

UNIVERSIDAD  
**CIENTÍFICA**  
DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“FRECUENCIA BACTERIANA Y PATRÓN DE RESISTENCIA A  
ANTIMICROBIANOS (FENOTIPO Y GENOTIPO) EN MUESTRAS  
DE NASOFARINGE Y MANOS EN PACIENTES DE UCI EN EL  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN ABRIL 2018”**

Tesis para optar el título profesional de:

Médico Cirujano

**Presentado por:**

**Herrera Guzmán, Adriana María (0000-0002-7862-7669)**

**Vallejos Romero, Yahira Ingrid (0000-0001-7468-5266)**

Asesor:

Pons Casellas, María Jesús (0000-0001-8384-2315)

Lima – Perú

2020

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 16 de diciembre de 2020.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. José Wagner López Revilla	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Juan Jesús Huaccho Rojas	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: "FRECUENCIA BACTERIANA Y PATRÓN DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS (FENOTIPO Y GENOTIPO) EN MUESTRAS DE NASOFARINGE Y MANOS EN PACIENTES DE UCI EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN ABRIL 2018".

Presentada por las estudiantes:

Herrera Guzmán, Adriana María

Vallejos Romero, Yahira Ingrid

Para optar el Título Profesional de Médicas Cirujanas.

Asesoradas por: Dra. María Jesús Pons Casellas

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes de la carrera de Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesis: Herrera Guzmán, Adriana María			Nota (en letras): Dieciséis	
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )	
Tesis: Vallejos Romero, Yahira Ingrid			Nota (en letras): Dieciséis	
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



**Méd. Esp. José Wagner López Revilla**  
*Presidente del Jurado*



**Dra. María Jesús Pons Casellas**  
*Asesora*



**Méd. Juan Jesús Huaccho Rojas**  
*Miembro 1*



**Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor**  
*Miembro 2*

**“FRECUENCIA BACTERIANA Y PATRÓN DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS (FENOTIPO Y GENOTIPO) PRESENTE EN MUESTRAS DE NASOFARINGE Y MANOS EN PACIENTES DE UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN ABRIL DEL 2018”**

**“BACTERIAL FREQUENCY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE PATTERN (PHENOTYPE AND GENOTYPE) PRESENT IN SAMPLES OF NASOPHARYNX AND HANDS IN PATIENTS FROM INTENSIVE CARE UNITS AT THE DOS DE MAYO HOSPITAL IN APRIL 2018”**

Yahira Vallejos<sup>1a</sup>, Adriana Herrera<sup>1a</sup>, Bárbara Ymaña<sup>2b</sup>, Néstor Luque<sup>3c</sup>, Maria J. Pons<sup>2d</sup>

1. Escuela de Medicina. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
2. Laboratorio de Microbiología Molecular y Genómica Bacteriana. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
3. Hospital Nacional 2 de Mayo, Lima, Perú

a Estudiante Medicina; b Licenciada en Biología; c Médico intensivista, PhD Medicina; d PhD en Biología;

**Contribución de los autores:** NL y MJP han participado en la concepción del artículo. NL ha realizado la recolección de datos en el Hospital. BY, YV, AH, han realizado los experimentos y análisis de datos. AH, YV, BY, MJP han participado en la redacción del manuscrito. Todos los autores han aprobado la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** Fondos internos de la Universidad Científica del Sur.

**Declaración de conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**Autor corresponsal**

Maria J. Pons

Filiación: Universidad Científica del Sur

Dirección: Antigua Panamericana Sur, Km 19. Lima

Teléfono: +51 943356470

Correo electrónico: [ma.pons.cas@gmail.com](mailto:ma.pons.cas@gmail.com)

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la frecuencia, perfil fenotípico de resistencia y caracterización molecular de genes de resistencia a betalactámicos y carbapenémicos en aislados clínicos obtenidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Lima, Perú.

**Materiales y métodos:** Estudio transversal para determinar la frecuencia de pacientes colonizados con potenciales patógenos. Se incluyeron hisopados de nasofaringe y manos de pacientes internados en la UCI del Hospital Nacional 2 de Mayo. La información clínica se obtuvo de las historias clínicas previamente recolectadas. En las bacterias aisladas, se evaluó la sensibilidad a antimicrobianos con método de difusión en disco y se evaluaron los niveles de sensibilidad a Colistina por microdilución. Se identificó las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) mediante técnica de sinergia de doble disco. Los genes codificantes para betalactamasas y carbapenemasas se detectaron mediante el uso PCR y posterior secuenciación.

**Resultados:** Un total de 21(95%) pacientes presentaron algún patógeno potencial en una de sus muestras. Se aislaron un total de 39 bacterias, siendo *Escherichia coli* la más frecuente (15, 38%). En 8 (38%) pacientes encontramos cepas multidrogoresistentes; De estos, 5 (23%) pacientes con presencia de bacterias MDR (4 *E.coli* y 1 *P.aeruginosa*) y 3 (14%) con bacterias extremadamente resistentes (XDR) (*K.aerogenes*, *P.aeruginosa* y *S.marcesens*). Los pacientes colonizados con cepas multidrogoresistentes presentaban una media mayor de días en UCI comparado con los pacientes que tenían cepas sensibles, 14.4 IC95% (10.05%-18.7%)vs 6.5 IC95%(2.38%-10.61) (p=0.01).

