicans se describe como la única especie resistente a los antifúngicos azoles. De las cuales solo se han descrito 2 cepas (1.8%) resistentes a fluconazol, en muestras de orina y aspirado traqueal, respectivamente, con 0.9% de valores perdidos. Además, una sola cepa (0.9%), hallada en muestra de orina, fue resistente a voriconazol con 4.6% de valores perdidos y una sensibilidad elevada con 106 cepas (97.3%) sensibles.

Candida tropicalis, *Candida parasilopsis*, *Candida sp.* y *Candida lusitanae*, describen únicamente alta sensibilidad a los antifúngicos estudiados. Además, se describe 8.6% y 8.3% de valores perdidos a voriconazol en *Candida tropicalis* y *Candida parasilopsis*, respectivamente. Así como, 7.7% y 12.5% de valores perdidos a fluconazol en *Candida sp.* y *Candida lusitanae*, respectivamente.

Figura 14.

Susceptibilidad antifúngica al fluconazol y voriconazol en la UCIP en los años 2013 al 2017.



Nota. **cal:** *Candida albicans*, **can:** *Candida sp.*, **clu:** *Candida lusitanae*, **cpa:** *Candida parasilopsis*, **ctr:** *Candida tropicalis*, **FLU:** Fluconazol y **VOR:** Voriconazol.

4.4. Aislamientos Clínicos según sexo y edad

Del total de aislamientos clínicos estudiados, se muestra que proviene de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, comprendidos entre menores de 1 año y 18 años, apreciando el predominio de neonatos, menores de 1 año, representado en 51.9% y en segundo lugar con 8.1%, los pacientes de 1 año de edad. La mediana de edad es 6 años con un rango intercuartil de 9 años (Tabla 7).

Tabla 7.

Aislamientos clínicos según sexo y edad de los pacientes de la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.

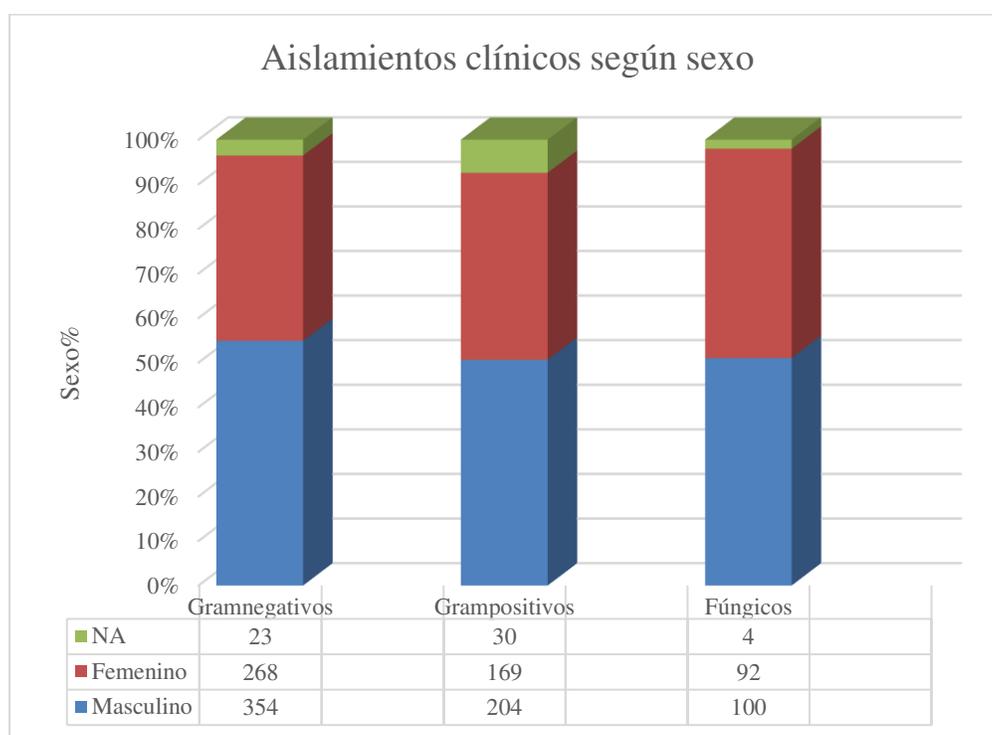
Características	n	%
Sexo*		
Masculino	655	52.8
Femenino	529	42.6
Edad (años)*		
< 1	644	51.9
1	101	8.1
2	59	4.7
3	30	2.4
4	26	2.1
5	27	2.2
6	48	3.8
7	17	1.4
8	24	1.9
9	19	1.5
10	34	2.7
11	15	1.2
12	20	1.6
13	34	2.7
14	14	1.3
15	21	1.7
16	19	1.5
17	11	0.9
18	3	0.3

Nota. Sexo y edad presentan valores perdidos.

Del total de aislamientos clínicos estudiados, el 52.8% perteneció al sexo masculino y el 42.6% al sexo femenino. Así mismo, los aislamientos fueron estudiados en tres grupos de microorganismos, de los cuales, el sexo masculino fue el más predominante como se observa en la Figura 15.

Figura 15.

Aislamientos clínicos según sexo de los pacientes de la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.



Nota. NA: Valores perdidos.

4.5. Aislamientos Clínicos y su Susceptibilidad Antimicrobiana según Tipo de Muestra

Las muestras de aspirado traqueal resultaron ser las más frecuentes en la UCIP con 501(40.4%) muestras, seguida de 325(26.2%) muestras de sangre; 150(12.1%), de orina; 119(9.6%), de catéter; 19(1.5 %), de catéter central; 13(1.1%) de muestras bronquiales; 9(0.7%) muestras faríngeas, igualmente de secreción; 8(0.6%), de LCR y 6(0.5%), de absceso.

Se describe a *Pseudomonas aeruginosa* como el germen más frecuente en aspirados traqueales con los siguientes porcentajes de sensibilidad, intermedio y resistencia, respectivamente, a los siguientes antibióticos: ceftazidima (8%, 6.6%, 61.8%), cefepime (30.6%, 14.6%, 43.8%), imipenem (7%, 1.8%, 84.9%), meropenem (16%, 4.7%, 72.6%), amikacina (43.4%, 3.8%, 46.7%), gentamicina (33.4%, 3.3%, 47.2%), ciprofloxacino (16.5%, 2.4%, 66.9%) y levofloxacino (9.4%, 2.4%, 12.7%). De la misma forma, se describe a *Staphylococcus epidermidis* como el más frecuente en sangre con los siguientes porcentajes de susceptibilidad a los antibióticos como clindamicina (21%, 1.7%, 75.6%), gentamicina (19.3%, 14.3%, 50.4%), ciprofloxacino (29.4%, 18.5%, 46.2%), levofloxacino (28.6%, 3.4%, 41.2%), sulfametoxazol/trimetoprim (7.6%, 2.5%, 80.7%) y solo sensibilidad y resistencia en oxacilina (5.9%, 73.1%), eritromicina (6.7%, 85.7%) y vancomicina (85.7%, 0%). Así mismo, *Candida albicans* es el germen más frecuente en orina, con un porcentaje de sensibilidad de 97.3% y resistencia de 2.7% a fluconazol y voriconazol, respectivamente a ambos antifúngicos. Igualmente se puede observar las frecuencias del resto de gérmenes descritos según tipo de muestra en la UCIP del 2013 al 2017 en la Tabla 8.

Se ha reportado en *Escherichia coli*, 86.6%, 62.5% y 80.9% de BLEE aislados en orina, sangre y aspirado traqueal, respectivamente. Mientras que en *Klebsiella pneumoniae* se han reportado 92%, 60% y 69% de BLEE en orina, sangre y aspirado traqueal, respectivamente.

Tabla 8.

Aislamientos clínicos según tipo de muestra en la UCIP del INSN en los años 2013 al 2017.

Principales aislamientos clínicos según tipo de muestra																							
Microorganismos		Tq		Sa		Or		Ca		Cc		Br		Fa		Se		Ce		As		NA	
		n total: 501		n total: 322		n total: 149		n total: 119		n total: 19		n total: 13		n total: 9		n total: 9		n total: 8		n total: 6			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gramnegativos	Pae	212	42.3	12	3.7	8	5.3	18	15.1	1	5.3	6	46.2	3	33.3	1	11.1	4	50.0	0	0.0	24	29.3
	Kpn	46	9.2	21	6.5	27	18.0	14	11.8	2	10.5	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	1	16.7	6	7.3
	Pma	94	18.8	7	2.2	0	0.0	2	1.7	0	0.0	4	30.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	10.9
	Eco	22	4.4	8	2.5	31	20.6	1	0.8	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	2	33.3	5	6.1
	Aba	32	6.4	6	1.8	1	0.6	2	1.7	0	0.0	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	9.8
Grampositivos	Sep	1	0.2	119	36.9	0	0.0	46	38.7	3	15.8	0	0.0	0	0.0	3	33.3	0	0.0	0	0.0	6	7.3
	Scn	3	0.6	97	30.1	1	0.6	22	18.5	6	31.6	0	0.0	1	11.1	0	0.0	2	25.0	0	0.0	1	1.2
	Sau	34	6.8	10	3.1	1	0.6	5	4.2	1	5.3	1	7.7	1	11.1	0	0.0	0	0.0	1	16.7	4	4.9
	Efm	0	0.0	3	0.9	9	6.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	3	3.6
	Efa	0	0.0	5	1.5	8	5.3	1	0.8	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
Hongos	Cal	36	7.2	15	4.6	37	24.8	2	1.7	2	10.5	1	7.7	0	0.0	2	22.2	0	0.0	2	33.3	12	14.6
	Ctr	11	2.2	3	0.9	17	11.3	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.6
	Cpa	3	0.6	13	4.0	1	0.6	4	3.4	1	5.3	0	0.0	0	0.0	2	22.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Can	5	0.9	1	0.3	7	4.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Clu	2	0.4	2	0.6	1	0.6	1	0.8	0	0.0	0	0.0	2	22.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Nota. **Pae:** *Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:** *Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumani*, **Sep:** *Staphylococcus epidermidis*, **Scn:** *Staphylococcus coagulans* negativo, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*, **Cal:** *Candida albicans*, **Ctr:** *Candida tropicalis*, **Cpa:** *Candida parasilopsis*, **Can:** *Candida sp* y **Clu:** *Candida lusitanae*. **Tq:** Aspirado traqueal, **Sa:** Sangre, **Or:** Orina, **Ca:** Cateter, **Cc:** Cateter central, **Br:** muestra bronquial, **Fa:** Muestra faríngea, **Se:** Secresión, **Ce:** Líquido cefalorraquídeo y **As:** Absceso.

Tabla 9.

Susceptibilidad antimicrobiana de E.coli y K. pneumoniae según tipo de muestra en la UCIP del 2013 al 2017.

Porcentajes de susceptibilidad antimicrobiana en Gramnegativos según tipo de muestra																														
Microorganismos	Antimicrobianos																													
	C3G			C4G			Carbapenémicos			Aminoglucósidos			Fluoroquinolonas			Sxt														
	Caz		Cro	Fep		Imp		Mem		Amk		Gen		Cip		Lev		S	R	NA										
	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA	S	R	NA						
Eco - or	6.5	52	39	6.5	51.6	41.9	26	65	0.0	81	0.0	19	16.1	0.0	83.8	77	9.7	6.5	41.9	48.4	6.5	12.9	67.7	16.1	0.0	12.9	87.0	12.9	70.9	16.1
Eco - sa	37.5	37.5	25.0	25.0	62.5	12.5	37.5	0.0	25.0	87.5	0.0	12.5	37.5	0.0	62.5	100	0.0	0.0	50.0	37.5	12.5	50.0	25.0	25.0	50.0	37.5	12.5	25.0	75.0	0.0
Eco - tq	22.7	27.3	22.7	0.0	27.3	72.7	27.3	54.5	9.1	95.5	0.0	4.5	81.8	0.0	18.2	81.8	4.5	9.1	45.5	45.5	9.1	9.1	63.6	22.7	4.5	18.2	77.3	9.1	86.4	4.5
Kpn - or	7.4	51.9	33.3	7.4	48.1	44.4	7.4	77.7	3.7	88.8	0.0	11.1	14.8	0.0	85.2	74.1	11.1	7.4	33.3	51.9	14.8	14.8	37.0	33.3	0.0	18.5	77.7	11.1	66.6	18.5
Kpn - sa	23.8	33.3	28.6	14.3	33.3	52.4	42.9	28.6	9.5	100	0.0	0.0	66.7	0.0	33.3	76.2	9.5	9.5	42.9	52.4	4.8	33.3	28.6	19.0	14.3	9.5	76.2	19.0	57.1	23.8
Kpn - tq	23.9	52.2	21.7	13.0	34.8	52.2	34.8	36.9	21.7	91.3	0.0	8.7	63.0	0.0	34.8	78.3	6.5	13.0	41.3	34.8	23.9	36.9	41.3	8.7	15.2	2.2	80.4	17.4	58.7	21.7

Eco: *Escherichia coli*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **or:** Orina, **sa:** Sangre, **tq:** Aspirado traqueal, **C3G:** Cefalosporina de 3era. Generación, **C4G:** Cefalosporina de 4ta. Generación, **Caz:** Ceftazidima, **Cro:** Ceftriazona, **Fep:** Cefepime, **Imp:** Imipenem, **Mem:** Meropenem, **Amk:** Amikacina, **Gen:** Gentamicina, **Cip:** Ciprofloxacino, **Lvx:** Levofloxacino y **Sxt:** Sulfametoxazol-trimetoprim.