Se detectaron 4 pacientes con presencia de *E.coli* con el mismo patrón de resistencia productora de BLEE y 2 con el gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub>. En 3 *P.aeruginosa* de 2 pacientes se encontró el gen *bla*<sub>IMP</sub> y destacar la presencia en un paciente colonizado con *S.marcesens* con 2 genes carbapenemasas (*bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>). Destacar que en tres pacientes (13.6%) se detectaron cepas resistentes a colistina.

**Conclusiones:** Se encontraron elevados niveles de resistencia en cepas de pacientes colonizados en UCI, especialmente de cepas MDR, XDR con resistencia a colistina.

**Palabras clave:** *Resistencia antibacteriana, UCI, colonización, BLEE, carbapenems, Colistina*

**Mensajes clave:**

**-Motivación para realizar el estudio:** En la Unidad de Cuidados Intensivos la fragilidad de los pacientes facilita la presencia de infecciones adquiridas en el hospital (IAAS). La mayoría son causadas por microorganismos multidrogoresistentes que provienen de superficies o dispositivos contaminados o de los pacientes colonizados. Esto representa un reto terapéutico que deja pocas posibilidades para el tratamiento.

**-Principales hallazgos:** La mayoría de los pacientes de la UCI se encontraban colonizados por patógenos potenciales, los cuales algunos presentaban fenotipos de multidrogoresistencia (23%) y extremadamente resistentes (14%). También se reportaron la presencia de cepas (13.6%) resistentes a colistina.

**-Implicancias:** Tanto para la salud pública y para las políticas sanitarias la presencia de pacientes colonizados con cepas altamente resistentes es un riesgo potencial para poder tratar las IAAS de manera adecuada en las UCIs.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the frequency, phenotypic profile of resistance and molecular characterization of genes for resistance to betalactams and carbapenems in clinical isolates obtained in an Intensive Care Unit (ICU) in Lima, Peru.

**Materials and methods:** Cross-sectional study to determine the frequency of patients colonized with potential pathogens. Nasopharynx and hand swabs from patients admitted to the ICU of the Hospital Nacional 2 de Mayo were included. The clinical information was obtained from previously collected medical records. In isolated bacteria, antimicrobial sensitivity was evaluated with the disk diffusion method and levels of sensitivity to colistin were evaluated by microdilution. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains were identified by double disk synergy technique. The genes coding for betalactamases and carbapenemases were detected using PCR and subsequent sequencing.

**Results:** A total of 21 (95%) patients presented some potential pathogen in one of their samples. 39 bacteria were isolated, *Escherichia coli* being the most frequent (15, 38%). In 8 (38%) patients we found multidrug resistant strains; Of these, 5 (23%) patients with the presence of MDR bacteria (4 *E. coli* and 1 *P. aeruginosa*) and 3 (14%) with extremely resistant bacteria (XDR) (*K. aerogenes*, *P. aeruginosa* and *S. marcesens*). Patients colonized with multidrug-resistant strains had a longer mean number of days in the ICU compared to patients with susceptible strains, 14.4 IC95% (10.05%-18.7%) vs 6.5 IC95% (2.38%-10.61)  $p = 0.01$ ).

Four patients with the presence of *E. coli* were detected with the same resistance pattern producing ESBL and 2 patients with the *bla*<sub>CTX-M-15</sub> gene. In 3 *P. aeruginosa* of 2

patients the *bla<sub>IMP</sub>* gene was found and the presence in a patient colonized with *S. marcesens* with 2 carbapenemase genes (*bla<sub>KPC</sub>* and *bla<sub>NDM</sub>*) was highlighted. It should be noted that in three patients (13.6%) colistin resistant strains were detected.

**Conclusions:** High levels of resistance were found in strains of patients colonized in the ICU, especially MDR, XDR strains with resistance to colistin.

**Keywords:** *Antibacterial resistance, ICU, colonization, ESBL, carbapenems, colistin.*

**Key messages:**

**-Motivation to carry out the study:** In the Intensive Care Unit, the frailty of the patients facilitates the presence of infections acquired in the hospital (IAAS). Multidrug resistant microorganisms that come from contaminated surfaces or devices or from colonized patients cause most. This represents a therapeutic challenge that leaves little scope for treatment.

**-Main findings:** The majority of ICU patients were colonized by potential pathogens, some of which had multidrug resistance (23%) and extremely resistant (14%) phenotypes. The presence of colistin resistant strains (13.6%) was also reported.

**-Implications:** Both for public health and for health policies, the presence of patients colonized with highly resistant strains is a potential risk to be able to treat HAI adequately in ICUs.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a la atención en salud se han convertido en un problema multicausal difícil de abordar, además de ser un problema creciente a nivel mundial. <sup>(1)</sup>

Los organismos que causan las infecciones intrahospitalarias en su mayoría son flora normal de piel y mucosas, que en estados de vulnerabilidad del huésped se convierten en patógenos. <sup>(2)</sup> En las personas inmunocompetentes, las bacterias residentes pueden no causar mayor problema, sin embargo, en el caso de los pacientes de alto riesgo, como los que se encuentran hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivo (UCI's), estos patógenos se convierten en causantes de infecciones que pueden comprometer su vida, <sup>(3,4)</sup> Esta colonización con potenciales patógenos se produce principalmente en las fosas nasales, aunque también se han descrito en otras partes del cuerpo como la faringe o el perineo, entre otros. <sup>(5)</sup>

Hay un interés especial por la caracterización de estos microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos, debido a su asociación a mayor costos de tratamiento y hospitalización, así como a morbilidad y mortalidad. <sup>(6)</sup> Además de conllevar a la falla de tratamientos empíricos y por ende el uso necesario de antibióticos de último recurso. <sup>(7)</sup> Dentro de las áreas de atención en salud, las UCIs portan aproximadamente al 20% de las infecciones asociadas a la atención en salud, asociado a un aumento del costo de US \$ 10,400 por paciente y un incremento de la estancia hospitalaria de 3.3 días adicionales. <sup>(8)</sup>

Así, la aparición de fenotipos multidrogoresistentes cada vez más amplios, es un problema creciente en las UCIs; la presencia de betalactamasas de espectro extendido



(BLEE), sobretudo de la familia *bla*<sub>CTX-M</sub>, es cada vez es más frecuente. <sup>(9)</sup> Tanto en hospitales como en la comunidad, es preocupante el aumento de la resistencia a carbapenems, en especial en Enterobacterias, que se ha reportado como un problema de salud prioritario. Como consecuencia del aumento de las resistencias, se ha reportado un aumento del uso de antibióticos de última línea como la colistina, especialmente en las UCIs. <sup>(10,11)</sup> Debido a este uso, en los últimos años se ha incrementado el reporte de aislados clínicos resistentes a colistina. <sup>(12)</sup>

La detección y vigilancia de portadores, pacientes colonizados con bacterias resistentes a múltiples fármacos, sigue siendo un componente importante para el control de estas infecciones en UCI. Su detección y posterior control, evitan que las cepas resistentes se diseminen en los entornos hospitalarios y puedan causar posteriores infecciones. <sup>(12)</sup> El presente estudio tiene como objetivo ver la frecuencia de pacientes internados en una UCI colonizados con potenciales patógenos y analizar la sensibilidad a antibióticos, tanto a nivel fenotípico, como genotípico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio transversal, con el objetivo de caracterizar el perfil de resistencia antibiótica de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Lima, Perú (MINSa) y analizar las diferencias entre aquellos que estaban o no infectados con cepas multidrogoresistentes. El HNDM es uno de los hospitales más importantes de tercer nivel del Ministerio de Salud del Perú. Categorizado como hospital nivel III-1, cuenta un total de 671 camas de

hospitalización y 22 de camas UCI, con una tasa de ocupación de camas promedio del 80 %.

### **Recolección de datos y muestreo**

Los datos clínicos de los pacientes como días de hospitalización previos, presencia de comorbilidades o diagnóstico de ingreso entre otros fueron recolectados de las historias clínicas de los 22 pacientes ingresados a UCI. Los datos de los diagnósticos de los pacientes del estudio se agruparon según: enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas. Los pacientes fueron estadificados con la escala de APACHE II al ingreso. El muestreo fue un estudio no probabilístico por conveniencia.

### **Obtención de muestras y análisis microbiológico**

Se realizaron hisopados en nasofaringe y superficie interna de las manos de pacientes internados en la UCI del HNDM. La muestra se guardó en medio tripticasa soya agar (TSA) y, conservando la cadena de frío, se transportó al laboratorio de microbiología para su procesamiento. Se procedió al aislamiento de los microorganismos presentes mediante la siembra en medios de cultivo Agar MacConkey y Agar Sangre durante 48h para ver presencia de bacterias y en agar Sabouraud para evaluar el crecimiento de hongos durante 15 días. Las bacterias crecidas se identificaron mediante técnicas de microbiología clásica y posterior identificación por método automatizado Vitek. <sup>(13)</sup>

### **Análisis niveles de sensibilidad a antimicrobianos**

La prueba de susceptibilidad antimicrobiana se realizó mediante método de difusión por disco. Así en los microorganismos Gram negativos, se testó Ácido Nalidixico, Norfloxacino, Ciprofloxacino, Amikacina, Gentamicina, Sulfametoprim, Imipenen, Amoxicilina más ácido Clavulánico, Cefalotina, Ceftriaxona, Cefepime, Ceftazidima, y Nitrofurantoina. Mientras, para cocos Gram positivos se testó Penicilina, Oxacilina, Nitrofurantoina, Sulfametoprim, Gentamicina, Novobiocina, Norfloxacino y Ciprofloxacino. La categoría de resistencia se interpretó de acuerdo con las directrices de la guía del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). <sup>(13)</sup> Se utilizaron las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 como controles del proceso.

La sensibilidad a colistina se evaluó mediante la técnica de microdilución según lo recomendado por el Grupo de Trabajo conjunto CLSI-EUCAST sobre puntos de corte de la polimixina para describir la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). <sup>(14-15)</sup>

### **Detección fenotípica de BLEE**

La confirmación fenotípica de la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó utilizando la prueba de sinergia de doble disco con Cefotaxima, Amoxicilina con ácido Clavulánico y Ceftazidima en medio agar Mueller-Hinton. <sup>(15)</sup>

### **Caracterización molecular de las BLEE**

La presencia de *bla*<sub>CTX-M</sub> fue detectada por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los primers universales, y a los positivos se realizó la amplificación de los grupos: *bla*<sub>CTX-M-1, 2, 8,9</sub>. Los amplicones obtenidos fueron secuenciados para identificar el gen

concreto. Además, se buscaron la presencia de *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> y *bla*<sub>OXA 1-like</sub>, *bla*<sub>OXA 2-like</sub> y *bla*<sub>OXA 5-like</sub> mediante PCR. <sup>(15)</sup>

### **Caracterización de la carbapenemasas**

En las cepas resistentes a Imipenem, se evaluó la presencia de carbapenemasas mediante la prueba de PCR múltiple para detectar los genes *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>. <sup>(16)</sup>

### **Definición de MDR, XDR, Y PAN**

Se utilizó la definición de multidrogoresistencia (MDR), no susceptible a al menos un agente antimicrobiano de tres grupos de antimicrobianos no relacionados entre ellos. Extremadamente resistente (XDR) cuando quedan al menos 2 familia sensibles, y, finalmente, panresistente (PAN) cuando es resistente a todos los antimicrobianos disponibles. <sup>(17)</sup>

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo con el objeto de caracterizar a la población estudio según su perfil de sensibilidad de resistencia antibiótica, incluyendo la caracterización de cepas sensibles y resistentes (MDR, XDR o PAN) y la presencia de BLEE y carbapenemasas. Adicionalmente, se analizó y comparó las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados con cepas sensibles vs resistentes. En todos los casos se utilizó el software estadístico R y un alfa de 0,05 como criterio de significancia estadística de 0.05.