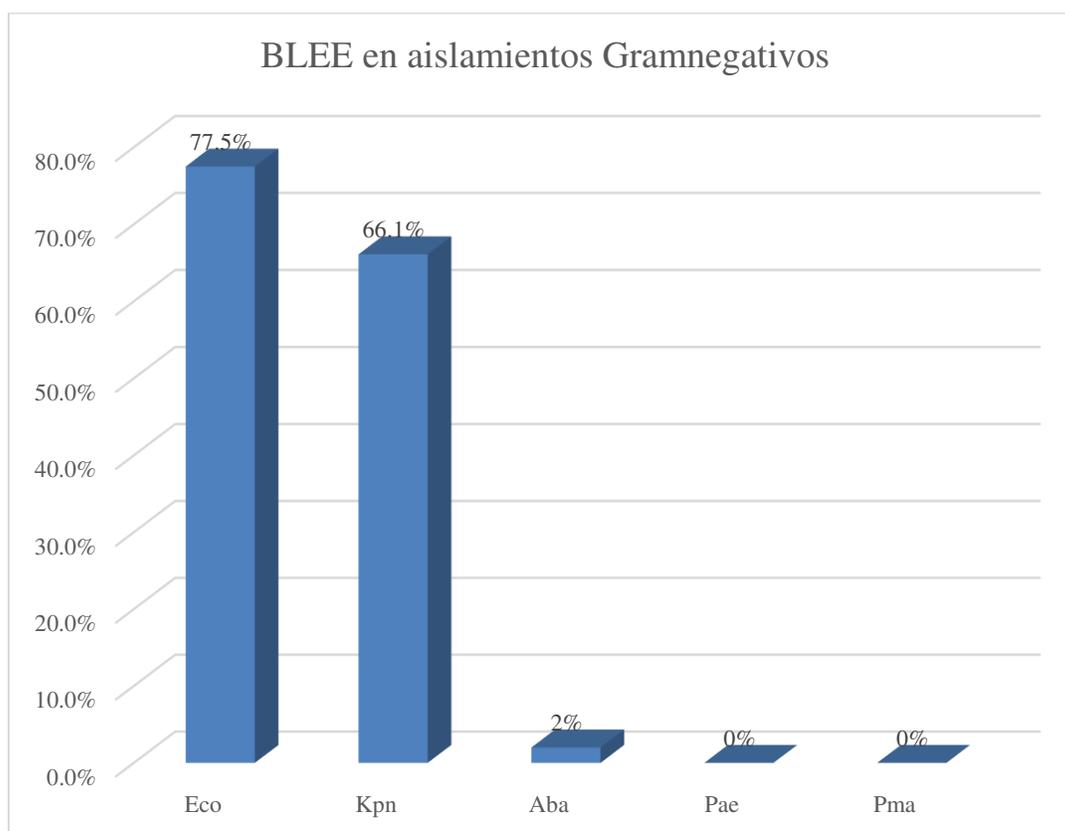
4.6. Mecanismos de Resistencia en Gramnegativos

4.6.1. BLEE en Gramnegativos

Fueron reportados 55 aislamientos (77.5%) de *Escherichia coli* característicos de BLEE, asimismo, 78 aislamientos (66.1%) de *Klebsiella pneumoniae* presentaron BLEE y solo se un aislamiento (2%) fue característico de BLEE en *Acinetobacter baumannii*, quien a su vez presentó carbapenemasas (Anexo C1).

Figura 16.

Betalactamasa de espectro extendido reportados en los principales aislamientos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.



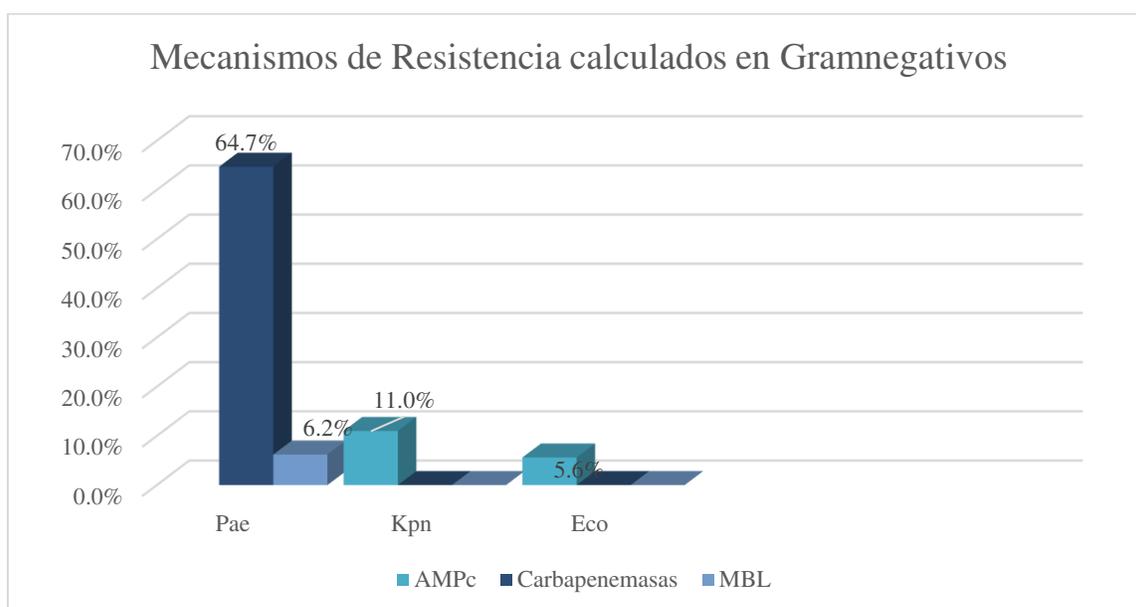
Nota. **Eco:** *Escherichia coli*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Aba:** *Acinetobacter baumani*, **Pae:** *Pseudomonas aeruginosa*, **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia*, y **BLEE:** Betalactamasa de espectro extendido.

4.6.2. AMPc, carbapenemasas, MBL reportados y calculados en Gramnegativos

Se ha reportado solo 2 casos de AMPc en *Escherichia coli*, sin embargo, estadísticamente se obtuvo 17 casos de AMPc calculados a partir de la resistencia a cefoxitina, el cual es un marcador fenotípico usado para diferenciar la producción de AMPc de BLEE, obteniéndose 13 aislamientos en *Klebsiella pneumoniae* (11.0%) y 4 aislamientos en *Escherichia coli* (5.6%). Mientras que en *Pseudomonas aeruginosa*, solo se ha reportado 7 casos de carbapenemasas y 2 casos de carbapenemasas y metalobetalactamasas (MBL) a la vez, no obstante, estadísticamente se obtuvo 187 resistencias a los carbapenémicos, lo que podría indicar presencia de carbapenemasas (64.7%), sumado a ello, 18 aislamientos fueron sensibles a aztreonam, lo que podría indicar presencia de MBL (6.2%) (Anexo C1). *Acinetobacter baumannii* presentó dos casos de carbapenemasas y solo un caso de MBL reportados.

Figura 17.

Mecanismos de Resistencia calculados en los aislamientos Gramnegativos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. **Pae:***Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:***Klebsiella pneumoniae*, **Pma:***Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:***Escherichia coli*, **Aba:***Acinetobacter baumani*, **AMPc:** Betalactamasa AMPc y **MBL:** Metalobetalactamasa.

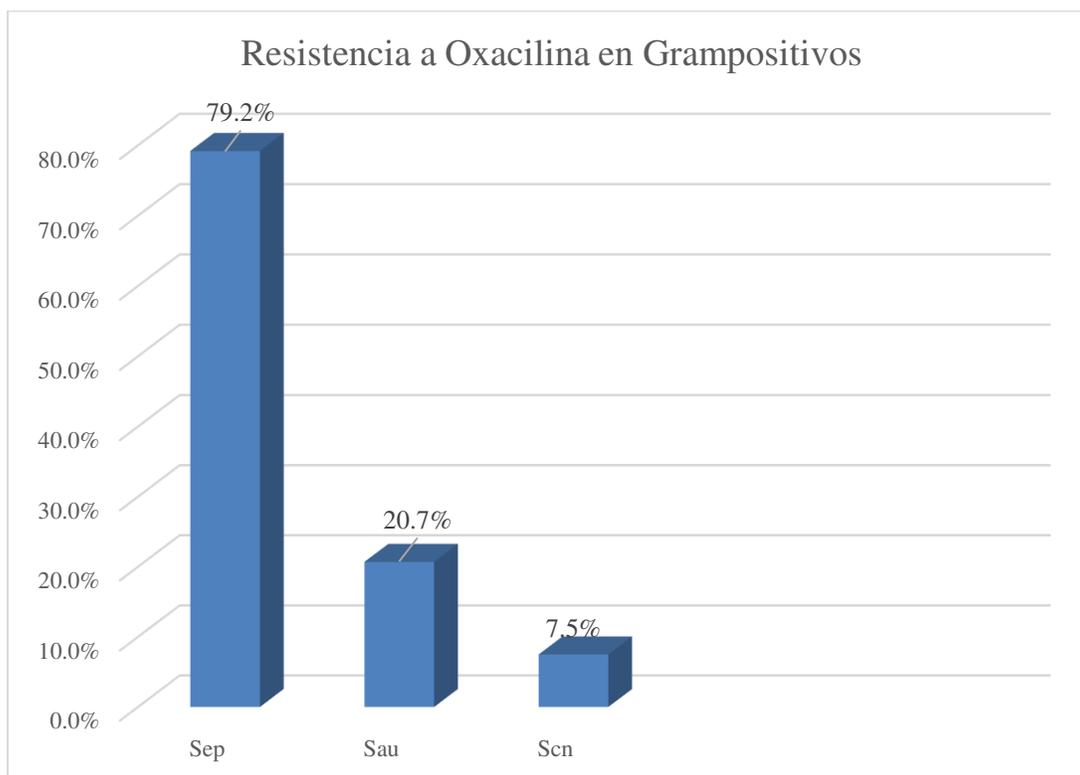
4.7. Mecanismos de Resistencia en Grampositivos

4.7.1. Resistencia a Oxacilina

Se describe el predominio de la resistencia a oxacilina en tres de los principales aislamientos Grampositivos, entre ellos, *Staphylococcus epidermidis* presenta resistencia a oxacilina en 141 aislamientos (79.2%), seguido de *Staphylococcus aureus* con una resistencia a oxacilina en 12 aislamientos (20.7%) y, por último, *Staphylococcus coagulasa negativo* presenta resistencia a oxacilina en 10 aislamientos (7.5%).

Figura 18.

Resistencia a Oxacilina reportados en los principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.



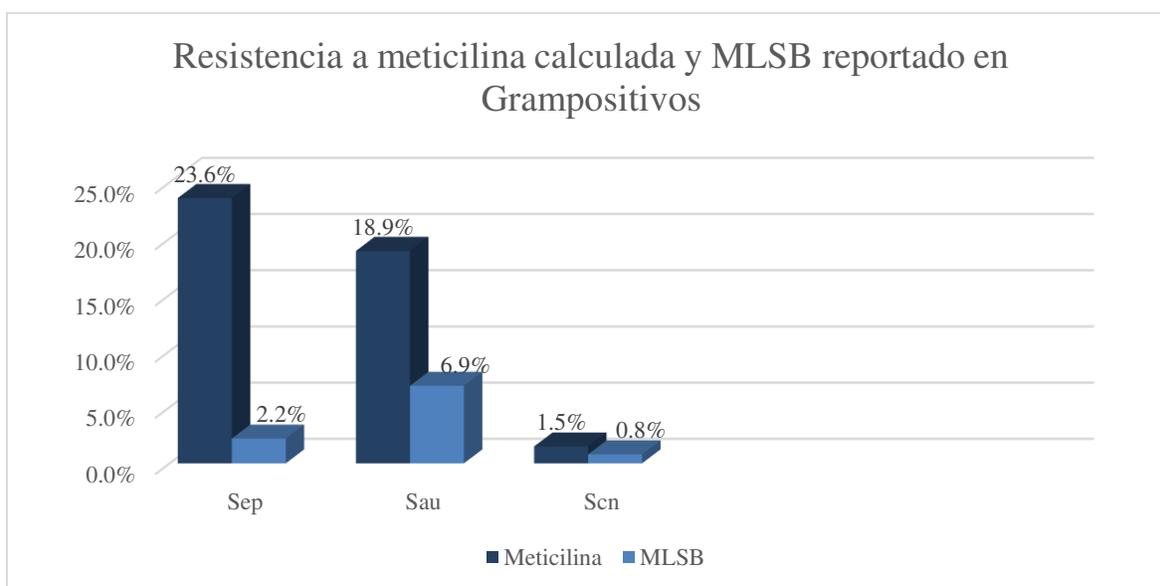
Nota. Sep: Staphylococcus epidermidis, Sau: Staphylococcus aureus, Scn: Staphylococcus coagulasa negativo, Efm: Enterococcus faecium y Efa: Enterococcus faecalis.

4.7.2. Resistencia a meticilina calculada y MLSB en Grampositivos

Se ha reportado solo 38 casos de resistencia a meticilina de los cuales 24 (41.4%) y 14 (7.9%) aislamientos pertenecen a *Staphylococcus aureus* (MRSA) y a *Staphylococcus epidermidis*, respectivamente. Sin embargo, estadísticamente se obtuvo 55 casos de resistencias a meticilina calculados a partir de la resistencia a cefoxitina, lo que puede indicar 42 aislamientos en *Staphylococcus epidermidis* (23.6%), 11 aislamientos en *Staphylococcus aureus* (18.9%) y 2 aislamientos en *Staphylococcus coagulasa negativo* (1.5%) de resistencia a meticilina (Figura 19). Además, se ha reportado 9 casos de resistencia a MLSB de los cuales 4 aislamientos pertenecen a *Staphylococcus aureus* (6.9%) y a *Staphylococcus epidermidis* (2.2%) respectivamente y solo 1 aislamiento en *Staphylococcus coagulasa negativo* (0.8%) (Anexo C2).

Figura 19.

Mecanismos de Resistencia calculados y reportados en los principales aislamientos Grampositivos en la UCIP del 2013 al 2017.



Nota. Sep: Staphylococcus epidermidis, Sau: Staphylococcus aureus, Scn: Staphylococcus coagulasa negativo, Efm: Enterococcus faecium, Efa: Enterococcus faecalis, MLSB: Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B.

4.8. Evolución de los aislamientos clínicos y sus mecanismos de resistencia

4.8.1. Evolución de los Aislamientos Clínicos

Pseudomonas aeruginosa presentó la mayor cantidad de aislamientos (76, 25.2%) en el 2013 y la menor cantidad (49, 18.9%) en el 2017 (Figura 20). *Staphylococcus epidermidis* presentó mayor cantidad de aislamientos (50, 16.6%) en el 2013 y la menor cantidad (27, 10.5%) en el 2017 (Figura 21). Mientras que, *Candida albicans* presentó la mayor cantidad de aislamientos (27, 8.9%) en el 2013 y la menor cantidad (18, 8.4%) en el 2015, sin embargo, para el 2017 esta cifra aumento (25, 9.7%) (Figura 22). De esta manera se puede considerar para el resto de microorganismos (Tabla 10).

Tabla 10.

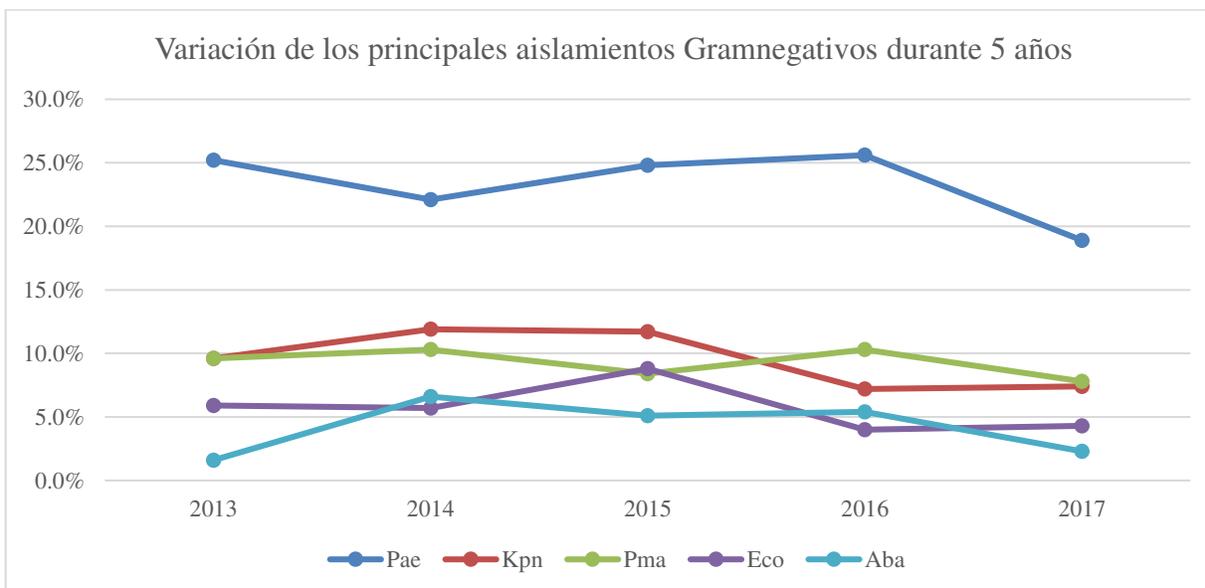
Principales aislamientos clínicos de la UCIP del INSN durante 5 años.

		Principales microorganismos por año de aislamiento									
		2013		2014		2015		2016		2017	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gram negativos	Pae	76	25.2	54	22.1	53	24.8	57	25.6	49	18.9
	Kpn	29	9.6	29	11.9	25	11.7	16	7.2	19	7.4
	Pma	29	9.6	25	10.3	18	8.4	23	10.3	20	7.8
	Eco	18	5.9	14	5.7	19	8.8	9	4	11	4.3
	Aba	5	1.6	16	6.6	11	5.1	12	5.4	6	2.3
Gram positivos	Sep	50	16.6	42	17.2	29	13.6	30	13.5	27	10.5
	Scn	21	6.9	13	5.3	11	5.1	35	15.7	53	20.5
	Sau	15	4.9	13	5.3	9	4.2	7	3.1	14	5.4
	Efm	3	0.9	3	1.2	5	2.3	0	0	6	2.3
	Efa	4	1.3	3	1.2	3	1.4	2	0.9	4	1.6
Hongos	Cal	27	8.9	19	7.8	18	8.4	20	8.9	25	9.7
	Ctr	10	3.3	9	3.7	7	3.3	2	0.9	7	2.7
	Cpa	11	3.6	2	0.8	4	1.9	2	0.9	5	1.9
	Can	1	0.3	0	0	0	0	6	2.7	6	2.3
	Clu	1	0.3	2	0.8	0	0	2	0.9	3	1.2

Pae:*Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:***Klebsiella pneumoniae*, **Pma:***Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:***Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumannii*, **Sep:** *Staphylococcus epidermidis*, **Scn:** *Staphylococcus coagulasa negativo*, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*, **Cal:** *Candida albicans*, **Ctr:** *Candida tropicalis*, **Cpa:** *Candida parasilopsis*, **Can:** *Candida sp*, **Clu:** *Candida lusitanae*.

Figura 20.

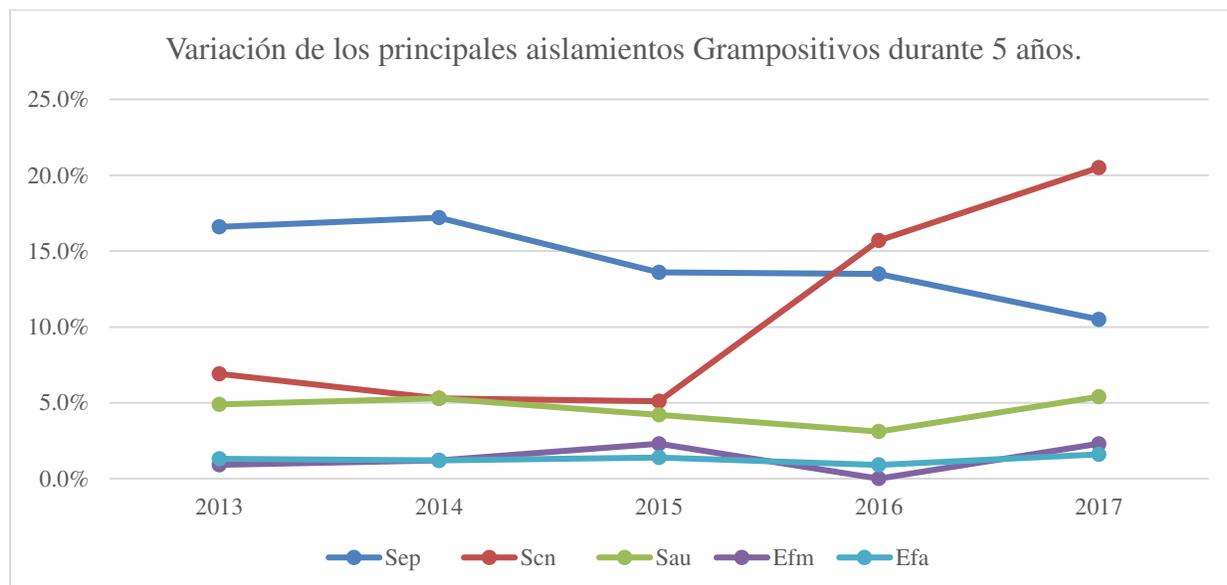
Principales aislamientos Gramnegativos durante 5 años.



Nota. **Pae:** *Pseudomonas aeruginosa*, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia*, **Eco:** *Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumani*.

Figura 21.

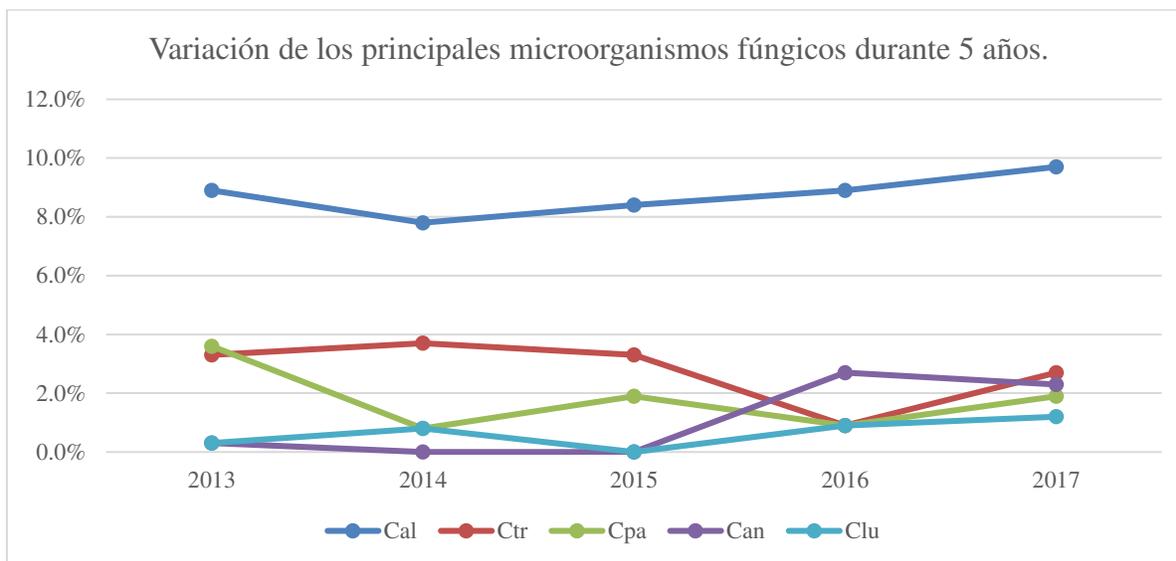
Principales aislamientos Grampositivos durante 5 años.



Nota. **Sep:** *Staphylococcus epidermidis*, **Scn:** *Staphylococcus coagulasa negativo*, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*.

Figura 22.

Principales aislamientos fúngicos durante 5 años.



Nota. Cal: Candida albicans, Ctr: Candida tropicalis, Cpa: Candida parasilopsis, Can: Candida sp, Clu: Candida lusitanae.

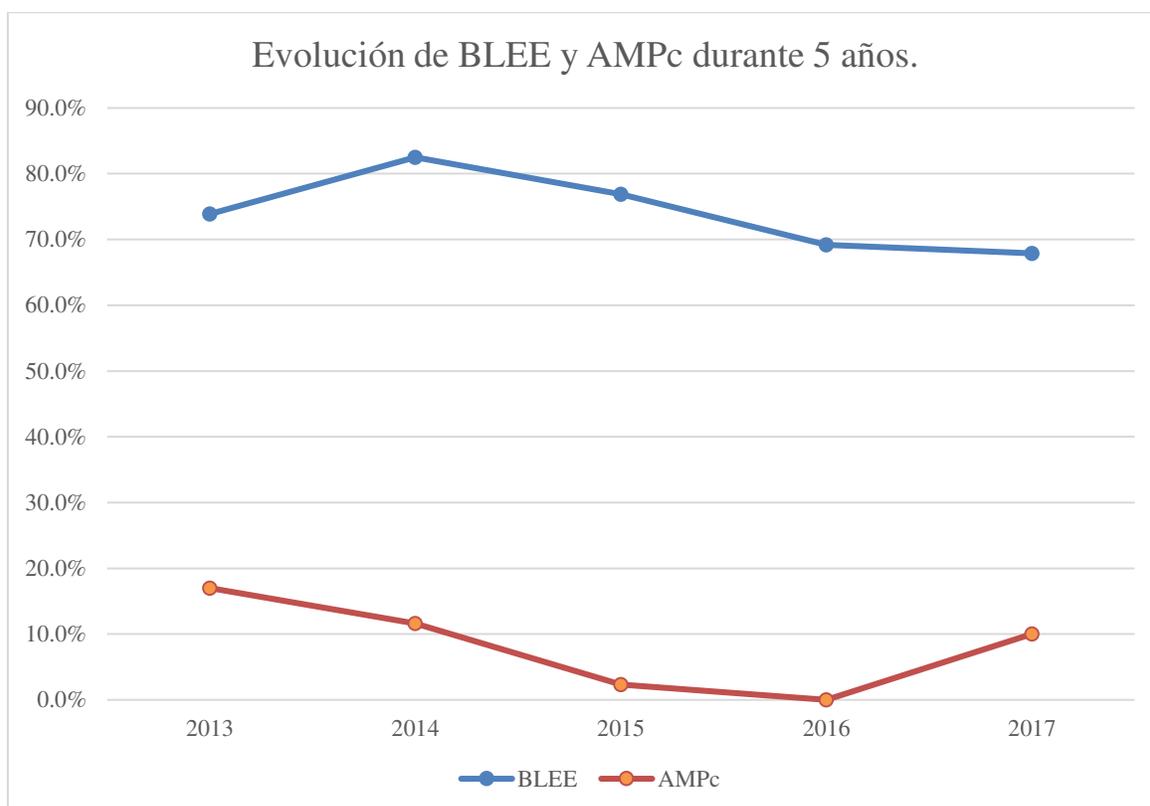
4.8.2. Evolución de los Mecanismos de Resistencia

4.8.2.1. BLEE total y AMPc (calculado) total analizados por año de aislamiento

En el año 2013 se han descrito 34 aislamientos (73.9%) con BLEE de un total de 46 aislamientos entre BLEE positivos y negativos, sin embargo, en el 2017 se describe una disminución de dicha resistencia (19, 67.9%). Por otro lado, a partir de la resistencia calculada en AMPc, se puede inferir una mayor resistencia en el año 2013 (8, 17%), mientras que en el año 2016 no se infiere ninguna resistencia, sin embargo, en el 2017 se puede sugerir un ligero aumento con 3 aislamientos (10%) (Anexo C3).

Figura 23.

Evolución de BLEE y AMPc durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.