### Consideraciones éticas

El proyecto del estudio fue aprobado tanto por el comité de ética del Hospital Nacional 2 de Mayo como por el comité institucional de ética en la investigación de la Universidad Científica del Sur. Para salvaguardar la identidad de los participantes se codificó su identidad con un código de participante que fue manejado únicamente por los investigadores para los fines del estudio.

### RESULTADOS

**Características de los pacientes:** Las características de la población de estudio y de sus posibles factores de riesgo están resumidas en la Tabla 1. Un total de 22 pacientes, 10 hombres (45%) y 12 mujeres (55%). El rango de edad en años estuvo entre 18 - 72 años para los hombres y para las mujeres fue de 21-89 años. El 90% de los pacientes llevaban al menos un día hospitalizados, siendo el mayor tiempo para los hombres de 28 días y para las mujeres 37 días. En el estudio se pudo ver que las enfermedades de base por las que ingresaron al nosocomio, en orden de frecuencia y género, fueron las enfermedades respiratorias para el género femenino y las enfermedades sistémicas para el masculino. Por otro lado, se pudo notar que las enfermedades cerebrovasculares se encontraron en igual relación para ambos géneros. El puntaje de APACHE II estuvo en un rango de 0-28 en los hombres y de 0-40 para las mujeres. Y el puntaje SOFA al ingresar en UCI estuvo en un rango de 0-5 para los hombres y de 0-13 para las mujeres.

Referente a los días de hospitalización previos a la entrada a UCI, los pacientes a los que les aislaron bacterias contaminantes de interés clínico sensible a los antimicrobianos, tenían un promedio de 11.35 días IC95%(4.7%-17.9%) y en los que se encontró bacterias resistentes, el promedio fue de 16.3 días (IC95%: 9.7%-22%) días. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.314$ ). Cuando observamos los días previos de estadía en UCI antes de la toma de muestra, en los pacientes de los que se aislaron bacterias sensibles versus pacientes con cepas resistentes fue de 14.4 días IC95% (10.05%-18.7%) vs 6.5 IC95%(2.38%-10.61) ( $p=0.01$ ) respectivamente. **(Tabla 1)**

### **Descripción de las Muestras**

Se analizaron un total de 44 muestras (22 nasofaríngeas y 22 de manos) de 22 pacientes internados en la UCI en abril del 2018. De los 22 pacientes, 21 (95%) presentaron algún potencial patógeno en una de sus muestras, solo en un paciente se aislaron microorganismos identificados como comensales (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*). En 6/22 (27%) de manos no se observó crecimiento bacteriano.

### **Aislados hongos**

Se aislaron un total de 10 (45.4%) pacientes con *Candida*, 4 (18.2%) con *Aspergillus* y 2 (9.1%) con *Trichophyton*. En 6 (27.3%) pacientes no se aisló ningún hongo.

### **Aislados bacterianos**

Se aislaron un total de 39 bacterias, siendo *E. coli* la más común 15 (38%), seguido de 8 (20.5%) *Klebsiella* spp., (1 *K. aerogenes* y 7 *K. pneumoniae*), 5 (12.8%) *Pseudomonas*

*aeruginosa*, 3 (7.7%) *S. aureus*, *Serratia marcescens* y *S.saprophyticus*, 2 (5.1%) aislados de *S. epidermidis* y, finalmente, 1 (2.5%) *Enterococcus* spp.

### **Sensibilidad a los antimicrobianos**

Entre los *E.coli* (15 cepas), de las cuales 10 (66%) presentaban resistencia elevada a Quinolonas, concretamente, a Ciprofloxacino, Ác. Nalidixico y 9 (60%) a Norfloxacino. Seguido por 8 (53%) Sulfametoprim, Amoxicilina Con Ác. Clavulánico Y Gentamicina. No se reportaron aislados resistentes a Nitrofurantoina, Amikacina ni Imipenem. La frecuencia de cepas con fenotipo BLEE fue de 9 (60%). Para las *Klebsiellas* spp. (8 cepas) se reportaron 3 (37.5%) aislados resistentes a Ác. Nalidixico, Y 1 (12.5%) A Norfloxacino, Ciprofloxacino, Nitrofurantoina e Imipenem. No se reportó cepas resistentes a Amikacina ni Gentamicina, así como no se encontró ninguna cepa de *Klebsiella* spp con fenotipo BLEE. Referente a los niveles de sensibilidad en *P.aeruginosa* (5 cepas), 3 (60%) presentaron resistencia a Norfloxacino, Gentamicina, Aztreonam, Cefepime, Ceftazidime, Imipenem y Meropenem. Dos (40%) cepas mostraron resistencia a Piperacilina/ Tazobactam, y no se reportó resistencia a Amikacina. En los Gram positivos, la resistencia encontrada en 3 *S.aureus* fue de 2 (66.6%) aislados a Sulfametoprim, 1 (33.3%) cepa a Nitrofurantoina y Amoxicilina y no se reportaron aislados a Oxacilina, Penicilina ni Norfloxacino. Para los 3 cepas de *S.saprophyticus*, todos presentaban resistencia a Novovicina, 2 cepas (66.6%) presentaban resistencia a Sulfametoprim, 1 aislado (33.3%) resistente a Penicilina, Nitrofurantoina, Amoxicilina y no se reportaron resistencia a Oxacilina ni Norfloxacina.