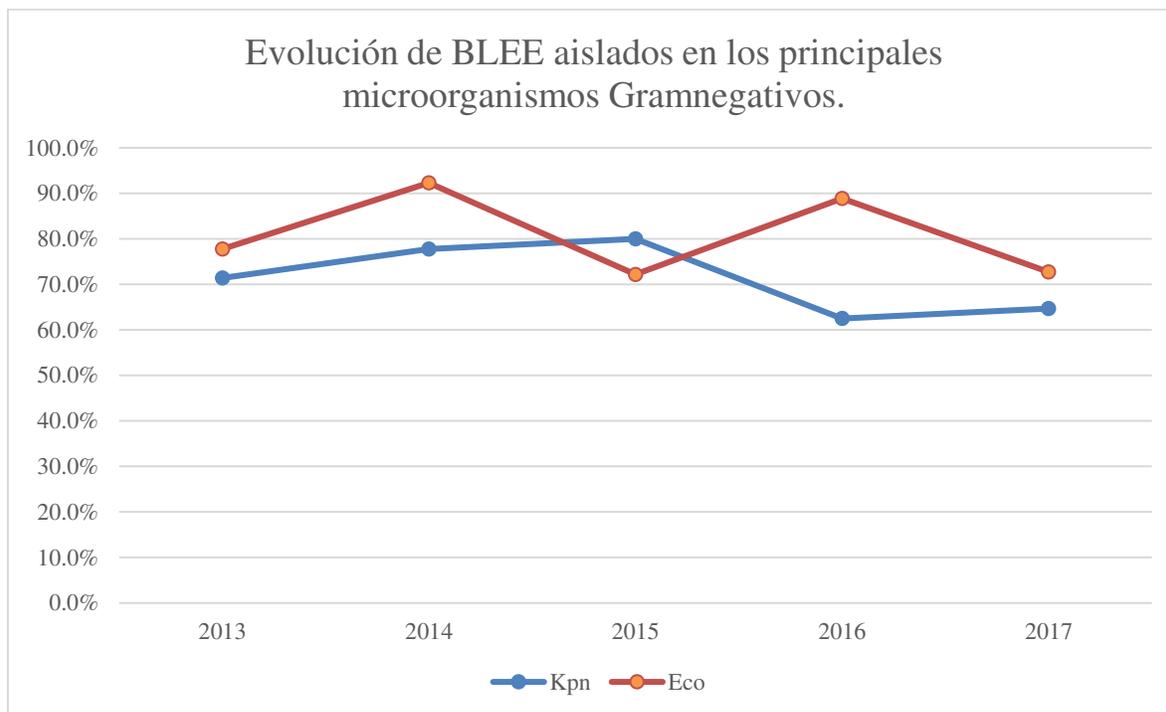
Nota. **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido y **AMPc:** Betalactamasa AMPc.

4.8.2.2. BLEE en los Aislamientos Gramnegativos por año de aislamiento

En el año 2013 se describe a *Klebsiella pneumoniae* con 20 aislamientos (71.4%) BLEE positivos de un total de 28 aislamientos BLEE positivos y negativos, mientras que en el año 2017 presentó una disminución con 11 aislamientos (64.7%) BLEE positivos. A su vez, en el año 2013 se describe a *Escherichia coli* con 14 aislamientos (77.8%) BLEE positivos, mientras que en el año 2017 presentó una disminución con 8 aislamientos (72.7%) BLEE positivos. Por último, se describe solo 1 aislamiento (100%) en el año 2015 para *Acinetobacter baumannii* (Anexo C3).

Figura 24.

Evolución de BLEE aislados en los principales aislamientos Gramnegativos durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.



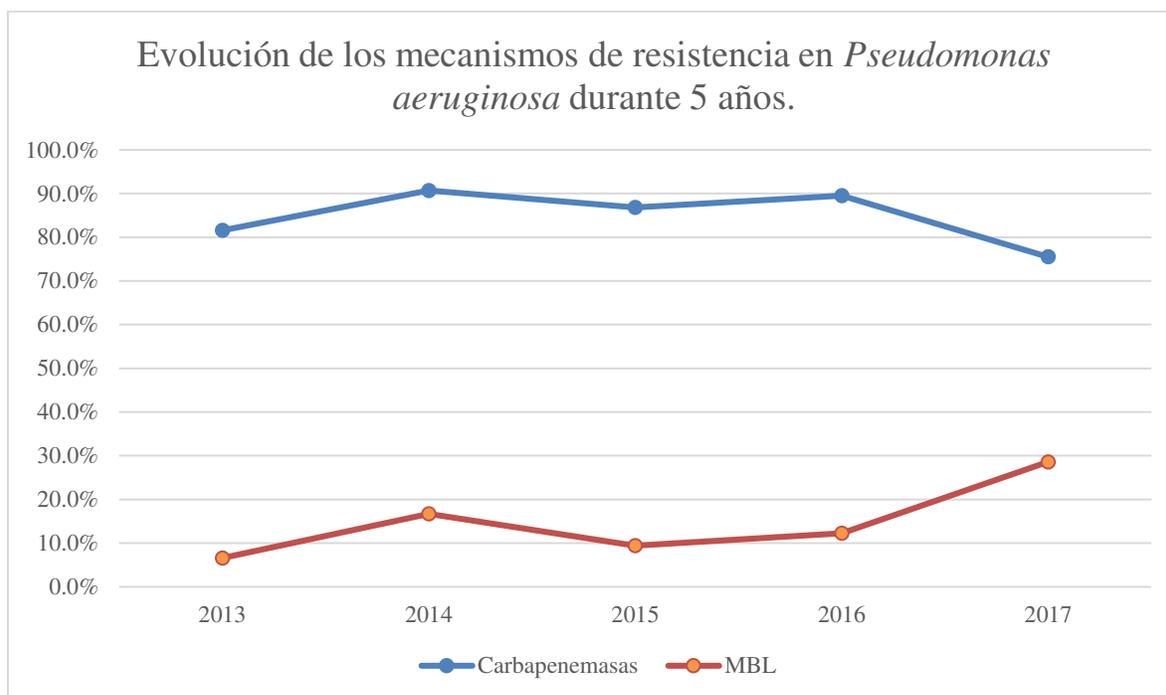
Nota. Kpn: Klebsiella pneumoniae, Eco: Escherichia coli.

4.8.2.3. Carbapenemasas, MBL calculados por año de aislamiento en Pseudomonas aeruginosa

Los mecanismos de resistencia calculados estadísticamente en el total de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron estudiadas por año, por lo que, se aprecia que el año donde se puede inferir una mayor resistencia por carbapenemasas fue en el 2013 (54, 71.1%), sin embargo, en el 2017 se puede inferir una disminución de dicha resistencia (25, 51.0%). Por otro lado, se observa que el mecanismo de resistencia mediada por MBL puede sugerir un aumento considerable en el año 2017 (8, 16.3%) respecto a los años anteriores (Anexo C3).

Figura 25.

Evolución de los mecanismos de resistencia calculados en Pseudomonas aeruginosa durante 5 años en la UCIP del 2013 al 2017.



MBL: Metalobetalactamasas.

V. Disusión de Resultados

El presente estudio tiene como fin dilucidar las tendencias epidemiológicas de los aislamientos microbiológicos clínicos, así como de sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana en un servicio pediátrico y crítico.

En Turquía, en una UCIP con una mediana de edad de 22 meses, Atay *et al.* (2019) tras un estudio de cinco años refieren que las infecciones ocasionadas por bacterias Gramnegativas predominaron en el sexo masculino, similar a lo reportado en nuestro estudio. Así mismo, en un hospital infantil de Cuba, Paris Licorish *et al.* (2018) elaboraron un estudio de dos años donde el 55.5% del sexo masculino presentaba IAAS, semejante a lo reportado en nuestro estudio. Igualmente, en Egipto, El-Sahrigy *et al.* (2019), tras un estudio prospectivo a una UCIP en el lapso de un año, refieren al sexo masculino con mayor porcentaje de infecciones, análogo a lo reportado en nuestro estudio. Por el contrario, una investigación de cinco años a una UCIP, con una edad media de 4 años en Indonesia, Putra *et al.* (2019) refieren que las infecciones predominaron en el sexo femenino (59.9%) lo cual difiere a nuestro estudio.

El microorganismo más común en nuestro estudio fue *Pseudomonas aeruginosa*. Diversos estudios revelaron también que *Pseudomonas aeruginosa* fue el aislado más frecuente (Atay *et al.*, 2019; Bermúdez *et al.*, 2016; Labib *et al.*, 2018). Mientras que, en muchos estudios como lo presentado por El-Sahrigy *et al.* (2019), refieren que el aislado más común fue *Staphylococcus aureus*, lo cual difiere a nuestro estudio. Es importante tener en cuenta que *Pseudomonas aeruginosa* es la principal causa de infecciones adquiridas en el hospital (Mehrad *et al.*, 2015) y a su vez, tiene la capacidad de sobrevivir en condiciones particulares como antisépticos, detergentes y de presentar permanencia prolongada en superficies como en reservorios húmedos (Corona-Nakamura *et al.*, 2001) por lo que, es muy probable, que en los hospitales que presenten sistemas

mejorados para el control de infecciones evitarían la propagación de *Pseudomonas aeruginosa* con facilidad, como en lo descrito en el estudio prospectivo de El-Sahrigy *et al.* (2019), en un hospital de educación superior.

Los microorganismos más comunes en este estudio fueron las bacterias Gramnegativas. Del mismo modo, diversos estudios descritos por Akin *et al.*, 2018; Atici *et al.*, 2016; Bermúdez *et al.*, 2016; El-Nawawy *et al.*, 2018; El-Sahrigy *et al.*, 2019; Mahaluca *et al.*, 2018; Putra *et al.*, 2019 y Sandoval, 2018 en Turquía, Turquía, Cuba, Egipto, Egipto, Mozambique, Indonesia y Ecuador, respectivamente, concuerdan que los microorganismos Gramnegativos se aislaron con mayor frecuencia. Así mismo, se ha descrito en la literatura a las bacterias Gramnegativas multirresistentes como las más frecuentes en las UCIP y neonatales en América Latina, debido a una endemicidad marcada por brotes clonales intermitentes (Berenzin *et al.*, 2014). Y a su vez, varios estudios realizados por Atay *et al.*, 2019; Atici *et al.*, 2016; Bermúdez *et al.*, 2016 y Labib *et al.*, 2018 en Turquía, Turquía, Cuba y Egipto, respectivamente, concuerdan que los Gramnegativos no fermentadores fueron los más frecuentes en comparación a las enterobacterias semejante a lo reportado en la presente investigación. Sin embargo, difiere con otros estudios (Akin *et al.*, 2018; El-Sahrigy *et al.*, 2019; Mahaluca *et al.*, 2018; Putra *et al.*, 2019) debido a que presentaron a las enterobacterias como las más frecuentes.

Los tres microorganismos más frecuentemente aislados dentro de las bacterias Gramnegativas fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Estudios similares fueron encontrados por Putra *et al.*, 2019; Akin *et al.*, 2018; Mamishi *et al.*, 2019 y Sandoval, 2018 en Indonesia, Turquía, Irán y Ecuador, respectivamente. Adicionalmente, se asemeja en cierta manera con lo descrito en la literatura, ya que, en América Latina, los tres cultivos positivos en infecciones Gramnegativas son atribuidas a *Klebsiella* spp.,

Pseudomonas aeruginosa y *Escherichia coli*, Mientras que la incidencia de infecciones por *Acinetobacter* spp. fue esporádico (Berezin *et al.*, 2014). Por el contrario, en Turquía, para Mahaluca *et al.* (2018) y Atay *et al.* (2019) fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*.

Del mismo modo, los tres microorganismos más frecuentemente aislados dentro de las bacterias Grampositivas fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus*. Un estudio similar fue encontrado en Putra *et al.* (2019), mientras que para Bermúdez *et al.* (2016) y Mahaluca *et al.* (2018) fueron *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.

Por otro lado, los tres microorganismos fúngicos más frecuentes fueron *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida parasilopsis*. Pocos estudios se han encontrado relacionado a la presencia de aislamientos fúngicos, sin embargo, un estudio realizado por Atici *et al.* (2016) menciona a *Candida* spp., *Candida albicans* y *Candida parasilopsis* como los más frecuentes en este grupo, el cual difiere al nuestro, probablemente, debido a la calidad de sus datos en su investigación prospectiva. Así mismo un reporte similar fue encontrado en un estudio longitudinal dirigido a la investigación de Candidemias en una UCIP en Egipto por Hegazi *et al.* (2014) del cual *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida parasilopsis*, fueron los más frecuentes, similar a lo reportado en nuestro estudio.

En Indonesia, una investigación retrospectiva realizada por Putra *et al.* (2019) refieren que *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los microorganismos más frecuentes, lo que difiere en cierta manera a nuestro estudio. *Escherichia coli* presentó porcentajes superiores de sensibilidad a los aminoglucósidos y carbapenémicos en muestras de orina, comparados con nuestro estudio. Sin embargo, concuerda respecto a que

Escherichia coli presentó mayor sensibilidad a AMK que a GEN, semejante a lo descrito en la literatura, de donde se describe a AMK como el aminoglucósido más estable y menos resistente comparado con el resto de aminoglucósidos (Alvarado, 2015). Así mismo, difiere respecto a que, *Escherichia coli* presentó mayor sensibilidad a MEM que a IMP, concordante con la literatura, debido a que MEM presenta mayor espectro de acción sobre las bacterias Gramnegativas que IMP (Alvarado, 2015) pero difiere al presente estudio, debido, posiblemente, a la naturaleza de nuestra investigación y por ende a la presencia de valores perdidos. Respecto al perfil de sensibilidad en aspirados traqueales, *Klebsiella pneumoniae* presentó mayor sensibilidad a los carbapenémicos y a su vez, presentó mayor sensibilidad a IMP que a MEM, similar a lo descrito en nuestro estudio. Sin embargo, el porcentaje de sensibilidad a los aminoglucósidos fue mayor en comparación a nuestro estudio, aun así, *Klebsiella pneumoniae* presentó mayor sensibilidad a AMK que a GEN, similar a lo reportado en nuestra investigación. Las BLEE de *Klebsiella pneumoniae* testadas en el total de sus aislados (60.1%) como en las muestras de sangre (60.2%), fueron semejantes en porcentaje a nuestro estudio, excepto en las muestras de orina y aspirados traqueales, donde las cepas testadas de *Klebsiella pneumoniae* presentaron BLEE en el total de sus aislados, lo cual difiere a nuestro estudio. Mientras que, las cepas de *Escherichia coli* portadoras de BLEE descritas en el total de sus aislados (43.3%) como en muestras de sangre (23.7%) y en orina (28.9%), presentaron menores porcentajes comparados con nuestro estudio. Los porcentajes de MRSA en el total de sus aislados (48.7%) fueron mayores, comparado a lo calculado en el presente estudio.

En Turquía, un estudio retrospectivo realizado por Akin *et al.* (2018) refieren que *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, lo cual difiere al presente estudio. En lo que respecta a los porcentajes de resistencia a los carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* (40.8%) y *Pseudomonas spp.*

(38.3%), fueron considerablemente bajos, comparados al presente estudio, no obstante, fue descrito como el grupo de antibiótico más resistente en *Pseudomonas* spp., similar a lo descrito en nuestra investigación. Incluso para *Pseudomonas* spp. también se describen porcentajes considerablemente bajos, tanto en los aminoglucósidos (23.8%) como en las fluoroquinolonas (8.1%), esto es debido posiblemente, al corto periodo de tiempo en aquel estudio. Paralelamente, *Pseudomonas* spp. presentó mayor resistencia a IMP que a MEM, semejante a nuestro estudio y difiere respecto a que presentó mayor resistencia a AMK que a GEN. Así como difiere respecto a que LEV fue más resistente que CIP, esto es debido probablemente al bajo número de pruebas descritos por LEV en el presente estudio. Se describe resistencia a los carbapenémicos en las enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., lo que difiere a la ausencia de dicha resistencia en el presente estudio, esto es debido, probablemente, a que Turquía es un país endémico de las carbapenemasas de tipo OXA-48 (Lee *et al.*, 2016). *Klebsiella* spp. presentó mayor resistencia a las C3G y C2G, lo que difiere a nuestro estudio, sin embargo, el segundo antibiótico más resistente fue SXT, en consecuencia, se asemeja de cierta manera a nuestro estudio. Contrariamente, los porcentajes de resistencia de *Klebsiella* spp. frente a los aminoglucósidos fueron superiores comparados a nuestra investigación, sin embargo, presentó mayor resistencia a GEN que a AMK, similar a lo reportado en nuestro estudio. Mientras que para *Escherichia coli* se describe mayor resistencia a SXT, similar a lo descrito en nuestro estudio, paralelamente, presentó bajos valores de resistencia a los aminoglucósidos comparados con nuestro estudio, así mismo, se describe mayor resistencia a GEN que a AMK, semejante a nuestro estudio.

En Ecuador, Sandoval (2018) realizó un estudio retrospectivo, de los cuales los tres microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, lo que difiere en cierta manera a nuestro estudio. En los porcentajes

de resistencia en aspirados traqueales, *Pseudomonas aeruginosa* presentó porcentajes menores de resistencia a los carbapenémicos (20%), como en los aminoglucósidos (5%), comparados con el presente estudio, probablemente, esto sea debido a los pocos casos descritos. No obstante, la resistencia a los carbapenémicos es descrito como el grupo de antibióticos más resistentes, similar a lo descrito en el presente estudio y, paralelamente a ello, se describe como él más resistente a IMP que a MEM, semejante a lo reportado en nuestra investigación. Adicionalmente, *Pseudomonas aeruginosa* presentó mayor resistencia a AMK que a GEN, lo cual difiere a nuestro estudio. En los porcentajes de resistencia en urocultivos, *Escherichia coli* presenta resistencia a MEM, en un solo aislado de catorce aislamientos, lo cual difiere a nuestra investigación. No obstante, un estudio retrospectivo multicéntrico realizado a una UCIP en Brasil por Araujo da Silva *et al.* (2020) refieren ausencias de las resistencias a los carbapenémicos por *Escherichia coli*, similar a lo detallado en el presente estudio. *Staphylococcus epidermidis* presentó menores porcentajes de resistencia a OXA, CLI, ERI, GEN y SXT en muestras de sangre, comparados con el presente estudio, probablemente, esto es debido a los pocos casos reportados por Sandoval (2018). Además, las cepas de *Escherichia coli* portadoras de BLEE en el total de sus aislados (33.3%) como en muestras de orina (28.6%) y aspirados traqueales (50%), presentaron menores porcentajes de resistencia comparados con en el presente estudio. Así mismo, las BLEE de *Klebsiella pneumoniae* testadas en el total de sus aislados (66.7%) como en muestras de aspirado traqueal (66.6%), fueron semejantes porcentualmente a nuestro estudio, excepto en las muestras de orina, donde presentaron menor porcentaje comparado con nuestro estudio. Paralelamente, en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* testadas en muestras de sangre, presentaron BLEE en el total de sus aislados, lo cual difiere con nuestra investigación, esto es debido, probablemente, a los dos únicos casos presentados en aquel estudio.

En Turquía, un estudio prospectivo realizado por Atici *et al.* (2016) refieren que los tres gérmenes más frecuentes fueron *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, lo que difiere al presente estudio. El porcentaje de resistencia a los carbapenémicos por *Acinetobacter baumannii*, fue mayor comparado con nuestro estudio, no obstante, en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, presentó menor porcentaje comparado a nuestro estudio, esto es debido, probablemente, a que este último germen es más frecuente que *Acinetobacter baumannii* en nuestra investigación. Así mismo, *Acinetobacter baumannii* presentó similar porcentaje de sensibilidad a los carbapenémicos (31%) comparado con el presente estudio. Además, se conoce que los porcentajes de resistencia presentados en las BLEE de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp, fueron menores comparados con nuestra investigación. Sin embargo, el porcentaje de resistencia a meticilina en *Staphylococcus coagulasa* negativo (78%) fue considerablemente mayor que lo calculado en nuestra investigación tanto para *Staphylococcus coagulasa* negativo como para *Staphylococcus epidermidis*. Adicionalmente, el autor describe ausencia de resistencia por MRSA, lo cual difiere a nuestra investigación.

En Egipto, El-Sahrigy *et al.* (2019) realizaron un estudio prospectivo en dos UCIP, donde describen a *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp y *Klebsiella* spp como los microorganismos más frecuentemente aislados, lo que difiere a nuestro estudio. De los cuales, los dos últimos gérmenes mencionados presentaron menores porcentajes de sensibilidad a los aminoglucósidos (25%, 29%), comparados con la presente investigación, paralelamente, fueron semejantes a nuestro estudio, debido a que presentaron mayor sensibilidad a AMK que a GEN. Así mismo, *Staphylococcus aureus* presentó menores porcentajes de sensibilidad a VAN, CIP y GEN, comparados con nuestro estudio, probablemente esto es debido a los pocos casos descritos en aquel estudio.

En lo que respecta a la susceptibilidad antibiótica para *Stenotrophomonas maltophilia*, se describe con mayor resistencia a SXT (45%) que a LVX (12.2%). Dos estudios realizados en China y Arabia Saudita por Wang *et al.* (2020) y Alqahtani (2017), refieren menor porcentaje de resistencia a SXT y una ausencia de dicha resistencia, respectivamente, lo que difiere a nuestro estudio. Esto podría deberse, según Alqahtani, a la existencia de una preocupación por el uso excesivo de SXT en el periodo neonatal, ya que, puede causar eventos adversos relacionados con la supresión de la médula ósea. No obstante, Wang y colaboradores describen porcentajes similares de resistencia a LVX (13.9%), comparados con nuestra investigación. Mientras que, Alqahtani describe mayor porcentaje de resistencia a LEV (35.4%), comparado con nuestro estudio, lo que podría deberse a una posible presión selectiva.

En Irán, Sattari-Maraji *et al.* (2019) realizaron un estudio a un Hospital infantil con el fin de evaluar los patrones de resistencia de *Enterococcus faecium*, del cual refieren porcentajes de resistencia a vancomicina (70%) relativamente semejantes a nuestro estudio. No obstante, para *Enterococcus faecalis* describen resistencia a vancomicina, lo que difiere a la ausencia descrita en nuestra investigación. Así mismo, describen superiores porcentajes de resistencia a CIP y ERI, para ambos *Enterococcus*, comparados con nuestra investigación.

En Egipto, Hegazi *et al.* (2014) realizaron un estudio longitudinal con el fin de evaluar las características y factores de riesgo de candidemias en la UCIP durante un año. Se aislaron 88 Candidas, de las cuales, *Candida albicans* presentó un porcentaje mayor de resistencia a fluconazol (11.4%), comparado con nuestra investigación. Paralelamente, *Candida parasilopsis* y *Candida tropicalis* presentaron resistencias a fluconazol (9%, 13.3%), lo que difiere a la ausencia descrita en nuestra investigación.

En el 2013, Nucci y colaboradores realizaron el primer estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico para la investigación de Candidemias en diferentes países de América Latina con 21 hospitales de atención terciaria, quienes refieren que *Candida albicans*, *Candida parasilopsis* y *Candida tropicalis* no presentaron resistencia a fluconazol en muestras de sangre, semejante a lo descrito en nuestra investigación.

Con respecto a las resistencias por tipo de muestra en el presente estudio, *Escherichia coli* describe diferencias en cuanto al promedio de resistencias en las C3G, C4G y SXT con 51.6%, 64.5% y 70.5% en muestras de orina; 11.4%, 54.5% y 86.4% en muestras de aspirados traqueales y 50%, 37.5% (resistencia intermedia) y 75% en muestras de sangre, respectivamente. Así mismo, *Klebsiella pneumoniae* describe diferencias en el promedio de resistencias en las C3G, C4G y SXT con 50%, 77.7% y 66.6% en muestras de orina; 43.5%, 36.9% y 58.7% en muestras de aspirados traqueales; 33.3%, 28.6% y 57.1% en muestras de sangre, respectivamente.

En lo que respecta a la evolución de los mecanismos de resistencia como las carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, se tomó en consideración lo calculado estadísticamente, debido a la limitación de su reporte, por lo que, se describe una posible disminución entre el año 2013 (71.1%) y el 2017 (51%), mientras que, las MBL calculadas presentaron un posible aumento entre el año 2013 (5.3%) y el 2017 (16.3%), lo que sugiere la posibilidad de prestar más atención a este mecanismo en el futuro.

En lo que respecta a la evolución de los mecanismos de resistencias en las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* portadoras de BLEE y aisladas por año en el presente estudio, describen una disminución entre los años 2013 y 2017, con dos picos altos en el 2014 y 2016 en *Escherichia coli* y con un pico alto en el 2015 y una disminución a partir de ese año en *Klebsiella pneumoniae*. Mientras que, en el estudio realizado por Atici *et al.* (2019), difiere al

nuestro, debido a un aumento variable y gradual de las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* portadoras de BLEE, respectivamente, entre los años 2011 y 2014, ya que, según el autor, esto se debe a una implementación tardía de un sistema de vigilancia a una UCIP recientemente inaugurada.

Las AMPc de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* descritas en el presente estudio fueron calculadas estadísticamente, obteniéndose 5.6% y 11%, respectivamente. Cabe recalcar, que en la evolución de los mecanismos de resistencia mediados por las AMPc totales calculadas, presentaron un posible aumento del 10% en el último año de estudio, lo que sugiere la posibilidad de prestar más atención a este mecanismo en el futuro. Hasta la fecha, existe una escasez de datos específicos sobre las tendencias mundiales de AMPc (Moxon y Paulus, 2016). Curiosamente, en Colombia, un estudio a una clínica infantil realizado por Bastidas Cuellar *et al.* (2019), mencionan un porcentaje menor de casos de AMPc en *Escherichia coli* (1.2%), comparados con lo calculado en nuestro estudio, probablemente, esto es debido a que el estudio estuvo basado solo en infecciones del tracto urinario. Así mismo, en Pakistán, Younas *et al.* (2018) realizaron un estudio transversal en un Hospital e Instituto pediátrico, donde mencionan que *Klebsiella pneumoniae* presentó un porcentaje mayor de casos de AMPc (37.6%) comparado con lo calculado en nuestro estudio.

En nuestro estudio los porcentajes de resistencia a meticilina fueron calculados mediante la resistencia a cefoxitina, mostrando notables diferencias entre *Staphylococcus epidermidis* (23.6%), *Staphylococcus aureus* (18.9%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (1.5%). De hecho, las únicas observaciones que se pudieron notar en la base de datos, fueron las inconsistencias respecto al reporte de MRSA y lo calculado mediante la resistencia a cefoxitina, por lo que, por fines teóricos, se tomaron en cuenta lo calculado estadísticamente.

El porcentaje de aislamiento de las principales bacterias Gramnegativas descritas en nuestro estudio disminuyeron gradualmente entre los años 2013 al 2017. En México, un estudio similar fue descrito en un hospital infantil por Coria Lorenzo *et al.* (2016) entre los años 2006 y 2012, excepto por *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*. Esto podría deberse a que diversos estudios (Wang *et al.*, 2020; Alqahtani, 2017; Madi *et al.*, 2016) refieren que una exposición previa, así como, el uso excesivo e inadecuado de los carbapenémicos han permitido el aumento de la frecuencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en los hospitales. Sin embargo, el estudio realizado por Atici *et al.* (2016) describe variaciones y aumentos de porcentajes en los aislamientos de las bacterias Gramnegativas entre los años 2011 al 2014, lo que difiere con nuestra investigación, según el autor se debió a una implementación tardía de un sistema de vigilancia en una UCIP recientemente inaugurada.

El porcentaje de aislamiento de las principales bacterias Grampositivas descritas en nuestro estudio aumentaron entre los años 2013 al 2017, excepto por *Staphylococcus epidermidis*. Siendo *Staphylococcus coagulasa negativo* el más notorio entre dichas bacterias (6.9% - 20.5%). Curiosamente, Atici *et al.* (2016) refieren una disminución de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, similar a lo descrito por Sattari-Maraji *et al.* (2019), por lo que difiere a nuestro estudio. Excepto por *Staphylococcus coagulasa negativo* quien presentó un aumento en su reporte, similar a lo descrito en nuestra investigación.

VI. Conclusiones

- De los 1241 aislamientos clínicos, los gérmenes más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans*.
- De los aislamientos clínicos, el grupo de gérmenes más frecuente fueron las bacterias Gramnegativas, sobre todo, los no fermentadores.
- Los aislamientos Gramnegativos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Los aislamientos Grampositivos más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus*.
- Los aislamientos fúngicos más frecuentes fueron *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida parasilopsis*.
- *Pseudomonas aeruginosa* describe altas tasas de resistencia a todos los antibióticos testados, sobre todo, a los carbapenémicos (76.5%).
- No se encontró enterobacterias resistentes a los carbapenémicos en la UCIP.
- La resistencia de *Enterococcus faecium* a vancomicina es de 82.4% en la UCIP.
- *Candida albicans* es el único aislamiento fúngico que describe resistencia a los azoles.
- La edad en la que se aisló la mayoría de gérmenes fue en menores de un año.
- En el sexo masculino se aislaron la mayoría de microorganismos clínicos (52.8%) tanto: Gramnegativos, Grampositivos como hongos.
- Los aislamientos más frecuentes en muestras de aspirados traqueales, sangre y orina fueron *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* y *C. albicans*, respectivamente en la UCIP.