Se encontró aislados de *K. aerogenes*, con valores de MIC de 4µg/ml y *P. aeruginosa* con MIC (32 µg/ml) a colistina.

### **Mecanismo de resistencia BLEE**

Se detectaron 4 pacientes (todos en contaminación nasofaríngea y manos), con presencia de 9 cepas de *E.coli* con fenotipo BLEE. De estas, 4 cepas presentaban el mismo patrón de resistencia y se reportaron positivos a la presencia de *bla*<sub>CTX-M</sub>, *Bla*<sub>TEM</sub> y *bla*<sub>OXA-1-like</sub>. Al secuenciar el gen *Bla*<sub>CTX-M</sub>, los 4 fueron identificados como *bla*<sub>ctx-m-15</sub>.

### **Mecanismo de resistencia a Carbapenems:**

Las cepas de *S.marcesens* presentaban 2 genes de resistencia a Carbapenems (*bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>) de manera simultánea. Por su lado, 3 *P. aeruginosa* aisladas de 2 pacientes presentaban el gen *bla*<sub>IMP</sub>. En la cepa de *K. aerogenes*. No se encontró el mecanismo implicado.

### **Detección cepas MDR, XDR, y PAN**

Si tenemos en cuenta los aislados, se encontraron 9 cepas MDR, 4 XDR, si lo vemos por pacientes, en 8 (36%) encontramos cepas multidrogoresistentes. De estos, 5 pacientes (23%) con presencia de bacterias MDR (4 *E.coli* y una *P. aeruginosa*), 3 (14%) bacterias XDR (*K.aerogenes*., *P. aeruginosa* y *S.marcesens*). **(Tabla 2)**



## DISCUSIÓN

El presente estudio reportó un elevado número de pacientes en UCI colonizados con bacterias que presentan algún fenotipo de multirresistencia a los antimicrobianos, concretamente MDR (36%) y XDR (14%). Destacar que se encontró bacterias portadoras de BLEE, de carbapenemasas y resistencia a colistina. Estos fenotipos se asociaron a una mayor estancia en UCI ( $p < 0.05$ ).

Destacar el hallazgo de una elevada presencia de bacterias colonizantes, también hongos, en manos y nasofaríngeas de los pacientes del estudio. En el Perú hay antecedentes de estudios que describen las bacterias más frecuentes encontradas en los servicios de unidad crítica y sus resistencias antibióticas. Así, en el año 2008 se describió la frecuencia de los microorganismos en pacientes de UCI de otro hospital de Lima donde, el 47,1% de los gérmenes corresponden a bacterias Gram positivas y 52,9% a bacterias Gram negativas, siendo las más frecuentes al igual que nuestro estudio. El microorganismo más frecuentemente fue el *S. aureus*, que representó el 24,2%, otras bacterias encontradas con menor porcentaje (*P. aeruginosa* 14,8%, *Acinetobacter* spp 10,3%, *S. epidermidis* 9,9%, *K. pneumoniae* 8.4%, *E. faecalis* 2,6%, *E. faecium* 3%).<sup>(18)</sup> Estos resultados difieren de los principales microorganismos encontrados en el presente reporte, donde *E. coli* fue el microorganismo más frecuente 15 (38%), seguido de 8 (20.5%) *Klebsiella* spp., 5 (11.8%) *P.aeruginosa*, 3 (7.7%) *S. marcescens*, mientras que los Gram positivos fueron menores 3 (7.7%) *S. aureus*, 2 (5.1%) *S. epidermidis* y 1 (2.5%) *Enterococcus* spp. Este hecho corresponde a la diferencia de frecuencias de microorganismos entre los diferentes hospitales, que hace tan necesario realizar

estudios epidemiológicos propios de cada centro, región y/o país. Además de los factores geográficos, la colonización también depende de características del propio paciente; un estudio realizado por Debby *et al.*, por ejemplo, señalan que al menos en un tercio de los pacientes hospitalizados en una UCI, estaban colonizados por *Acinetobacter* spp.<sup>(19)</sup> Esta colonización suele estar relacionada en pacientes dependientes de un ventilador mecánico de largo tiempo, aquellos que recibieron previamente tratamiento antibiótico y que cuentan con factores de riesgo <sup>(18)</sup> repercutiendo en tasas más elevadas de mortalidad y mayores gastos para el servicio de salud. <sup>(20)</sup> En este sentido, el presente estudio, reportó que la colonización por cepas con fenotipos más resistentes (MDR, XDR o PAN) reportaban estancias significativamente ( $p < 0.05$ ) más largas en la UCI.