- *Escherichia coli* presentó mayor resistencia al promedio de las cefalosporinas de tercera generación en muestras de orina, pero mayor resistencia a sulfametoxazol/trimetoprim en muestras de aspirado traqueal en UCIP.
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, presentaron tasas elevadas de BLEE con 77.5% y 66.1% en la UCIP.
- En *E. coli* y *K. pneumoniae*, las AMPc calculadas fueron 5.6% y 11% en UCIP.
- En *P. aeruginosa*, las carbapenemasas calculadas fueron 64.7% y las MBL calculadas constaron de 6.2% en la UCIP.
- *S. epidermidis* presentó altas tasas de resistencia a oxacilina con 79.2%.
- En *S. epidermidis*, la resistencia a meticilina calculada fue de 23.6%.
- *S. aureus* presentó resistencia a MLSB con 6.9%.
- En los aislamientos Gramnegativos se observa una disminución entre los años de estudio, sin embargo, en los aislamientos Grampositivos se percibe un incremento en la UCIP.
- En *E. coli* y *K. pneumoniae*, las BLEE presentaron una disminución entre el 2013 y el 2017.
- En *P. aeruginosa*, las carbapenemasas calculadas presentaron una posible disminución entre los años de estudio.
- En *P. aeruginosa*, las MBL calculadas describen un posible aumento de 16.3% en el último año de estudio en la UCIP.
- En *E. coli* y *K. pneumoniae*, las AMPc calculadas en total, describen un posible aumento del 10% en el último año de estudio en la UCIP.

VII. Recomendaciones

- Para evitar la expansión de microorganismos resistentes se debe tener en cuenta una vigilancia epidemiológica en la UCIP con la finalidad de desarrollar estrategias de contención para disminuir o evitar su propagación.
- Se debe implementar una política de uso racional de los antibióticos para el control de infecciones en la UCIP.
- Los datos encontrados en el presente estudio sirven de referencia para el tratamiento de enfermedades infecciosas en la UCIP.
- Es necesario realizar el seguimiento del comportamiento de los gérmenes según tipo de muestra y comparar sus resistencias. Así como, de sus mecanismos de resistencia a través del tiempo en la UCIP.
- Se necesitan más estudios prospectivos, es decir, estudios vigilados a través del tiempo, que puedan servir de referencia para ahondar más el objetivo fundamental en la presente investigación.

VIII. Referencias

- Akın, F., Yazar, A. y Doğan, M. (2018). Determining the Infectious Pathogens and Their Resistance to Antibiotics in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 13(01), 042-045. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607236>
- Alqahtani, J. M. (2017). Emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* nosocomial isolates in a Saudi children's hospital. *Saudi Medical Journal*, 38(5), 521-527. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.5.16375>
- Alvarado, J. C. (2015) *Antibióticos y quimioterápicos*. Lima: Apuntes médicos del Perú E.I.R.L.
- Alvarado-Gamarra, G., Alcalá-Marcos, K. M., Abarca-Alfaro, D. M. y Bao-Castro, V. (2016). Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 33(1), 74-82. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.2010>
- Álvarez, E. B. M., Martínez, H. C. y Ledezma, J. C. R. (2018). Resistencia bacteriana en pacientes pediátricos con Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. *Journal of Negative and No Positive Results*, 3(9), 716-729. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2549>
- Araujo da Silva, A. R., Jaszkowski, E., Schober, T., von Both, U., Meyer-Buehn, M., Marques, A. F., Farkas, B., de Abreu, B. S., di Biase, C. B., Takahashi, J. M., de Castro, L. D., Leal, I. A., Teixeira, C. H., Nussbaum, C. F., Hoffmann, F. y Hübner, J. (2020). Patterns of antimicrobial consumption in neonatal and pediatric intensive care units in Germany and Brazil. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(2), 249-255. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03714-9>
- Arias, C. A. y Murray, B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: Beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4), 266-278. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>

- Atay, G., Kara, M., Sütçü, M., Aydın, Y. Ş., Torun, S. H., Karapınar, B. A., Kayacan, Z. Ç., Gürler, N., Çıtak, A., Nişli, K., Salman, N. y Somer, A. (2019). Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: A retrospective study in a tertiary care center. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 54(2), 105-112. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.00086>
- Atici, S., Soysal, A., Kepenekli Kadayıfci, E., Karaaslan, A., Akkoç, G., Yakut, N., Demir, S. Ö., Girgin, F. İ., Çulha, G., Altınkanat, G., Öztürk, N., Söyletir, G. y Bakır, M. (2016). Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: Results of four-year surveillance. *Journal of Infection in Developing Countries*, 10(3), 254-259. <https://doi.org/10.3855/jidc.7517>
- Ávila, K. L., Rosado, K. R. D., Lugo-Caballero, C. I., León, J. J. A. y Castro, J. Z. (2016). Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista Biomédica*, 27(3), 127-136.
- Bastidas Cuellar, M. L., Paredes Fernández, A. J., Gómez Urrego, J. F., Valencia Caicedo, A. M. y Rojas Hernández, J. P. (2019). Perfil de susceptibilidad bacteriana en infección del tracto urinario en población infantil de Cali – Colombia. *Revista Colombiana Salud Libre*, 14(1). <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n1.5163>
- Berezin, E. N., Solórzano, F. y Latin America Working Group on Bacterial Resistance. (2014). Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(8), 942-953. <https://doi.org/10.3855/jidc.4590>

- Bermúdez, R. I., Flores, M. L., Sol, C. R. H. del, López, L. H., Martín, H. R. de E. y Marrero, A. C. (2016). Bacterias aisladas y sus resistencias antimicrobianas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Acta Médica del Centro*, 10(1), 1-8.
- Borraz Ordás, C. (2006). Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de hospitales españoles. [Tesis doctoral, Universidad de Barcelona].
https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2513/CBO_TESIS_DOCTORAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Scheld, M., Spellberg, B. y Bartlett, J. (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1-12.
<https://doi.org/10.1086/595011>
- Boyd, D. A., Du, T., Hizon, R., Kaplen, B., Murphy, T., Tyler, S., Brown, S., Jamieson, F., Weiss, K. y Mulvey, M. R. (2006). VanG-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* strains isolated in Canada. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(6), 2217–2221.
- Bush, K. y Jacoby, G. A. (2010). Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
- Brink, A. J. (2019). Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(6), 609-616.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>
- Calvo, J. y Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44-52.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>

- Cantón, R. y Ruiz-Garbajosa, P. (2013). Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(8), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.08.001>
- Castrillón Rivera, L. E., Palma Ramos, A. y Padilla Desgarenes, M. del C. (2013). Biopelículas fúngicas. *Dermatología (México, DF)*, 57(5), 350–361.
- Catalano, M., Quelle, L. S., Jeric, P. E., Di Martino, A. y Maimone, S. M. (1999). Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *Journal of Hospital Infection*, 42(1), 27–35.
- Chang, Y. T., Lin, C. Y., Chen, Y. H. y Hsueh, P.-R. (2015). Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00893>
- Chung, H.-S., Kim, K., Hong, S. S., Hong, S. G., Lee, K. y Chong, Y. (2015). The *sul1* gene in *Stenotrophomonas maltophilia* with high-level resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Annals of Laboratory Medicine*, 35(2), 246-249. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.2.246>
- Ciofi degli Atti, M., Bernaschi, P., Carletti, M., Luzzi, I., García-Fernández, A., Bertaina, A., Sisto, A., Locatelli, F. y Raponi, M. (2014). An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 494. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-494>
- Cisneros, F. (2014). *Sepsis neonatal y susceptibilidad antibiótica en una unidad de cuidados intensivos neonatal* [PhD Thesis]. Tesis de segunda especialidad. Universidad san Martín de Porres. Perú.

- Coria Lorenzo, J. J., Pérez Robles, V. M., Pérez Avendaño, G., Torres García, M., Mora Suárez, R., Ojeda Sánchez, A., Sánchez Flores, Y., Vázquez Flores, A. y Aguilar Torres, R. L. (2016). Patrones de susceptibilidad de gramnegativos en aislamientos nosocomiales en un hospital de tercer nivel de atención pediátrica: Análisis de su frecuencia y prevalencia en 2 periodos de tiempo (2006 vs. 2012). *Perinatología y Reproducción Humana*, 30(4), 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2016.10.002>
- Corona-Nakamura, A. L., Miranda-Novales, M. G., Leños-Miranda, B., Portillo-Gómez, L., Hernández-Chávez, A., Anthor-Rendón, J. y Aguilar-Benavides, S. (2001). Epidemiologic Study of *Pseudomonas aeruginosa* in Critical Patients and Reservoirs. *Archives of Medical Research*, 32(3), 238-242. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00267-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00267-3)
- El-Nawawy, A., Ashraf, G. A., Antonios, M. A. M., Meheissen, M. A. y El-Alfy, M. M. R. (2018). Incidence of Multidrug-Resistant Organism Among Children Admitted to Pediatric Intensive Care Unit in a Developing Country. *Microbial Drug Resistance*, 24(8), 1198-1206. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0414>
- El-Sahrigy, S. A. F., Shouman, M. G., Ibrahim, H. M., Rahman, A. M. O. A., Habib, S. A., Khattab, A. A., Gomaa, H. E. y Helmy, N. A. (2019). Prevalence and Anti-Microbial Susceptibility of Hospital Acquired Infections in Two Pediatric Intensive Care Units in Egypt. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(11), 1744-1749. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.485>
- Elicer Cano, M., Ángeles Domínguez, M. ^a, Ezpeleta, C., Padilla, B., Ramírez de Arellano, E. y Martínez-Martínez, L. (2008). Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(4), 220-229. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)72694-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)72694-6)

- Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Vouloumanou, E. K., Rafailidis, P. I., Kapaskelis, A. M. y Dimopoulos, G. (2009). Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A systematic review of the literature. *Future Microbiology*, 4(9), 1103-1109. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.84>
- Fariña, N., Carpinelli, L., Samudio, M., Guillén, R., Laspina, F., Sanabria, R., Abente, S., Rodas, L., González, P. y de Kaspar, H. M. (2013). *Staphylococcus coagulasa*-negativa clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Revista chilena de infectología*, 30(5), 480-488. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000500003>
- Fica C., A. (2004). Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas Primera parte: Fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Revista chilena de infectología*, 21(1), 26-38. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182004000100004>
- Flanagan, S. E., Chow, J. W., Donabedian, S. M., Brown, W. J., Perri, M. B., Zervos, M. J., Ozawa, Y. y Clewell, D. B. (2003). Plasmid Content of a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Isolate from a Patient Also Colonized by *Staphylococcus aureus* with a VanA Phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12), 3954-3959. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.12.3954-3959.2003>
- Foglia, E. E., Fraser, V. J. y Elward, A. M. (2007). Effect of Nosocomial Infections Due to Antibiotic-Resistant Organisms on Length of Stay and Mortality in the Pediatric Intensive Care Unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 28(3), 299-306. <https://doi.org/10.1086/512628>

- García Apac, C., Pardo Valdespino, J. y Seas Ramos, C. (2003). Bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* y absceso de partes blandas en un paciente post-operado: Reporte de un caso. *Revista Medica Herediana*, 14(4), 221-223.
- García-León, G., Salgado, F., Oliveros, J. C., Sánchez, M. B. y Martínez, J. L. (2014). Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *S. tenotrophomonas maltophilia*: Quinolone resistance in *S. maltophilia*. *Environmental Microbiology*, 16(5), 1282-1296. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12408>
- Gómez Álvarez, C. A., Leal Castro, A. L., Pérez de Gonzalez, M. de J. y Navarrete Jiménez, M. L. (2005). Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: Understanding a dangerous enemy. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(1), 27-34.
- González Martínez, M. L., López Novo, M., Montesino López, M., Pérez Plana, Y. y Martínez Sánchez, H. (2016). Resistencia microbiana de microorganismos aislados en neonatología: Hospital " Abel Santamaría Cuadrado" 2015. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 20(5), 64–75.
- Gordon, N. C. y Wareham, D. W. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 35(3), 219–226.
- Hatachi, T., Inata, Y., Moon, K., Kawamura, A., Yoshida, K., Kinoshita, M., Shimizu, Y. y Takeuchi, M. (2019). Effects of Healthcare-Associated Infections on Length of PICU Stay and Mortality: *Pediatric Critical Care Medicine*, 20(11), e503-e509. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002096>
- Hegazi, M., Abdelkader, A., Zaki, M. y El-Deek, B. (2014). Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt.

Journal of Infection in Developing Countries, 8(5), 624-634.
<https://doi.org/10.3855/jidc.4186>

Hernandez, O., Espejel, J., Barón, H., Maldonado, J. y Conde, J. (2009). Terapia de descontaminación selectiva del tracto digestivo como profilaxis antifúngica en pacientes críticos. *Clinica-UNR. org*, 1-7.

Hu, L.-F., Chang, X., Ye, Y., Wang, Z.-X., Shao, Y.-B., Shi, W., Li, X. y Li, J.-B. (2011). *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of *sul* and *dfrA* genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(3), 230-234.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.025>

Huerta-García, G. C., Miranda-Navales, G., Díaz-Ramos, R., Vázquez-Rosales, G. y Solórzano-Santos, F. (2015). Intestinal Colonization by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Infants. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*, 67(5), 313-317.

Instituto Nacional de Estadística e Informática. (2014). Perú: Evolución de los Indicadores de los Objetivos de Desarrollo del Milenio al 2014. [Publicaciones digitales]. Recuperado de https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1338/obj04.pdf

Jarvis, W. R., Edwards, J. R., Culver, D. H., Hughes, J. M., Horan, T., Emori, T. G., Banerjee, S., Tolson, J., Henderson, T. y Gaynes, R. P. (1991). Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *The American journal of medicine*, 91(3), S185-S191.