Observando el perfil de resistencias en las cepas, principalmente se asociaban a la presencia de cepas con perfiles MDR, XDR mostrados en el estudio. Si observamos por especies, las *E.coli* reportadas se mantenían sensibles solo a los carbapenems, Nitrofurantoina y Amikacina. En las *Klebsiellas* spp., no se reportó resistencia a Amikacina y Gentamicina. Para *P.aeruginosa*, los perfiles fueron con resistencias elevadas, solo manteniendo la sensibilidad a Amikacina que podría ser una opción terapéutica para estos casos. Hace falta destacar la presencia de bacterias con resistencia a Betalactámicos, Carbapenems e incluso a antimicrobianos de última línea como la Colistina. Está descrito que la presencia de estas bacterias con fenotipos más resistentes se relaciona con un peor pronóstico en la evolución de estos pacientes. <sup>(21)</sup> En estudios previos se ha relacionado la colonización de Enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas como factores de riesgo importantes para el desarrollo

posterior de infecciones. <sup>(22)</sup> Así en el estudio de McConville *et al.*, se detectó la presencia de un 11% de Enterobacteriales resistentes a carbapenems y un 82% a Cefalosporinas en pacientes admitidos en UCI, de esto casi la mitad (47%) de los pacientes desarrollaron infecciones sistémicas a los 30 días y 53% a los 90 días. En cepas resistentes a cefalosporinas, la infección fue del 22%, comparado con el 9.4% en pacientes no colonizados. <sup>(22)</sup>

Las cepas de *E.coli* productoras de BLEE, se han asociado a la presencia del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, de amplia distribución mundial. <sup>(23,24)</sup> Curiosamente la mayoría de los aislados de *E.coli* encontrados en el presente estudio tienen el mismo patrón de resistencia, lo que puede indicar que pertenecen al mismo clon y se ha producido una diseminación entre estos 3 pacientes, ya sea a través de los propios pacientes, personal médico respectivo o incluso dispositivos médicos. Es importante destacar la presencia de un paciente contaminado con *S. marcescens*, en ambas muestras, que alberga 2 genes de resistencia a carbapenems: *bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>NDM</sub>. Este hallazgo es preocupante considerando que esta bacteria es además intrínsecamente resistente a las polimixinas. Desafortunadamente, ya se han descrito casos similares de *Serratia* portadoras de ambos genes que confieren resistencia a carbapenems en hospitales de Brasil, <sup>(25)</sup> indicando una posible diseminación clonal de estas o del mismo plásmido por la región. <sup>(26)</sup>

Además de resistencia a Betalactámicos de amplio espectro y carbapenems, es preocupante el hallazgo de cepas con sensibilidad disminuida a colistina. A parte de la *S. marcescens*, en este estudio también se encontraron aislados de *K.aerogenes*, con valores de MIC de 4µg/ml y *P.aeruginosa* con MIC (32 µg/ml) a colistina. Ambas especies también son resistentes a carbapenems, limitando mucho las opciones terapéuticas en caso causen una infección. En Perú el reporte de aislamientos multiresistentes de

*Klebsiella* spp., en los últimos años está en aumento, <sup>(27)</sup> gracias a su capacidad para adquirir y almacenar mecanismos de resistencia a diferentes antimicrobianos. <sup>(27)</sup>

Como ha sucedido con otros antimicrobianos, el uso inapropiado de las polimixinas en medicina y en la producción animal ha producido un aumento de su resistencia. <sup>(28)</sup> Así cabe mencionar, que si bien, como se ha indicado, *Serratia* es una bacteria intrínsecamente resistente a polimixinas, este no es el caso de *P.aeruginosa* y *K.aerogenes.*, en las que esta resistencia es debida a la adquisición de genes de resistencia transferibles o al desarrollo de mutaciones cromosomales. <sup>(29)</sup> Dado que Colistina es tratamiento de rescate para las infecciones resistentes a antimicrobianos, y por desgracia cada vez es preciso utilizarlo más en las UCIs, la presencia de aislamientos de potenciales patógenos como *P.aeruginosa* y *K.aerogenes* resistentes a Colistina es especialmente preocupante.

El presente estudio tiene un pequeño tamaño muestral como gran limitación, pero, aun no siendo representativo, se han encontrado hallazgos importantes en la caracterización molecular que deben ser reportados. Debido a los resultados reportados, es necesario mejorar las tácticas de manejo antibiótico e implementar estrategias de detección de portadores al entrar en las UCIs ya que se ha descrito que, la identificación y el aislamiento temprano de los pacientes colonizados con bacterias multidrogoresistentes, tiene un impacto en las infecciones adquiridas posteriormente.

<sup>(30,31)</sup> Un ejemplo de esto es un estudio realizado en España, donde se utilizó la descontaminación digestiva selectiva como tratamiento profiláctico en pacientes de la UCI para prevenir o erradicar algunos organismos patógenos, y se observaron resultados positivos en la reducción clínica de infecciones y colonización de los pacientes, además de una disminución de sus niveles de sensibilidad a antimicrobianos. <sup>(32)</sup>

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que se encuentran cepas altamente resistentes en pacientes colonizados en UCI, con el potencial riesgo de desarrollar infecciones asociadas a la atención de salud, con reducidas opciones terapéuticas para estos pacientes. Así mismo, se deben implementar medidas para reducir el riesgo de transmisión cruzada en la UCI mediante prácticas estrictas de prevención (como cribado al entrar y aislamiento) y control de las infecciones (lavado de manos y manejo de pacientes colonizados). Esas políticas se deben complementar con reducir la exposición a los antimicrobianos y determinar los factores de riesgo de cada paciente antes de elegir la terapia antibiótica empírica con tal de ver una reducción en los niveles de sensibilidad a antimicrobianos.