- Joly-Guillou, M.-L. (2005). Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter. *Clinical microbiology and infection*, 11(11), 868–873.
- Juan, C., Peña, C. y Oliver, A. (2017). Host and Pathogen Biomarkers for Severe Pseudomonas aeruginosa Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl_1), S44-S51. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw299>
- Kak, V. y Chow, J. W. (2002). Acquired antibiotic resistances in enterococci. *The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance*, 355–383.
- Kanematsu, E., Deguchi, T., Yasuda, M., Kawamura, T., Nishino, Y. y Kawada, Y. (1998). Alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of DNA topoisomerase IV associated with quinolone resistance in Enterococcus faecalis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(2), 433–435.
- Kasper, D., Fauci, A. Harrison's Infectious Diseases. 17th ed. New York: McGrawHill Medical; 2010. p. 354-73
- Labib, J. R., Ibrahim, S. K., Salem, M. R., Youssef, M. R. L. y Meligy, B. (2018). Infection with gram-negative bacteria among children in a tertiary pediatric hospital in Egypt. *American Journal of Infection Control*, 46(7), 798-801. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.12.008>
- Lee, C.-Y., Chen, P.-Y., Huang, F.-L. y Lin, C.-F. (2009). Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center—6 years' experience. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 42(2), 160-165.
- Lee, C.-R., Lee, J. H., Park, K. S., Kim, Y. B., Jeong, B. C. y Lee, S. H. (2016). Global Dissemination of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>

- Lezameta, L., Gonzáles-Escalante, E. y Tamariz, J. H. (2010). Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 27, 345-351. <https://doi.org/10.1590/S1726-46342010000300006>
- Lin, C.-W., Lin, H.-C., Huang, Y.-W., Chung, T.-C. y Yang, T.-C. (2011). Inactivation of mrcA gene derepresses the basal-level expression of L1 and L2 β -lactamasas in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2033-2037. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr276>
- Lister, P. D., Wolter, D. J. y Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical microbiology reviews*, 22(4), 582–610.
- Livermore, D. M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clinical infectious diseases*, 34(5), 634–640.
- Logan, L. K., Gandra, S., Mandal, S., Klein, E. Y., Levinson, J., Weinstein, R. A. y Laxminarayan, R. (2017). Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999–2012. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(4), 352-359. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw064>
- Lona Reyes, J. C., Verdugo Robles, M. Á., Pérez Ramírez, R. O., Pérez Molina, J. J., Ascencio Esparza, E. P. y Benítez Vázquez, E. A. (2015). Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Archivos argentinos de pediatría*, 113(4), 317-323. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.317>

- Lopes, B. S. y Amyes, S. G. B. (2012). Role of ISAbal and ISAbal25 in governing the expression of blaADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *Journal of medical microbiology*, 61(8), 1103–1108.
- Lowy, F. D. (1998). Staphylococcus aureus Infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520-532. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
- Madi, H., Lukić, J., Vasiljević, Z., Biočanin, M., Kojić, M., Jovčić, B. y Lozo, J. (2016). Genotypic and Phenotypic Characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains from a Pediatric Tertiary Care Hospital in Serbia. *PLoS ONE*, 11(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165660>
- Mahaluca, F. A., Essack, S. y Sacarlal, J. (2018). The Etiology of Hospital Infections in the Intensive Care Unit of a Reference Hospital in Southern Mozambique. *Clinical Microbiology: Open Access*, 07(05). <https://doi.org/10.4172/2327-5073.1000319>
- Mamani, E., Luján, D. y Pajuelo, G. (2006). Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*: Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. *Anales de la Facultad de Medicina*, 67(2), 120-124.
- Mamishi, S., Mahmoudi, S., Naserzadeh, N., Sadeghi, R. H., Ashtiani, M. T. H., Bahador, A., Abdosalehi, M. R., Rahmani, M. y Pourakbari, B. (2019). Antibiotic resistance and genotyping of gram-negative bacteria causing hospital-acquired infection in patients referred to Children's Medical Center. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3377.
- Martínez, M. L. G., Novo, M. L., López, M. M., Plana, Y. P. y Sánchez, H. M. (2016). Resistencia microbiana de microorganismos aislados en Neonatología. Hospital «Abel Santamaría Cuadrado». *Revista de Ciencias Médicas de Pinar Del Río*, 20(5), 593-602.

- Mehrad, B., Clark, N. M., Zhanel, G. G. y Lynch, J. P. (2015). Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections. *Chest*, 147(5), 1413-1421. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2171>.
- Mendo, M. (2014). *Medios de cultivo en microbiología*. Lima: Ebisa.
- Ministerio de Salud. (2005). Causas de Mortalidad Infantil. [Biblioteca virtual de Salud del Perú-Indicadores nacionales]. Recuperado de http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/indicadoresNac/mortalidad_infantil.asp
- Ministerio de salud. (marzo, 2015). Lineamientos para la vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de salud. [Documento técnico]. Recuperado de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3557.pdf>
- Moffatt, J. H., Harper, M., Harrison, P., Hale, J. D., Vinogradov, E., Seemann, T., Henry, R., Crane, B., Michael, F. S. y Cox, A. D. (2010). Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(12), 4971–4977.
- Moore, N. M. y Flaws, M. L. (2011). Antimicrobial Resistance Mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*. *American Society for Clinical Laboratory Science*, 24(1), 47-51. <https://doi.org/10.29074/ascls.24.1.47>.
- Moreno, G. C. (2013). Programas de uso prudente de antibióticos en los hospitales: Una estrategia efectiva para disminuir la resistencia a los antimicrobianos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 26.27(104), 281-282.
- Morgan, D. J., Liang, S. Y., Smith, C. L., Johnson, J. K., Harris, A. D., Furuno, J. P., Thom, K. A., Snyder, G. M., Day, H. R. y Perencevich, E. N. (2010). Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare

- workers. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31(7), 716.
- Morosini, M. I., Cercenado, E., Ardanuy, C. y Torres, C. (2012). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(6), 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
- Morrissey, I., Hackel, M., Badal, R., Bouchillon, S., Hawser, S. y Biedenbach, D. (2013). A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 6(11), 1335-1346. <https://doi.org/10.3390/ph6111335>
- Moxon, C. A. y Paulus, S. (2016). Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *The Journal of Infection*, 72 Suppl, S41-49. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.021>
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S. y Tenover, M. C. (2006). *Microbiología médica*. Elsevier : Mosby.
- Navarro, F., Miró, E. y Mirelis, B. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(9), 638-645. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.002>.
- Nercelles, P., Vernal, S., Brenner, P. y Rivero, P. (2015). Riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares estratificados por peso de nacimiento en recién nacidos de un hospital público de alta complejidad: Seguimiento de siete años. *Revista chilena de infectología*, 32(3), 278-282. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400004>.
- Nitsch-Osuch, A., Choroszy-Król, I., Kuchar, E., Korzeniewski, K., Życińska, K. y Wardyn, K. (2015). Microbiological spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the neonatal unit in a single medical center. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*:

- Official Organ Wroclaw Medical University*, 24(1), 15-22.
<https://doi.org/10.17219/acem/38170>.
- Nucci, M., Queiroz-Telles, F., Alvarado-Matute, T., Tiraboschi, I. N., Cortes, J., Zurita, J., Guzman-Blanco, M., Santolaya, M. E., Thompson, L., Sifuentes-Osornio, J., Echevarria, J. I., Colombo, A. L. y Latin American Invasive Mycosis Network. (2013). Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PloS One*, 8(3), e59373.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
- Okazaki, A. y Avison, M. B. (2008). Induction of L1 and L2 β -Lactamase Production in *Stenotrophomonas maltophilia* Is Dependent on an AmpR-Type Regulator. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(4), 1525-1528. <https://doi.org/10.1128/AAC.01485-07>.
- Oliver, A. y Cantón, R. (2004). Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. *Servicios de Microbiología. Hospital Universitario Son Duretal, Palma de Mallorca, y Hospital Universitario Ramón y Caja. Madrid*.
- Organización Mundial de la Salud. (9 julio, 2013). Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria. [Ensayo]. Recuperado de https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/.
- Organización Mundial de la Salud. (13 septiembre, 2013). Las muertes infantiles en el mundo se han reducido casi a la mitad desde 1990, dice la ONU. [Centro de prensa]. Recuperado de https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/child_mortality_causes_20130913/es/.
- Organización Mundial de la Salud. (27 febrero, 2017). La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [Comunicado de prensa].

- Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- Organización Mundial de la Salud. (19 septiembre, 2019). Reducción de la mortalidad en la niñez. [Centro de prensa]. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
- Ortigoza-Medrano, E. y Arroyo-Espinosa, D. I. (2014). Susceptibilidad in vitro de las especies de *Candida* a los antifúngicos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. *Medicina Interna de México*, 8.
- Oter, R. M., Hernández, J. D., Arredondo, J. L., Soriano, D., Hermida, C., Cervantes, J. H., Ahumada, S. E. y Noriega, E. R. (2002). *Infecciones nosocomiales por bacterias grampositivas multirresistentes: La actividad de nuevos antimicrobianos*. 8.
- Ozuna, M., Delgadillo, L. y Jimenez, H. (2019). *Implementación de medidas preventivas de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) en un departamento de cuidados intensivos pediátricos*. 2019, 78-89.
- Paris Licorish, M., Mariño Castellanos, M. C., Maceira Soto, Z., Castillo Amaro, A. y Leyva Founier, E. (2018). Caracterización clínica y microbiológica de niños y adolescentes con infecciones asociadas a la atención sanitaria. *MediSan*, 22(5), 508–517.
- Patzer, J. A., Dzierżanowska, D. y Turner, P. J. (2008). Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: Results from the MYSTIC programme (1997–2007). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 369-375. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn184>.
- Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S., Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G., Vázquez-López, R., Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S.,

- Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G. y Vázquez-López, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: Patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 180-189. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>.
- Peleg, A. Y., Seifert, H. y Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538–582.
- Pérez Faraldo, B. y González Isla, F. (2017). Importancia del mapa microbiano para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en los servicios hospitalarios. *Correo Científico Médico*, 21(2), 561-564.
- Pérez Guerrero, P., Galán Sánchez, F., Gutiérrez Saborido, D. y Guerrero Lozano, I. (2014). Infecciones por enterobacterias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(55), 3276-3282. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70768-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70768-1).
- Puebla, V.A. y Veloz, S. (2014). *Perfil de resistencia bacteriana en los pacientes pediátricos del hospital de Solca Quito en el año 2012 a 2013*. [Tesis para la especialidad en Pediatría, Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/11663>
- Quetglas, E. G., Perea, J. A., de Rada, B. S. D. y Aldea, I. G. (2003). Farmacología de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas. *Rev Esp Quimioterap*, 16(3), 277–288.
- Rivera-Jacinto, M., Rodríguez-Ulloa, C. y Huayán-Dávila, G. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* productora de betalactamasa clásica y de espectro extendido en reservorios de un servicio de neonatología. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 25(2), 250–252.

- Rojas-Martínez, D. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(2), 78-83.
- Rosenthal, V. D., Bijie, H., Maki, D. G., Mehta, Y., Apisarnthanarak, A., Medeiros, E. A., Leblebicioglu, H., Fisher, D., Álvarez-Moreno, C., Khader, I. A., Del Rocío González Martínez, M., Cuellar, L. E., Navoa-Ng, J. A., Abouqal, R., Guanche Garcell, H., Mitrev, Z., Pirez García, M. C., Hamdi, A., Dueñas, L., ... INICC members. (2012). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American Journal of Infection Control*, 40(5), 396-407. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.020>.
- Salazar Holguín, H. D. y Cisneros Robledo, M. E. (2016). Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(4), 462-471.
- Sanchez, M. B., Hernandez, A. y Martinez, J. L. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia* drug resistance. *Future Microbiology*, 4(6), 655-660. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.45>.
- Sandoval Ayala, M. C. (2018). *Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de tercer nivel en Quito, Ecuador*. [Tesis doctoral, Universidad San Francisco de Quito] <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/7598>
- Sattari-Maraji, A., Jabalameli, F., Node Farahani, N., Beigverdi, R. y Emaneini, M. (2019). Antimicrobial resistance pattern, virulence determinants and molecular analysis of *Enterococcus faecium* isolated from children infections in Iran. *BMC Microbiology*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1539-y>

- Silvagni, M., Guillén, R., Rodríguez, F., Espínola, C., Grau, L. y Velázquez, G. (2019). [Inducible resistance to clindamycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Paraguayan children]. *Revista Chilena De Infectologia: Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectologia*, 36(4), 455-460. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000400455>
- Song, Q., Wu, J. y Ruan, P. (2018). Predominance of community-associated sequence type 59 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a paediatric intensive care unit. *Journal of Medical Microbiology*, 67(3), 408-414. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000693>
- Soroush, S., Jabalameli, F., Taherikalani, M., Amirmozafari, N., Fooladi, A. A. I., Asadollahi, K., Beigverdi, R. y Emaneini, M. (2016). Investigation of biofilm formation ability, antimicrobial resistance and the staphylococcal cassette chromosome mec patterns of methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* with different sequence types isolated from children. *Microbial Pathogenesis*, 93, 126-130. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.01.018>
- Tan, T. Y., Ng, S. Y. y Ng, W. X. (2006). Clinical significance of coagulase-negative staphylococci recovered from nonsterile sites. *Journal of clinical microbiology*, 44(9), 3413–3414.
- Tártara, S. G. (2017). Patógenos emergentes: Tercera parte. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPN-KPC). *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 33(2), 103-109.
- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine*, 119(6), S3–S10.
- Terreros, E. M., Peñaloza, M. I. y Córdova, F. (2018). Infecciones nosocomiales en el servicio de Pediatría Hospital José Carrasco, IEISS - Cuenca 2015—2016. *ATENEO*, 20(1), 45-55.

- Tobar, E., Silva, F., Olivares, R., Gaete, P. y Luppi, M. (2011). Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Revista chilena de infectología*, 28(1), 41–49.
- Torres, C. y Cercenado, E. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 28(8), 541–553.
- Turner, P. J. (2005). Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clinical Infectious Diseases*, 41(Supplement_4), S273-S275. <https://doi.org/10.1086/430789>.
- Vanegas-Múnera, J. M., Roncancio-Villamil, G. y Jiménez-Quiceno, J. N. (2014). Acinetobacter baumannii: Importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *CES Medicina*, 28(2), 233–246.
- Varela, E. A. y Alarcón, R. C. (2005). Resistencia microbiana en la red nacional cubana de laboratorios con equipos DIRAMIC durante los años 2002 al 2004. 36, 8.
- Velazco, E., Nieves, B., Araque, M. y Calderas, Z. (2002). Epidemiología de infecciones nosocomiales por Staphylococcus aureus en una unidad de alto riesgo neonatal. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 20(7), 321-325. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(02\)72808-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(02)72808-5).
- Vigliarolo, L., Gazzeli, L., Bonofiglio, L., Mollerach, M. y Lopardo, H. (2018). Sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol de streptococcus pyogenes aislados de infecciones invasivas. 4.
- Villalobos Pinto, E., Girón Moreno, R. M., Jiménez Jiménez, A. B. y Salcedo Posadas, A. (2006). Stenotrophomonas maltophilia: ¿un patógeno emergente en la fibrosis quística? *Rev. patol. respir*, 16–20.
- Von Eiff, C., Proctor, R. A. y Peters, G. (2001). Coagulase-negative staphylococci: Pathogens have major role in nosocomial infections. *Postgraduate medicine*, 110(4), 63–76.

- Wang, L., Zhou, W., Cao, Y., Yang, C., Liu, H., Chen, T. y Chen, L. (2020). Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children in Sichuan, China, from 2010 to 2017. *Medicine*, 99(8). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019250>
- Winn (h.), W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., Schreckenberger, P. y Woods, G. (2008). *Koneman, diagnóstico microbiológico: texto y atlas a color*. Buenos aires: Medica panamericana.
- Yauri Condor, K. S. (2016). *Desempeño de cinco métodos fenotípicos para la detección de metalobetalactamasas en bacilos gram negativos tipificados genotípicamente*. [Tesis de licenciatura, UNMSM]. http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/4954/Yauri_ck.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Zurita Macalupú, S. (2018). Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 126-131. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>.
- Zygmunt, D. J., Stratton, C. W. y Kernodle, D. S. (1992). Characterization of four beta-lactamases produced by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(2), 440–445.

IX. Anexos

Anexo A. Abreviaturas

AMK	Amikacina	MBL	Metalobetalactamasa
AMPc	Betalactamasa de tipo AMPc	MDR	Multidrogo resistente
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido	MEM	Meropenem
C3G	Cefalosporina de tercera generación	MLSB	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B
C4G	Cefalosporina de cuarta generación	MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente
CLI	Clindamicina	OXA	Oxacilina
CIP	Ciprofloxacino	OXA-48	Carbapenemasa de tipo OXA-48
ERI	Eritromicina	SXT	Sulfametoxazol/trimetoprim
FLU	Fluconazol	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
GEN	Gentamicina	UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
IMP	Imipenem	VAN	Vancomicina
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	VOR	Voriconazol
LEV	Levofloxacino	XDR	Extremadamente resistente

Anexo B. Clasificación de las Betalactamasas

Clase molecular (subclase)	Grupo Bush-Jacoby (2009)	Sustrato (s) distintivo	Inhibido por		Enzima (s) representativa	Especies en las que se detectaron
			AC o TZB	EDTA		
A	2a	Penicilinas	Si	No	PC-1	
	2b	Penicilinas y Cefalosporinas de 3era Generación	Si	No	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Enterobacteriaceae
	2be	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	Si	No	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1	Enterobacteriaceae, <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> sp
	2br	Penicilina	No	No	TEM-30, SHV-10	
	2ber	Cefalosporina de espectro extendido y monobactámicos	No	No	TEM-50	
	2c	Carbenicilina	Si	No	PSE-1, CARB-3	
	2ce	Carbenicilina y cefepime	Si	No	RTG-4	
	2e	Cefalosporinas de espectro extendido	Si	No	CepA	
	2f	Carbapenémicos	Variable	No	KPC-2, IMI-1, SME-1	Enterobacteriaceae
B1	3a	Carbapenémicos	No	Si	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1	<i>Acinetobacter baumannii</i>
B2	3b	Carbapenémicos	No	Si	CphA, Sfh-1	
C	1	Cefalosporinas y cefamicinas	No	No	<i>E. coli</i> , AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>
D	2d	Cloxacilina	Variable	No	OXA-1, OXA-10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	2de	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	No	OXA-11, OXA-15	
	2df	Carbapenémicos	Variable	No	OXA-23, OXA-48	<i>Acinetobacter baumannii</i>

AC: Ácido clavulánico, TZ: Tazobactam. Fuente: Adaptado de Bush y Jacoby (2010).

Anexo C. Antibacterianos testados

Familia	Tipo	Fármaco	Blanco de acción
Betalactámicos	Penicilina de amplio espectro	Oxacilina	Síntesis de la pared celular
	Cefalosporina de 2da Generación	Cefuroxima	
	Cefamicina	Cefoxitina	
	Cefalosporina de 3ra Generación	Cefotaxima	
		Ceftazidima Ceftriaxona	
	Cefalosporina de 4ta Generación	Cefepime	
Carbapenémicos	Imipenem		
	Meropenem		
Glucopéptidos		Vancomicina	
Fluoroquinolonas	2da Generación	Ciprofloxacina	Síntesis de ácido nucleico
	3era Generación	Levofloxacino	
Aminoglucósidos		Amikacina	
		Gentamicina	
Macrólidos		Eritromicina	Síntesis de proteínas
Lincosamidas		Clindamicina	
Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Sulfonamida	Sulfametoxazol	Biosíntesis de folatos
	Diaminopirimidina	Trimetoprim	

Fuente: Adaptado de Salazar y Cisneros (2016).

Anexo C1. Mecanismos de resistencia reportados y calculados en aislamientos

Gramnegativos

Mecanismos de Resistencia en aislamientos Gramnegativos

Microorganismos	Mecanismos de resistencia							
	Reportado		Calculado					
	BLEE		AMPc		Carbapenemasas		MBL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pae (n= 289)	0	0	-	-	187	64.7	18	6.2
Kpn (n= 118)	78	66.1	13	11.0	0	0.0	0	0.0
Pma (n= 115)	0	0.0	-	-	-	-	-	-
Eco (n= 71)	55	77.5	4	5.6	0	0.0	0	0.0
Aba (n= 50)	1	2.0	-	-	-	-	-	-

Pae: *Pseudomonas aeruginosa* , **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae* , **Pma:** *Stenotrophomonas maltophilia* ,
Eco: *Escherichia coli* , **Aba:** *Acinetobacter baumannii*, **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido y
MBL: Metalobetalactamasas.

Anexo C2. Mecanismos de resistencia reportados y calculados en aislamientos

Grampositivos

Mecanismos de Resistencia en aislamientos Grampositivos

Microorganismos	Mecanismos de resistencia					
	Reportado				Calculado	
	Resistencia a oxacilina		Resistencia a MLSB		Resistencia a meticilina	
	n	%	n	%	n	%
Sep (n= 178)	141	79.2	4	2.2	42	23.6
Sau (n= 58)	12	20.7	4	6.9	11	18.9
Scn (n= 133)	10	7.5	1	0.8	2	1.5
Efm (n= 17)	-	-	-	-	-	-
Efa (n= 16)	-	-	-	-	-	-

Sep: *Staphylococcus epidermidis*, **Sau:** *Staphylococcus aureus*, **Scn:** *Staphylococcus coagulasa negativo*, **Efm:** *Enterococcus faecium*, **Efa:** *Enterococcus faecalis*, **MLSB:** Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B.

Anexo C3. Evolución de los mecanismos de resistencia en los aislamientos Gramnegativos

Evolución de los Mecanismos de resistencia en los aislamientos Gramnegativos durante 5 años											
Mecanismos de resistencia	Años de estudio										
	2013		2014		2015		2016		2017		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
BLEE total (n=134)	34/46	73.9	33/40	82.5	30/39	76.9	18/26	69.2	19/28	67.9	
BLEE-Kpn (n=78)	20/28	71.4	21/27	77.8	16/20	80	10/16	62.5	11/17	64.7	
BLEE- Eco (n= 55)	14/18	77.8	12/13	92.3	13/18	72.2	8/9	88.9	8/11	72.7	
BLEE-Aba (n= 1)	0	0.0	0	0.0	1/1	100.0	0	0.0	0	0.0	
*AMPc total (n= 17)	8/47	17.0	5/43	11.6	1/44	2.3	0/25	0.0	3/30	10.0	
*Carbapenemasas-Pae (n= 187)	Resistencia	54	71.1	39	72.2	33	62.3	36	63.2	25	51.0
	No resistencia	22	28.9	15	27.8	20	37.7	21	36.8	24	49.0
*MBL- Pae (n=18)	Resistencia	4	5.3	3	5.6	2	3.8	1	1.7	8	16.3
	No resistencia	72	94.7	51	94.4	51	96.2	56	98.3	41	83.7

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, **AMPc:** Betalactamasa AMPc, **MBL:** metalobetalactamasa, **Kpn:** *Klebsiella pneumoniae*, **Eco:** *Escherichia coli*, **Aba:** *Acinetobacter baumannii* y **Pae:** *Pseudomonas aeruginosa*.

* AMPc total, carbapenemasas-Pae y MBL-Pae presenta valores calculados estadísticamente.

Anexo C4. Programa de recolección de datos Whonet 5.6

The screenshot shows the 'Análisis de datos: INSTITUTO DE SALUD DEL NIÑO' window. It is divided into several sections:

- Tipo de Análisis:** A text box contains 'Estudio = Listado de aislamientos y resumen', 'Filas = Microorganismo', and 'Columnas = Fecha de muestra'. To the right are buttons for 'Opciones' and 'Uno por paciente'.
- Microorganismos:** A text box contains 'eco Escherichia coli'.
- Aislamientos:** A text box contains 'Localización: uci' and 'Tipo de muestra: tq'.
- Archivos de datos:** A list box contains 'W0113PER.ISN', 'W0213PER.ISN', 'W0313PER.ISN', and 'W0413PER.ISN'.
- Enviar a:** A dropdown menu is set to 'Pantalla'.
- Bottom Buttons:** 'Macros', 'Comenzar Análisis', and 'Salir'.

Anexo C5. Base de datos categorizada en Microsoft office Excel versión 2016

The image displays five sequential screenshots of the Microsoft Excel 2016 interface, showing a database with various categories. Each screenshot shows a different portion of the data grid, with the ribbon and formula bar visible at the top of each view.

Screenshot 1: Shows the first row of data. The columns are labeled A through M. The data in row 1 includes: Laboratorio, Número de identificación, Sexo, Edad, Categoría de edad, Localización, Tipo de localización, Fecha de muestra, Tipo de muestra, Microorganismo, and Tipo de microorganismo.

Screenshot 2: Shows columns N through AI. The data in row 1 includes: Origen, BLEE, MRSA, AMPC, MLS, CARBAPEN, BETALACTAMASA, MBL, BLEE, Servicio, Beta-lactamasa, MLS, AMK, AMC, AMP, SAM, AZM, CRB, CEC, CEP.

Screenshot 3: Shows columns AJ through BA. The data in row 1 includes: FEP, CFM, CTX, CAZ, CRO, CXM, CIP, CLR, CLI, CHL, COL, ERY, STH, FLU, GEH, IPM, LVX, MEM, NIT, NOR, PEN, TZP, RIF, TEC, TCY, SXT, VAN.

Screenshot 4: Shows columns BJ through CC. The data in row 1 includes: VAN, FCT, NAL, amk_mic, AMC, amp_mic, sam_mic, AZM, CEP, CEC, fep_mic, CFM, caz_mic, cro_mic, cxm_mic, cip_mic, CLR, CLI_mic, chl_mic, col_mic.

Screenshot 5: Shows columns CD through CV. The data in row 1 includes: DOR, ery_mic, ETP, STH_mic, FLU_MIC, FOS, GEH_mic, Imp_mic, ITR, lvx_mic, LNZ, mem_mic, NIT_MIC, pen_mic, tzp_mic, QDA, rif_mic, TEC, tcy_mic.

Screenshot 6: Shows columns CW through DN. The data in row 1 includes: TTC, ttc_mic, TOR, lvs_mic, van_mic, NAL, CZO, AMR, CAS, ATM, FOX, ova_mic, GEN, gen_mic, VOR, VOR_MIC, atm_mic, OXA, CXA, DOR.

Screenshot 7: Shows columns DR through EI. The data in row 1 includes: ETP, LNZ_MIC, MNO, PIP, POL, QDA, TGC, CXA, POL, ctx_mic, cro_mic, TOB, fox_mic.

Anexo D. Matriz de Consistencia

TÍTULO	PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos de una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Lima, Perú 2013 – 2017</p>	<p>PROBLEMA GENERAL: ¿Cuál es el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS: ¿Cuál es la frecuencia de aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p> <p>¿Cuáles son los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según edad y sexo de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en</p>	<p>OBJETIVO GENERAL: Describir el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Determinar la frecuencia de aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p> <p>Describir los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según edad y sexo de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE Aislamiento clínico.</p> <p>VARIABLES DEPENDIENTES - Susceptibilidad antimicrobiana. - Mecanismos de resistencia.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS - Tipo de muestra - Edad - Sexo</p>	<p>TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO Descriptivo, retrospectivo de corte transversal.</p> <p>POBLACIÓN Está constituido por todos los aislamientos de muestras clínicas obtenidas de la UCI del INSN durante el 2013 al 2017.</p> <p>MUESTRA La muestra estuvo conformada por 1241 aislamientos de muestras clínicas obtenidas de la Unidad de Cuidados</p>

	<p>un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p> <p>¿Cuáles son los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según tipo de muestra clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p> <p>¿Cuáles son los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en los aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p> <p>¿Cuál es la evolución de los aislamientos clínicos y de sus mecanismos de resistencia antimicrobiana de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú?</p>	<p>Describir los aislamientos clínicos y su susceptibilidad antimicrobiana, según tipo de muestra clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p> <p>Describir los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en los aislamientos clínicos de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p> <p>Describir la evolución de los aislamientos clínicos y de sus mecanismos de resistencia antimicrobiana de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Instituto Pediátrico del 2013 al 2017, Lima, Perú.</p>		<p>Intensivos de un Instituto Pediátrico de Lima durante el 2013 al 2017.</p> <p>.</p>
--	---	---	--	--