## REFERENCIAS

1. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Brun-Buisson C, Bonten MJM, Cooper BS, Coll P, et al. The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis from a multicentre cluster-randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(4):485-91.
2. Abdel-Fattah M. M. Surveillance of nosocomial infections at a Saudi Arabian military hospital for a one-year period. *German medical science*. 1 de septiembre de 2005;3:Doc06.
3. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998 Dec 31;339(27):2025-6; author reply 2026-7.
4. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 Dec;5(12):751-62.
5. Paling FP, Wolkewitz M, Bode LGM, Klein Klouwenberg PMC, Ong DSY, Depuydt P, de Bus L, Sifakis F, Bonten MJM, Kluytmans JAJW. *Staphylococcus aureus* colonization at ICU admission as a risk factor for developing *S. aureus* ICU pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jan;23(1):49.e9-49.e14.
6. Fariña Norma. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 2016; 14(1): 04-05. [https://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](https://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
7. Pons MJ, Ruiz J. Current trends in epidemiology and antimicrobial resistance in intensive care units. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*. 2019; 23: 3(0).

8. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, Keohane C, Denham CR, Bates DW. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med.* 2013 Dec 9-23;173(22):2039-46.
9. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):692-9.
10. Bryskier A. Peptide antibiotics. Bryskier A (1° ed). *Antimicrobial Agents. Antibacterial and antifungals.* ASM Press; Washington DC: 826-79.
11. Hancock R E, Chapple D S. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (6): 1317- 23.
12. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):589-601.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Seven Informational Supplement, M100-S28* (Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2018).
14. Turlej-Rogacka A, Xavier BB, Janssens L, Lammens C, Zarkotou O, Pournaras S, et al. Evaluation of colistin stability in agar and comparison of four methods for MIC testing of colistin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):345-53.
15. Pons MJ, Vubil D, Guiral E, Jaintilal D, Fraile O, Soto SM, et al. Characterisation of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteraemia and urinary tract infection in Mozambique. *JGAR.* 2015;3(1):19-25.
16. Bogaerts P, Rezende de Castro R, de Mendonca R, Huang T-D, Denis O, Glupczynski Y. Validation of carbapenemase and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *JAC.* 2013;68(7):1576-82.

17. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 22 de agosto de 2019 [citado 4 de octubre de 2020];43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6705331/>
18. Paz Rojas EL, de León Pandolfi DP, Ramírez Ponce R. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. Acta méd. peruana. 2008;25(3):140-147.
19. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Ilana T, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31(8):1811-7.
20. Hoang S, Georget A, Asselineau J, Venier A-G, Leroyer C, Rogues AM, et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. Plos one. 2018;13(3):e0193300.
21. Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients: Current Opinion in Infectious Diseases. 2019;32(6):626-37.
22. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann A-C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. PLoS ONE. 2017;12(10):e0186195.
23. Rocha FR, Pinto VPT, Barbosa FCB. The Spread of CTX-M-Type Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in Brazil: A Systematic Review. Microbial Drug Resistance. 2016;22(4):301-11.



24. Ferreira Firmo E, Beltrão EMB, da Silva FRF, Alves LC, Brayner FA, Veras DL, et al. Association of blaNDM-1 with blaKPC-2 and aminoglycoside-modifying enzymes genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens* clinical isolates in Brazil. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Sep 7;21:255-261. doi: 10.1016/j.jgar.2019.08.026.
25. Krapp, F., Amaro, C., Ocampo, K., Astocondor, L., Hinostraza, N., Riveros, M., & Garcia, C. (2018). 1189. A Comprehensive Characterization of the Emerging Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates From a Public Hospital in Lima, Peru. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(Suppl 1), S359–S360. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1022>
26. Miao M, Wen H, Xu P, Niu S, Lv J, Xie X, et al. Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Clinical Isolates From a Tertiary Hospital in Eastern China. *Front Microbiol*. 2019 Jan 15;9:3341. doi: 10.3389/fmicb.2018.03341. eCollection 2018.
27. Salvador-Luján G, García-de-la-Guarda R, Gonzales-Escalante E. Caracterización de metalo- $\beta$ -lactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(4):636.
28. Germ J, Cerar Kišek T, Kokošar Ulčar B, Lejko Zupanc T, Mrvič T, Kerin Povšič M, et al. Surveillance cultures for detection of rectal and lower respiratory tract carriage of colistin-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit patients: comparison of direct plating and pre-enrichment step. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(9):1269-78.
29. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Spyropoulou A, Lambropoulou A, Sioulas N, Vamvakopoulou S et al. Molecular epidemiology and risk factors for colistin- or tigecycline-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients during a 7-year period. *Diagn*

Microbiol Infect Dis. 2018 Nov;92(3):235-240. doi:  
10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.001.

30. Salomão MC, Freire MP, Boszczowski I, Raymundo SF, Guedes AR, Levin AS. Increased Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in Intensive Care Units. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 27 de abril de 2020];26(6). Disponible en: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/19-0965\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/19-0965_article.htm)
31. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, Antachopoulos C, Karapanagiotou A, Karyoti A, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *Journal of Hospital Infection* 2018;99(4):396-404.
32. Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, Hernández-Viera MA, Caipe-Balcázar L, Saavedra P, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care*. 2018;22.

## ANEXOS

**Tabla 1: Características de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional 2 de Mayo. (n=22)**

	<b>Colonizados MDR (N=8)</b>	<b>Colonizados No MDR (N=14)</b>
<b>Edad</b>	47,87	47,92
<b>Sexo femenino</b>	50%	57,1
<b>Días previos UCI (días (IC95%))</b>	6,5 (2,38%-10,61%)	14,4 (10,05%-18,7%)
<b>Días previos Hospitalización (IC95%)</b>	16,37(9,79% -22,95%)	11,35 (4,77%-17,9%)

**Tabla 2: Características de pacientes y cepas aisladas con perfiles de multidrogoresistencia en la UCI del HNDM**

ID	Edad	Género	Bacteria	Aislado	Nivel MDR	Colistina	Mecanismos resistencia	Patrón resistencia*
2	18	M	<i>Escherichia coli</i>	nasofaríngea y manos	MDR	Sensible	cefalosporinas: (no detectado)	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Fep, CTX, Fox, Caz, AMC
5	39	F	<i>Serratia marcesens</i>	nasofaríngea y manos	PAN	128µg/ml	carbapenems: NDM, KPC	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Azt, Fep, CTX, Cfo, Fox, AMC, Imi
6	39	M	<i>Escherichia coli</i>	nasofaríngea y manos	MDR	Sensible	cefalosporinas: BLEE (ctx-m-15)	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Fep, CTX, Fox, Caz, AMC
8	83	F	<i>Escherichia coli</i>	nasofaríngea y manos	MDR	Sensible	cefalosporinas: BLEE (ctx-m-15)	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Fep, CTX, Fox, Caz, AMC
12	55	M	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nasofaríngea y manos	XDR	32µg/ml	carbapenems: IMP	Nor, Cip, Sul, Gen, Azt, Fep, CTX, Cfo, Caz, AMC, Imi
15	68	F	<i>Escherichia coli</i>	nasofaríngea y manos	MDR	Sensible	cefalosporinas: (no detectado)	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Fep, CTX, Cfo, Caz, AMC
16	27	F	<i>Klebsiella aerogenes</i>	nasofaríngea	XDR	4µg/ml	-	Nor, Cip, Nal, Sul, Gen, Azt, Fep, CTX, Cfo, Caz, AMC, Imi
20	54	M	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nasofaríngea	MDR	Sensible	carbapenems: IMP	Gen, Azt Cefe, CTX, Caz, AMC, Imi

\*Nor: norfloxacin, Cip: cirpofloxacin, Nal: ácido nalidíxico, Sul: Sulfametoxazol, Gen: Gentamicina, Azt: Aztreonam, Fep: Cepefime, CTX: cefotaxima, Caz: Ceftazidime, Cfo: cefuroxima, Fox: cefoxitina, AMC: amoxicilina/ácido clavulánico, Imi: imipenem.

## ANEXOS

## EVIDENCIA DEL ENVIO A REVISTA CIENTIFICA

---

----- Forwarded message -----

De: Biomedica <[biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co)>

Date: dc., 24 de juny 2020 a les 13:35

Subject: Respuesta automática: Acuso recibo manuscrito 136 20

To: Maria Pons <[ma.pons.cas@gmail.com](mailto:ma.pons.cas@gmail.com)>

El Comité Editorial de Biomédica informa que debido a las actuales medidas de cuarentena a nivel nacional, los documentos de remisión de manuscritos se recibirán de manera digital así:

1. Los manuscritos y los evaluadores sugeridos se deben enviar a través del sistema en línea disponible en: [www.revistabiomedica.org](http://www.revistabiomedica.org)

2. Cada autor del manuscrito debe enviar desde su correo electrónico personal, la carta de remisión firmada y escaneada y el formato de conflicto de interés diligenciado.

Para los manuscritos aceptados y que están pendientes del envío de la cesión de derechos de autor, también lo deben enviar por medio del correo electrónico de la siguiente manera:

\* Cada autor debe enviar firmado y escaneado el formato de cesión de derechos de autor desde su correo electrónico personal a este correo.

El equipo editorial de Biomédica continuará trabajando de manera virtual en su horario habitual y responderemos sus inquietudes a través del correo electrónico [biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co)

Atentamente,

[DG\_firma 02\_firma\_gobierno modificada]

Linda Molano

Asistente editorial

Comité Editorial Biomédica

Instituto Nacional de Salud

Activar Windows

Ve a Configuración para activar Wind

## APROBACION DE COMITÉ DE ETICA

### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



#### CONSTANCIA N° 237-CIEI-CIENTÍFICA-2019

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: 504-2019-PRE15

Título: Frecuencia bacteriana y patrón de resistencia a antimicrobianos (fenotipo y genotipo) en muestras de nasofaringe y manos en pacientes de UCI en el Hospital Nacional Dos de Mayo en abril 2018

Investigador(a): Adriana Herrera Guzman  
Yahira Vallejos

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (hasta el 03 de junio del 2021), período en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 04 de diciembre de 2019




Méd. Fernando M. Runzer Colmenares  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación

**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 456 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2020**

Lima, 30 de noviembre del 2020

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: "FRECUENCIA BACTERIANA Y PATRÓN DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS (FENOTIPO Y GENOTIPO) EN MUESTRAS DE NASOFARINGE Y MANOS EN PACIENTES DE UCI EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN ABRIL 2018".

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

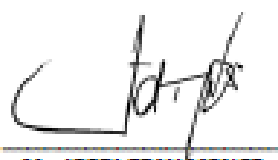
Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1º** Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: "FRECUENCIA BACTERIANA Y PATRÓN DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS (FENOTIPO Y GENOTIPO) EN MUESTRAS DE NASOFARINGE Y MANOS EN PACIENTES DE UCI EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN ABRIL 2018", presentado por las alumnas ADRIANA HERRERA GUZMAN y YAHIRA VALLEJOS ROMERO con N° de registro: 504-2019-PRE15.

**ART. 2º** Nombrar a la Docente María Pons, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



**Mg. JORDI GRAU MONGE**  
Director Académico  
Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo