



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ANÁLISIS DEL PERFIL DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES UCI DEL  
HOSPITAL REGIONAL DE TALCA DURANTE EL PERÍODO 2017-2021**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: MARÍA JOSÉ RIVERA BRAVO  
PROFESOR GUÍA: TM Dr. LUIS GUZMÁN JOFRE**

**TALCA-CHILE  
AÑO 2022**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradecer a mi profesor guía que me acompañó por tres años y medios como tal, y 3 tesis. A mi familia: mis papás, por darme la oportunidad de escoger lo que quería estudiar y decidir los tiempos en los que lo he querido hacer, que en conjunto con mis 3 hermanos fueron parte de esto. Agradecer a mi Nina, por estar siempre presente. A mi pololo, Javier, que ha ido de la mano conmigo durante estos cinco años y medios de estudios. Y a los amigos que me regaló la universidad: Sole, Ale y Camilo, este es mi primer año sin ninguno de ustedes y sin duda ha sido diferente, sin embargo, conocí a otra amiga maravillosa que me ha ayudado en todo: Maca, gracias por estos dos años de amistad tan linda.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN  | 5  |
| INTRODUCCIÓN   | 6  |
| MARCO TEÓRICO  | 8  |
| 1. INFECCIONES BACTERIANAS   | 8  |
| 2. INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS)                           | 9  |
| 1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD | 11 |
| 1.2. <i>Escherichia coli</i> E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD      | 14 |
| 1.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD | 17 |
| 3. ANTIBACTERIANOS   | 19 |
| 2.1. ANTIBIOGRAMA  | 20 |
| 4. RESISTENCIA BACTERIANA  | 21 |
| 4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA  | 24 |
| 4.2. RESISTENCIA BACTERIANA Y COVID-19   | 25 |
| HIPÓTESIS  | 32 |
| OBJETIVOS  | 33 |
| OBJETIVO GENERAL   | 33 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS  | 33 |
| MATERIALES Y MÉTODOS   | 34 |
| 1. BASE DE DATOS   | 34 |
| 2. ORGANIZACIÓN DATOS USADOS   | 34 |
| 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS   | 35 |
| RESULTADOS   | 36 |
| 1. <i>Staphylococcus aureus</i>  | 36 |
| 2. <i>Escherichia coli</i>   | 37 |
| 3. <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 39 |

|  |    |
|--|----|
| 4. SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> Y <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 40 |
| DISCUSIÓN  | 42 |
| 1. <i>Staphylococcus aureus</i>  | 42 |
| 2. <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 43 |
| 3. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PANDEMIA POR COVID-19  | 48 |
| CONCLUSIÓN   | 50 |
| REFERENCIAS  | 52 |

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Figura 1.  | Epidemiología <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente   | 13 |
| Figura 2.  | Nuevos casos diarios confirmadas de COVID-19 por millón de personas en Chile   | 27 |
| Figura 3.  | Nuevas muertes diarias confirmadas por COVID-19 por millón de personas en Chile  | 28 |
| Figura 4.  | Número de casos confirmados de coronavirus (COVID-19) en Chile, por región   | 29 |
| Figura 5.  | Porcentaje de sensibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i> a STX, OXA y FOX en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021   | 37 |
| Figura 6.  | Porcentaje de sensibilidad de <i>Escherichia coli</i> a AMP/SULB, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021      | 38 |
| Figura 7.  | Porcentaje de sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a AMP/SULB, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021 | 40 |
| Figura 8.  | Número de casos de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021              | 41 |
| Figura 9.  | Estructura de penicilinas y medicamentos b-lactámicos relacionados   | 44 |
| Tabla 1.   | Antibiograma de fenotipo de resistencia BLEE en <i>Escherichia coli</i>  | 46 |
| Figura 10. | Uso de camas UCI a nivel nacional. Este indicador mide el porcentaje de uso de camas UCI a nivel nacional en Chile desde el 1 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021      | 49 |
| Figura 11. | Uso COVID-19 de camas UCI a nivel nacional   | 49 |

## RESUMEN

Las infecciones bacterianas representan un problema de salud pública a nivel mundial en lo que respecta a las Infecciones Asociadas a Atención en Salud (IAAS), las cuales tienen una alta incidencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* están dentro de los microorganismos más aislados en IAAS. En tanto, lo que respecta al Hospital Regional de Talca (HRT) recibe un promedio anual de más de 300 cultivos bacterianos con *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* como agente causal. *S. aureus*, por su parte, presenta una alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y se asocia a mecanismos de resistencia tipo SARM (*S. aureus* resistente a meticilina); en tanto, *E. coli* y *K. pneumoniae*, representan una amenaza a nivel mundial debido a los mecanismos de resistencias asociados a BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido). La pandemia por COVID-19 trajo consigo un aumento a nivel mundial de ocupación de camas UCI y también un aumento en la resistencia bacteriana debido al uso indiscriminado de antimicrobianos.

**Hipótesis:** La resistencia a infecciones bacterianas asociadas a *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* en la UCI del HRT aumentaron desde el inicio de la pandemia por COVID-19.

**Objetivo:** Determinar la evolución en la susceptibilidad a antimicrobianos de *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* en la UCI del HRT durante el período 2017-2021. **Materiales y métodos:** A partir de bases de datos de los años 2017-2021 entregadas por el HRT se analizó la sensibilidad de Sulfametoxazol-Trimetropim, Oxacilina y Cefoxitina en *S. aureus*, y la sensibilidad de Ampicilina-Sulbactam, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem en *E. coli* y *K. pneumoniae* en la UCI. **Resultados:** Se encontró una mayor resistencia en *S. aureus* a oxacilina; *E. coli* y *K. pneumoniae* mayormente resistentes a AMP/SULB y sensibles a carbapenémicos; además, se evidenció un aumento de infecciones en el período 2020-2021. **Discusión:** Baja incidencia de cepas SARM y mayor incidencia de BLEE en *K. pneumoniae* que *E. coli*; aumento de infecciones durante el 2020-2021 se relaciona con pandemia por COVID-19. **Conclusión:** Es crucial la identificación de cepas resistentes a antimicrobianos; no se cumplió con la hipótesis, no obstante, la pandemia por COVID-19 aumentó el número de IAAS, pero no así la resistencia bacteriana en la UCI del HRT.

## INTRODUCCIÓN

Las bacterias son organismos unicelulares que pueden participar de la descomposición de microorganismos y también pueden ser utilizadas por el ser humano en su propio beneficio, sin embargo, algunas de ellas son potencialmente patógenas por lo que pueden causar enfermedades, tales como infecciones bacterianas que en la actualidad son un problema de salud pública a nivel mundial en lo que respecta a las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS).

Si bien las IAAS pueden afectar tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios, estas tienen una alta incidencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) dentro de los centros hospitalarios, representando una amenaza tanto para los pacientes como personal intrahospitalario y visitantes a estos centros(1, 2).

Ahora bien, situándonos en la realidad nacional y más específico aún, regional, el Hospital Regional de Talca (HRT), es como su nombre lo dice, es el hospital regional de la Región del Maule y éste recibe en promedio alrededor de 340 muestras anuales, correspondiente a cultivos bacterianos de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) provenientes de pacientes de la UCI.

El hecho de que un/una paciente internado en la Unidad de Cuidados Intensivos presente una infección bacteriana, generan un riesgo aún mayor para éstos. Es por esto, que se debe realizar un cultivo para la identificación de la bacteria que está presente y luego, es crucial realizar un antibiograma para la elección de la terapia más adecuada e identificar los posibles perfiles de resistencia que eventualmente podrían presentar.

*Staphylococcus aureus* por su parte, es una bacteria Gram positivo donde una de las principales amenazas de resistencia es la de tipo SARM (*Staphylococcus aureus* Meticilina resistente). En cuanto a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, son bacterias Gram negativo y destacan, entre otras, por presentar resistencia de tipo BLEE (Betalactamasas de espectro extendido).

Cabe destacar, que es crucial la identificación de los posibles perfiles de resistencia a antimicrobiano tanto para temas estadísticos de la población y del hospital, como para el historial médico de cada paciente, pues este/esta está expuesto/a a una recidiva con el mismo o un nuevo perfil de resistencia.

La pandemia mundial causada por el virus SARS-CoV-2, perteneciente a la familia de los coronavirus, también ha causado un impacto en la resistencia antimicrobiana debido al uso de antibióticos en reemplazo de la ausencia de un tratamiento antiviral específico(3) durante los años 2019-2022.

## MARCO TEÓRICO

“La Microbiología es el estudio de la interacción de los microorganismos con los seres vivos(4)”. Las bacterias, por su parte, son microorganismos unicelulares del tamaño de unos micrómetros que se reproducen por fisión binaria, donde algunas de ellas son saprófitas y otras el hombre las usa en su propio beneficio para la producción de sustancias como yogurt o antibióticos(5, 6).

Sin embargo, también hay un grupo de ellas que son potencialmente patógenas, pues causan enfermedades(5). “Se encuentran en todos los ambientes y son transportadas por agua, aire, insectos, plantas, animales y personas”(6).

Las infecciones bacterianas representan hoy en día una enfermedad clínica común que puede afectar una amplia variedad de órganos y tejidos(7); actualmente las infecciones intrahospitalarias, nosocomiales o también llamadas Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) representan un problema de salud pública a nivel mundial y entre sus causas más comunes están las infecciones bacterianas y multirresistentes a fármacos.(1, 8)

### 1. INFECCIONES BACTERIANAS

Existen bacterias capaces de causar enfermedades en los seres humanos, plantas y/o animales, las que se clasifican como patogénicas o toxinogénicas (productoras de toxinas)(5, 6). Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, y éstas pueden transmitirse de manera directa o indirectamente, con transferencia vertical u horizontal(9).

De acuerdo con lo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el listado de las 10 principales amenazas a la salud en 2019, seis de ellas están relacionadas directamente con enfermedades infecciosas, por lo que se hacen necesarios los especialistas en enfermedades infecciosas(10).

Dentro de este listado, una las principales amenazas es la resistencia antimicrobiana, dificultándose así el tratamiento de enfermedades infecciosas comunes y con tratamiento farmacológico ya definido luego de años de estudios(11).

## **2. INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS)**

La Organización Mundial de Salud (OMS) a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), define la infección nosocomial como “aquella infección que no estaba presente ni incubándose en el momento en que el paciente asiste al centro de salud para el cuidado específico”(2).

Es decir, las IAAS afectan tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios y en instituciones de atención sanitaria abierta como cerrada, pudiendo comenzar los síntomas de la infección tanto dentro del centro asistencial como cuando ya está de alta, debido a que ésta la adquirió dentro del centro de salud(1, 2).

Las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud “son un indicador de la calidad en prestación y gestión en salud”(8) y representan una amenaza para los pacientes, personal intrahospitalario y visitantes a estos centros, además de generar grandes gastos económicos

dentro del sistema y aumentar la mortalidad y los días de hospitalización. Por tanto, las estrategias de prevención deben ser una prioridad para las instituciones(2, 8, 12).

Estudios indican que no existe un sistema de atención médica en el mundo libre de IAAS; pero se hace mayor énfasis en los países en desarrollo, donde el riesgo de contraer una infección nosocomial es mayor. Cabe destacar dentro de este mismo punto que, si bien la mayoría de las infecciones nosocomiales son prevenibles, se estima que entre un 5 y 8% no lo son, debido a factores como el estado de salud e inmunitario de cada paciente(1, 2, 8, 12).

Según cifras de la Organización Panamericana de la Salud, 1 de cada 20 pacientes que ingresan a un centro médico como hospitalizado, adquirirá una infección nosocomial, superando incluso en algunos países los decesos anuales por patógenos multirresistentes, a los causados por VIH/SIDA, influenza y accidentes de tráfico juntos(2).

Las causas más comunes de infecciones nosocomiales incluyen infecciones fúngicas, virales, bacterianas y multirresistentes, sin embargo, uno de los factores más importantes dentro de la mortalidad con causa por IAAS es la creciente prevalencia de organismos resistentes a múltiples fármacos, donde destaca la ineficiencia de los antibacterianos para tratar enfermedades infecciosas comunes(1).

Según datos estadísticos, en el año 2019 1,3 millones de personas murieron a causa de infecciones multirresistentes y se estimó que casi 5 millones de muertes estuvieron relacionadas a la misma causa(13). Dentro de esto mismo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* están dentro de los seis principales patógenos causantes de muertes asociadas a resistencia bacteriana(13).

## **1.1. *Staphylococcus aureus* E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD**

*Staphylococcus aureus* al microscopio se observa como cocáceas Gram positivo con distribución en racimos. Es un patógeno comensal y alrededor de un 30% de las personas son portadores nasales y se presenta de manera frecuente en la clínica; por tanto, se transmite tanto en entornos sanitarios como comunitarios(14, 15). Debido a su alta incidencia, rápidamente se transformó en una de las principales causas de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud(14).

A nivel mundial, las infecciones por *Staphylococcus aureus* es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad por un agente infeccioso, además de ser responsable de un aumento en la duración de la estancia hospitalaria y los costes sanitarios(16, 17).

Este patógeno es responsable de causar cuadros de endocarditis, bacteriemia, osteomielitis, infecciones a la piel y tejidos blandos, además de neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio; si bien, las infecciones a la piel como furúnculos, abscesos e infecciones por herida no ponen en riesgo la vida del/la paciente, pueden acompañarse de la morbilidad y fuertes dolores(14, 17).

Según un estudio realizado por el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY entre los años 1997 y 2016, en 45 países, en más de 200 centros de salud, respecto a las infecciones del torrente sanguíneo se determinó que el patógeno más común en general fue *Staphylococcus aureus*, con la presencia en un 20,7% del total de las muestras, siendo el patógeno más aislado entre 1997 a 2004(18).

Se estima que anualmente mueren 20.000 personas en Estados Unidos por bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y que a su vez, esta causa es responsable de un mayor número de muertes que las causadas por el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), tuberculosis y hepatitis viral juntas(17).

En Chile, de acuerdo a la vigilancia del laboratorio del Instituto de Salud Pública (ISP), en marzo de 2019 se aprobó el Reglamento de Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia, donde *S. aureus* de la comunidad está dentro del listado de muestra/cepa que se deben notificar y enviar al ISP en caso de que un médico atiende a un paciente con una infección por este agente(19).

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son principalmente complicadas debido a la usual resistencia a los antibióticos presente en aislados de este microorganismo, donde el más importante clínicamente es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), en el cual las características antes mencionadas se acrecientan versus las cepas sensibles a meticilina(17).

En la década de 1880 se aisló por primera vez *S. aureus* en el líquido purulento de un absceso en la pierna, donde la penicilina era el tratamiento de elección, no obstante, en la década de 1940 aparecieron las primeras resistencias a este antibiótico, mediada por el gen blaZ de la  $\beta$ -lactamasa(14).

Luego, alrededor de 1960 se crearon las primeras penicilinas semisintéticas antiestafilocócicas. Sin embargo, luego de 1 año del uso clínico de meticilina se informó la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, la cual está mediada por el gen mecA, que codifica la proteína de unión a penicilina 2a conocida como PBP2a(14), “una

enzima responsable del entrecruzamiento de los peptidoglucanos en la pared celular bacteriana”(14).

Si bien la incidencia de SARM asociada a IAAS ha disminuido en algunos países más desarrollados como Estados Unidos, China y Europa debido al aumento de las medidas de higiene y vigilancia, en otros países poco desarrollados como África sigue aumentando, y aún representa una importante amenaza clínica, con una morbilidad y mortalidad persistentemente alta a nivel mundial(14, 17).

A pesar de lo mencionado en el párrafo anterior, según lo informado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en 2017 como se muestra en la figura 1, se registraron 10.600 muertes por SARM, en tanto en 2018 la mortalidad causada por esta causa fue la más alta para cualquier patógeno resistente a antibióticos en EEUU(14).



**Figura 1. Epidemiología *Staphylococcus aureus* meticilina resistente.** Según datos de la CDC respecto a *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, se estima que en 2017 hubo 323.700 casos estimados en pacientes hospitalizados, 10.600 muertes debido a esta causa y se le atribuye un gasto de US\$1.7 mil millones con exposición reciente a la atención médica. Adaptado de: (CDC. 2019)(20).

Resumiendo, cualquier persona puede desarrollar una infección estafilocócica, sin embargo, hay ciertos grupos que corren mayor riesgo como lo son los/las pacientes que poseen alguna patología crónica de base como cáncer, diabetes, enfermedades pulmonares y/o vasculares, eccema y personas que se inyectan drogas(15).

A la hora de adquirir una infección nosocomial, es mayor la posibilidad de que la infección por estafilococos sea más grave, pues muchos de los pacientes que se encuentran internados tienen un sistema inmunitario más debilitado, destacando, los pacientes de la UCI, los que se sometieron a ciertos tipos de cirugías y pacientes con dispositivos médicos insertados en sus cuerpos, poseen aun mayor riesgo de adquirir una IAAS por *Staphylococcus aureus*(15).

## **1.2. *Escherichia coli* E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD**

*Escherichia coli* pertenece a la familia de los Enterobacterales y es una bacteria que es parte de la microbiota intestinal normal en los seres humanos y animales, presente en la capa mucosa del ciego y el colon. Este bacilo Gram negativo, es considerada una especie muy versátil debido a su capacidad de sobrevivir en diferentes hábitats ecológicos(21).

Es considerado el patógeno más común que causa infecciones asociadas a la atención en salud, representando un 15,4% de las infecciones nosocomial en general, presente principalmente en infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones gastrointestinales e infecciones del torrente sanguíneo(22, 23).

En cuanto a las ITU, *Escherichia coli* es el patógeno más aislado en este tipo de infección. Se estima que al menos un 50% de las mujeres desarrollará una infección del tracto urinario en su vida, y 1 de cada 3 mujeres desarrollará una infección urinaria antes de los 24 años, que requerirá tratamiento con antibacterianos.(24).

La infección del tracto urinario es la infección bacteriana más frecuente observada en consultas ambulatorias, sin embargo, su importancia no solo radica en las infecciones de tipo comunitario, sino que las ITU además representan un 40% de las infecciones nosocomiales, asociadas comúnmente a sondas urinarias(24).

En el ser humano, la comunidad de microbiota más importante se encuentra en el tracto gastrointestinal, donde *Escherichia coli* simboliza la especie aeróbica más abundante, siendo un patógeno comensal que interactúa positivamente(25).

*E. coli* relacionada a infecciones gastrointestinales se asocia principalmente a infecciones comunitarias, donde la simbiosis con este comensal se puede perder por diferentes factores y *E. coli* puede pasar a actuar como un patógeno oportunista, siendo responsable de diarrea severa como causa de su enterotoxina(25).

Otro tipo de infección que tiene como principal agente infeccioso *E. coli* -mencionado en párrafos anteriores- son las infecciones del torrente sanguíneo, donde es el bacilo Gram negativo más prevalente, según el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, es la causa que sigue a *S. aureus* entre los años 1997 y 2016 (20,5 y 20,7, respectivamente), pero *E. coli* fue el más común después del 2005(18, 26).

Por consiguiente, *E. coli* fue el patógeno aislado con mayor frecuencia, donde la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por *Escherichia coli* se acrecentó en un 76% entre 2011 y 2015 en Reino Unido y en China fue el aislamiento más frecuente también de este tipo de infección, representando alrededor de un 22% del total de aislamientos(26).

En otro orden de ideas, los antimicrobianos betalactámicos se han utilizado históricamente para tratar distintos tipos de infecciones humanas causadas por *E. coli*, no obstante, el uso generalizado de antibióticos conduce a la selección de bacterias resistentes a antimicrobianos(23).

Las  $\beta$ -lactamasas son la principal causa de resistencia de agentes  $\beta$ -lactámicos que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico, donde las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido o BLEE son altamente prevalentes en bacterias Gram negativo, especialmente, en Enterobacterales(23).

Las BLEE “son enzimas producidas por bacilos Gram negativo capaces de hidrolizar las cefalosporinas amplio espectro y los monobactámicos, pero no las cefomicinas ni los carbapenémicos”(27), las cuales derivan de enzimas con menor espectro hidrolítico como lo son las  $\beta$ -lactamasas(27).

Según datos de la CDC respecto a los Enterobacterales productores de BLEE, se estima que en 2017 hubieron 197.400 casos estimados en pacientes hospitalizados, 9.100 muertes debido a esta causa y se le atribuye un gasto de US\$1.2 mil millones con exposición reciente a la atención médica(28).

Ciertas cepas de *Escherichia coli* se han propagado rápidamente por la comunidad (casi la mitad de las infecciones por Enterobacterales productoras de BLEE ocurren en personas

que no han estado expuestas recientemente a la atención de la salud) y entre los entornos de atención médica (5%), las cuales a menudo causan infecciones más graves y se propagan más fácilmente(28).

### **1.3. *Klebsiella pneumoniae* E INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD**

*Klebsiella pneumoniae* es un patógeno oportunista, que está presente en la superficie de la mucosa de los animales o en el medio ambiente. Es una bacteria Gram negativo, que en los seres humanos causa una variedad de enfermedades infecciosas como neumonía, infecciones del tracto urinario (ITU), bacteriemia, y abscesos hepáticos, con una elevada presencia en Unidad de Cuidados Intensivos(29, 30).

En los seres humanos, *K. pneumoniae* se concentra en el tracto gastrointestinal y en la nasofaringe, a través de donde pueden ingresar a circulación sanguínea u otros tejidos y así causar una infección(29).

Antes de la aparición de los antibióticos, esta bacteria era un patógeno vital en neumonía adquirida en la comunidad, principalmente en pacientes inmunosuprimidos o con patología de base, sin embargo, con la aparición de los antimicrobianos, *K. pneumoniae* se convirtió en una de las principales causas de IAAS y un factor de riesgo de infecciones adquiridas en la comunidad grave(29).

La neumonía nosocomial es una de las Infecciones Asociadas a Atención en Salud más común, con una mortalidad en pacientes conectados y no conectados a ventiladores

mecánicos, donde los patógenos Gram negativo como causales frecuentes incluyen a *K. pneumoniae* debido al creciente número de cepas multirresistentes que conducen a un aumento en la mortalidad si el tratamiento es ineficaz(31).

Dentro de la importancia que tiene *K. pneumoniae* en las infecciones nosocomiales, destacan también las infecciones urinarias, que con frecuencia se asocian con la resistencia a los antimicrobianos con mayor prioridad de importancia crítica, pues según lo descrito en un informe reciente de la OMS, *K. pneumoniae* se encuentra dentro de uno de los grupos de prioridad mundial de bacterias resistentes a los antibióticos(32).

Cabe destacar además, que *K. pneumoniae* cobra también relevancia en las infecciones adquiridas en la comunidad, donde la mayoría causan infección del tracto urinario o neumonía(33).

La bacteriemia por su parte, es una infección donde están presentes los microorganismos patógenos en el torrente sanguíneo, lo que da como resultado una respuesta inmunitaria inflamatoria hiperactiva y que finalmente conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorgánica. Esta enfermedad es una de las causas más común de enfermedades nosocomiales causadas por *K. pneumoniae*(34).

En cuanto al absceso hepático, esta es una infección supurante de la enfermedad del parénquima hepático que se ha convertido en una enfermedad potencialmente mortal en todo el mundo, donde *Klebsiella pneumoniae* se ha encontrado como un patógeno causal predominante, debido a hipervirulencia de nuevas cepas adquiridas en la comunidad(35, 36).

*K. pneumoniae* y las cepas que se encuentran en la UCI, frecuentemente desarrollan  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, lo que trae consigo como consecuencia que presenten un alto perfil de resistencias a antibióticos de uso hospitalario, como lo son los betalactámicos(27, 30).

Los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* son una causa común de infecciones en pacientes de la UCI, donde la resistencia a antimicrobianos comúnmente utilizados para tratarlas es mayor en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos que pacientes que no están en UCI(37).

### **3. ANTIBACTERIANOS**

Las sustancias antimicrobianas, por su parte, son aquellas que tienen la capacidad de retrasar, impedir o destruir la multiplicación de otros microorganismos(38). Pueden ser producidas por microorganismos como bacterias, o sintetizadas químicamente; los que interfieren en el crecimiento de bacterias se denominan antibióticos(38).

Los quimioterápicos son compuestos sintéticos o modificados químicamente que matan o inhiben el crecimiento bacteriano, mientras que los antibióticos son compuestos de bajo peso molecular que realizan la misma acción, pero que son producidos por microorganismos(39).

El Sufametoxazol/Trimetropim es un quimioterápico de la familia de los Sulfonamidas de acción bacteriostático. Actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos(39).

La Oxacilina y la Ampicilina son  $\beta$ -lactámicos de la familia de las Penicilinas, que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, de acción bactericida y de amplio espectro de acción. La primera es anti-estafilocócica, mientras que la segunda es una Amino Penicilina(39).

Sulbactam es un antibacteriano inhibidor de betalactamasas y que se asocia a un  $\beta$ -lactámico como Ampicilina con la finalidad de poder atacar cepas bacterianas productoras de betalactamasas(39).

La Ceftriaxona, Ceftazidima y Cefoxitima son  $\beta$ -lactámicos de la familia de las Cefalosporinas de tercera y segunda generación, respectivamente. Inhiben la síntesis de la pared bacteriana, son de acción bactericida y de amplio espectro de acción(39).

Meropenem e Imipenem, por su parte, son  $\beta$ -lactámicos de la familia de los Carbapenems, por tanto, también inhiben la síntesis de la pared bacteriana, de acción bactericida y son de amplio espectro de acción. Deben ser seleccionados como la última alternativa terapéutica, debido a que tienen acción sobre bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (BLEEs)(39).

## **2.1. ANTIBIOGRAMA**

Un antibiograma se realiza en el laboratorio con la finalidad de evaluar la respuesta de una bacteria a uno o más antimicrobianos para poder visualizar y realizar una primera aproximación a la eficacia clínica de éstos frente a un/una paciente que esté cursando una infección bacteriana que le está causando complicaciones de salud(4).

Para evaluar la eficacia clínica del o los antimicrobianos estudiados se debe realizar una interpretación del antibiograma y categorizarlo clínicamente según su efectividad frente a la bacteria presente, en susceptible/sensible (S), susceptible según dosis (SDD), intermedio (I), resistente (R) o no susceptible (NS), según los puntos de corte establecidos por comités internacionales como EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), entre otros. Siendo el último mencionado el recomendado por el Ministerio de Salud para utilizar en Chile(4).

Existen varias técnicas para realizar un antibiograma: métodos de dilución, E-Test, método de difusión en disco y sistemas automatizados(39), siendo los dos últimos mencionados los más utilizados actualmente en la clínica.

#### **4. RESISTENCIA BACTERIANA**

La resistencia a los antimicrobianos según la Organización Mundial de la Salud (2020) surge cuando las bacterias, virus, hongos y parásitos dejan de responder a los medicamentos, provocando así que los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos no sirvan como tratamiento para este tipo de infecciones, pues se vuelven ineficaces(40). Con ello, aumenta el riesgo de propagación y la gravedad de enfermedades causadas por este tipo de patógenos, a tal punto, que ha sido declarado por la OMS que la farmacorresistencia a patógenos es una de las diez principales amenazas de la salud pública que enfrenta la humanidad(40).

La resistencia a los antimicrobianos ha alcanzado niveles alarmantes, y los principales patógenos bacterianos han ido evolucionando rápidamente hacia fenotipos de resistencia a

fármacos(41). En los últimos 20 años ha crecido a tal punto que ha sido reconocida como una de las amenazas más urgentes que enfrenta la salud y el desarrollo económico mundial(42).

En esto radica la importancia de reconocer las causas del aumento exponencial que ha existido respecto a este tema, donde se encuentran, el exceso de prescripción de antibióticos, la automedicación, la interrupción en los tratamientos antimicrobianos, el uso excesivo de antibióticos en cría de ganado y pescado, el control inadecuado de las infecciones intrahospitalarias, la falta de higiene y saneamiento deficiente, y la falta de desarrollo de nuevos antibióticos(40, 43).

En cuanto al exceso en la prescripción de antibióticos, se estima que alrededor de un 50% de los antimicrobianos recetados son innecesarios o no se recetan de manera adecuada(43), lo que va de la mano con la automedicación por parte de muchos pacientes, quienes utilizan este tipo de medicamentos para infecciones comunes como diarreas, gripe, otitis u otros(43).

Por otra parte, se adiciona la interrupción en los tratamientos con antimicrobianos, debido a que los pacientes desertan del uso de este tipo de medicamentos antes de lo indicado por el profesional de la salud a cargo(43). Se genera así, un excesivo e innecesario uso de antibióticos, siendo preciso que las autoridades regulen a través de políticas públicas este tipo de actos.

Otra causa que genera un alto impacto, es el uso excesivo de antibióticos en la agricultura y la acuicultura, específicamente lo que refiere a la cría de animales sanos destinados a la producción de comida, con la finalidad de prevenir enfermedades en éstos y además promover su crecimiento(40, 44, 45).

En la actualidad, se sabe que el paso de genes de resistencia a los antimicrobianos y bacterias resistentes de la cría de animales acuáticos a terrestres y al medio ambiente y viceversa, puede tener efectos perjudiciales tanto en la salud humana como animal y en los ecosistemas(44, 45).

Los centros de atención de salud son un nicho importante de patógenos farmacorresistentes, es por eso que es tan importante mantener las medidas de prevención y control de enfermedades e infecciones, sin embargo, debido a las medidas deficientes en esta área es que también es una de las causantes del aumento de esta problemática(40).

Sin una respuesta adecuada a este dilema, se espera que la carga y la mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas, y especialmente a las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, aumente significativamente en el futuro cercano(41).

A pesar de la época en la que estamos, aún quedan personas con falta de acceso a agua limpia, higiene y saneamiento, o bien, animales, fomentando de esta manera la propagación de microbios que pueden ser resistentes a los tratamientos con antibióticos(40).

Así mismo, “la línea de desarrollo clínico de nuevos antimicrobianos está agotada”(40), pues durante el 2019 solo seis de 32 antibióticos que se encontraban en fase de desarrollo clínico según la lista de la OMS, se clasificaron como innovadores. Generándose así, una limitación de antibióticos incluso en países desarrollados, pues existe una creciente falta de acceso a antimicrobianos de calidad; provocando un quiebre en los respectivos sistemas de salud(40).

Sin las herramientas eficaces para prevenir y tratar adecuadamente las infecciones farmacorresistentes, será cada vez más complicado llevar a cabo procedimientos médico como intervenciones quirúrgicas, haciéndose necesario que los pacientes tengan acceso a medicamentos de calidad, conforme a las recomendaciones y directrices terapéuticas normalizadas(40, 46).

En adición a lo anterior, se suma que estudios recientes evidencian un aumento en la incidencia de organismos resistentes a múltiples fármacos desde el inicio de la actual pandemia por el Coronavirus 2019 (COVID-19) hasta la fecha actual(47).

#### **4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

Una bacteria puede producir resistencia dentro de un hospital o centro médico asistencial a uno o más antibacterianos a la vez a través de presión selectiva debido a hacinamiento de pacientes, lo que causa una fácil circulación de patógenos; por condiciones de higiene deficientes y un amplio uso de antimicrobianos y desinfectantes(39). Teniendo como consecuencia una sinergia entre estas acciones, que aumenta aún más la posibilidad y riesgo de producir bacterias resistentes(39).

Existen mecanismos de resistencia fisiológica, por presión selectiva, adquirida e intrínseca(39).

Mecanismos de resistencia bacteriana de tipo fisiológica, se da por la formación de biofilms, que impide la acción de los antimicrobianos sobre las colonias bacterianas debido

a que éste “proporciona estabilidad y protección a la población bacteriana junto con una oportunidad para una variedad de interacciones bacterianas”(48).

Los de presión selectiva se dan cuando existen bacterias sensibles y resistentes al antibacteriano utilizado para tratar la infección bacteriana, donde las últimas mencionadas por consecuencia sobreviven al tratamiento y continúan multiplicándose(39).

En tanto a la resistencia intrínseca, ésta es la resistencia natural o endógena (no variable) de cada bacteria, la que varía tanto para bacterias Gram negativo como para bacterias Gram positivo(39, 49).

#### **4.2. RESISTENCIA BACTERIANA Y COVID-19**

El 31 de diciembre del 2019 autoridades chinas reportaron casos de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan. Luego, el 7 de enero del 2020 estas mismas, identificaron el 2019-nCoV: un nuevo tipo de coronavirus. Tres días más tarde, la Organización Mundial de la Salud (OMS) entrega recomendaciones respecto a la detección, confirmación y gestión de posibles casos de COVID-19(50).

La pandemia por COVID-19 es considerada como una de las principales amenazas para la salud humana en el Siglo XXI y hasta el 23 de noviembre del 2021 se registraban 257 millones de casos en el mundo y más de 15,17 millones de muertes en el mundo por esta misma causa(51).

Esta pandemia fue causada por un virus ARN esférico envuelto de la familia de los Coronaviridae(51). Los coronavirus (CoV) son responsables de infecciones respiratorias e intersticiales, donde la gravedad varía desde síntomas similares a los de un resfriado común hasta causar una insuficiencia respiratoria grave(51).

El COVID-19, por su parte, corresponde al Coronavirus 2019 que causa el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2, conocido mundialmente como SARS-CoV-2. Los síntomas de esta enfermedad varían desde una dificultad respiratoria leve y autolimitada, hasta una neumonía grave que conduce a una insuficiencia orgánica múltiple y con ello conlleva a la muerte(51).

De acuerdo con cifras reportadas por Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (MINSAL), hasta el 4 de junio del 2022 Chile alcanzaba un total de 3.739.796 personas diagnosticadas con COVID-19, como se muestra en la figura 2, con un total de 3.645.796 recuperados y 57.955 reportados como fallecidos por esta causa(52), con el mayor peak de muertes en junio de 2020, como se observa en la figura 3.

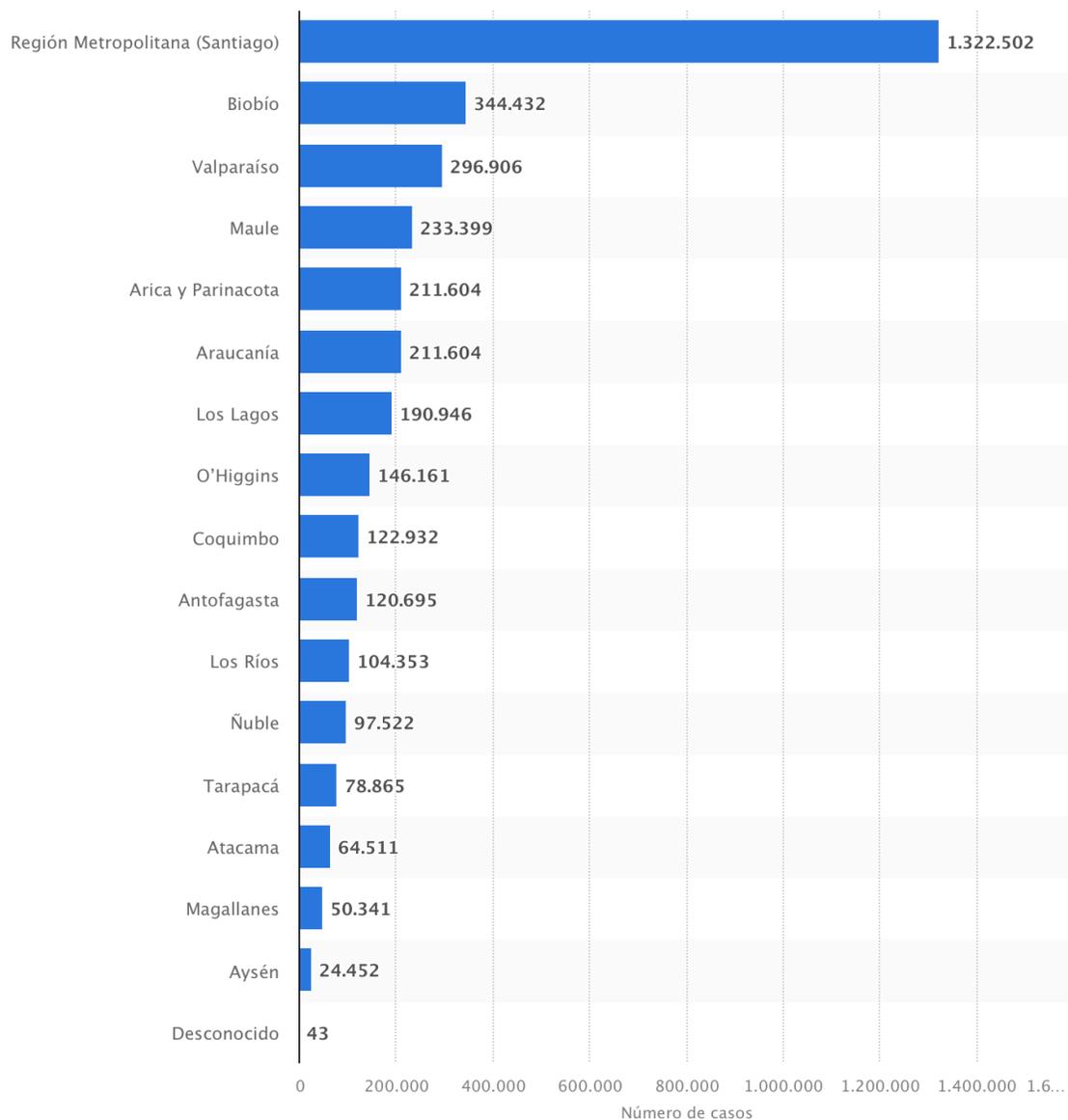
En tanto a lo que respecta a la Región del Maule, entre marzo del 2020 y marzo del 2022, fue la cuarta región con mayor número de casos confirmados por COVID-19 a nivel nacional, como se observa en la figura 4(53).



**Figura 2. Nuevos casos diarios confirmadas de COVID-19 por millón de personas en Chile.** Promedio móvil de 7 días de casos confirmados de COVID-19 en Chile entre marzo del 2020 y junio 2022. Tomado de: (Our World in Data. 2022)(54).



**Figura 3. Nuevas muertes diarias confirmadas por COVID-19 por millón de personas en Chile.** Promedio móvil de 7 días de muertes atribuidas como causadas por COVID-19 en Chile entre marzo del 2020 y junio 2022. Tomado de: (Our World in Data. 2022)(55).



**Figura 4. Número de casos confirmados de coronavirus (COVID-19) en Chile, por región.** Casos confirmados de COVID-19 en Chile entre marzo del 2020 y marzo del 2022, por región, donde se observa que la Región del Maule es la cuarta región con mayor número de casos confirmados. Tomado de: (Statista. 2022)(53).

Los diferentes países y Estados desarrollaron e implementaron diversas medidas de prevención y control de infecciones, como el uso de mascarillas, distanciamiento social, confinamiento social, la práctica de una buena y constante higienización de manos, además de la identificación activa de casos positivos acompañado de cuarentena para estos y sus contactos estrechos(47).

Estas medidas de manejo en respuesta a la pandemia vivida a nivel mundial por COVID-19, trajo consigo beneficios adicionales como la disminución de otras infecciones como enfermedades respiratorias infecciosas, influenza estacional, enfermedad neumocócica invasiva y tuberculosis, comparando el mismo período en años anteriores(47).

Sin embargo, durante la pandemia ha habido un uso excesivo de agentes antimicrobianos, a lo que se atribuye como una de las posibles causas en el aumento de la incidencia de resistencia a los antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19(42, 47, 56, 57).

De acuerdo a lo expuesto en un estudio reciente, se observa una brecha importante entre la incidencia de co-infecciones y secundarias en pacientes con COVID-19 (3,5% y 14,5%, respectivamente) y la proporción de pacientes con COVID-19 que estuvieron expuestos a antimicrobianos (86,4% entre los pacientes críticos)(42).

En respuesta a lo anterior, esto se respalda en que los antibióticos empíricos de amplio espectro se incluyeron como parte de la terapia recomendada para todos los enfermos críticos con COVID-19 ingresados en la UCI en la fase temprana de la pandemia, mientras se esperaban los resultados de estudios al respecto(42).

Esto a su vez se basa en que desde el punto de vista clínico, la neumonía bacteriana y la infección por SARS-CoV-2 muestran síntomas y signos similares y, en ocasiones, una apariencia radiológica superpuesta, lo que dificulta determinar qué paciente debe o no recibir antibióticos(58).

Cabe señalar que si bien en la mayoría de los casos los pacientes con evidencia de prescripción de antimicrobianos provienen de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), no se descarta también un aumento en la prescripción de antimicrobianos a pacientes con COVID-19 hospitalizados en salas generales(42, 57).

Por otro lado, la creciente preocupación por la pandemia de COVID-19 ha desatendido la vigilancia de la amenaza para la salud que significa la aparición de cepas bacterianas multirresistentes a antimicrobianos, desviando recursos, personal y atención del diagnóstico y manejo de los antimicrobianos(56).

## **HIPÓTESIS**

El uso poco controlado de antibacterianos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Talca ha incrementado la resistencia a antibacterianos de algunas bacterias de importancia clínica, la cual se ha visto incrementada producto de la pandemia por Covid-19 (período 2017-2021).

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución en la susceptibilidad a antimicrobianos de cepas Gram positivo (*Staphylococcus aureus*) y Gram negativo (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Talca durante el período 2017-2021.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el cambio en el perfil de resistencia de los antibióticos Sufametoxazol/Trimetropim, Oxacilina y Cefoxitina de la bacteria *Staphylococcus aureus* en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Talca durante el período 2017-2021.
2. Determinar el cambio en el perfil de resistencia a los antibióticos Ampicilina-Sulbactam, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem de las bacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Talca durante el período 2017-2021.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. BASE DE DATOS

Se trabajó en base a 4 bases de datos de los años 2017, 2018, 2019 y 2020-2021 entregadas por la Unidad de Microbiología del Hospital Regional de Talca en planillas de Microsoft Excel. Existían diferentes formatos entre las bases entregadas en lo que respecta al año 2017, 2018 y 2019, y la base de datos del 2020-2021, sin embargo, se trabajaron de igual manera, a partir de las cuales se fueron filtrando datos de acuerdo a los intereses y objetivos de la investigación, trabajando siempre con Microsoft Excel.

### 2. ORGANIZACIÓN DATOS UTILIZADOS

Los datos que se utilizaron fueron:

- Localización: UCI y UCI pediátrica (juntos).
- Columna “microorganismos”: *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* (cada uno por separado).
- Hoja *S. aureus*: Se eliminaron las columnas de los antibióticos no correspondientes a Sulfametoxazol-Trimetropim, Oxacilina y Cefoxitina. Para luego ser ordenadas según aparición de resistencias, en el mismo orden antes señalado.
- Hoja *E. coli*: Se eliminaron las columnas de los antibióticos no correspondientes a Ampicilina-Sulbactam, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem. Para luego ser ordenadas según aparición de resistencias, en el mismo orden antes señalado.

- Hoja *K. pneumoniae*: Se eliminaron las columnas de los antibióticos no correspondientes a Ampicilina-Sulbactam, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem. Para luego ser ordenadas según aparición de resistencias, en el mismo orden antes señalado.

### 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

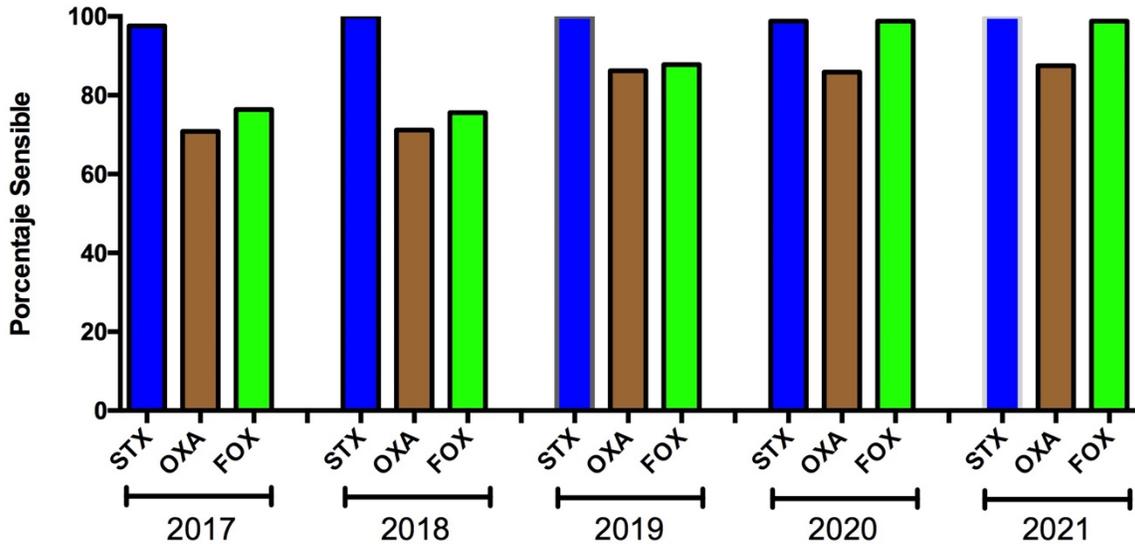
Se creó un único documento en una nueva planilla de Microsoft Excel con los antibiogramas ordenados por aparición de resistencia, según el orden antes establecido, por cada año en estudio, con 3 hojas diferentes, donde cada una representaba el antibiograma de cada bacteria: *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae*, a partir de los cuales se realizó una estadística descriptiva a través de gráficos de barras y de dispersión en donde se representaron las distintas variables estudiadas.

## RESULTADOS

### 1. *Staphylococcus aureus*

Mediante el análisis de los antibiogramas obtenidos a partir de una base de datos del Hospital Regional de Talca, de infecciones por *Staphylococcus aureus* en la Unidad de Cuidados Intensivos durante los años 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021 en este mismo establecimiento de salud, se obtuvo como resultados que durante todos los años sobre un 97% de las cepas fue sensible a Sulfametoxazol/Trimetropim (STX); sobre un 70% fue sensible a Oxacilina (OXA) durante los años 2017 y 2018, mientras que en el período 2019-2021 se alcanzó sobre un 85% de sensibilidad a este antimicrobiano. En cuanto a Cefoxitina (FOX), en los años 2017 y 2018 la sensibilidad a este antimicrobiano alcanzó alrededor de un 76%, para luego en 2019 tener un 87,7% de sensibilidad y finalmente durante los años 2020 y 2021 *S. aureus* alcanzó un 98,8% de sensibilidad a FOX. Estos resultados están representados en la figura 5.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa una tendencia de cada año estudiado de mayor porcentaje de sensibilidad de *S. aureus* a STX, seguido de FOX y con una mayor resistencia a OXA. Estos resultados están representados en la figura 5.



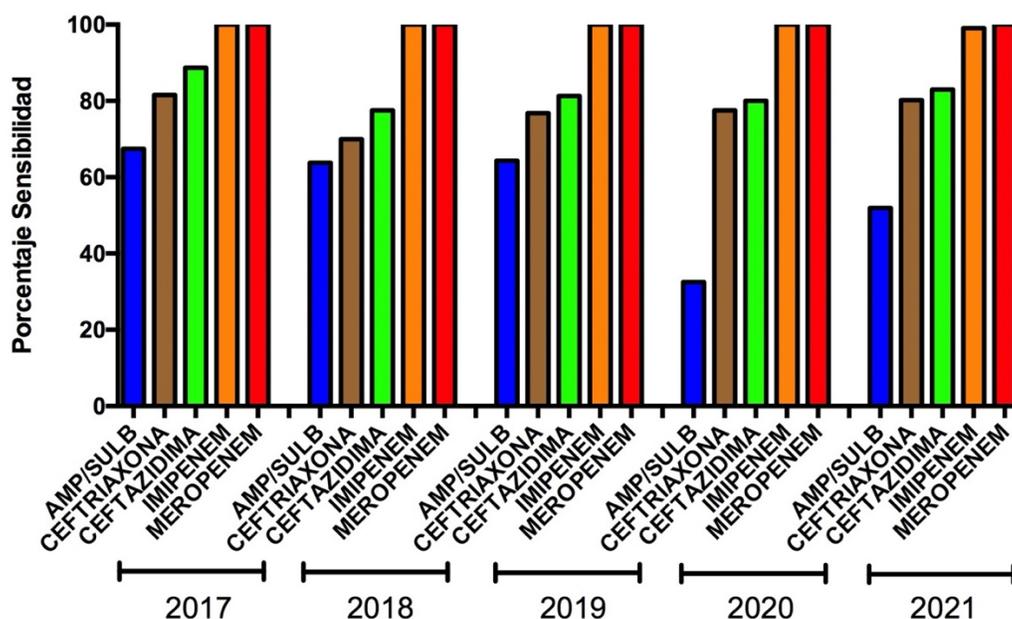
**Figura 5. Porcentaje de sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a STX, OXA y FOX en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021.** Porcentaje de sensibilidad de *S. aureus* a antibacterianos Sulfametoxazol/Trimetropim (STX), Oxacilina (OXA) y Cefoxitina (FOX) durante los años 2017 a 2021 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Talca.

## 2. *Escherichia coli*

Mediante el análisis de los antibiogramas obtenidos a partir de una base de datos del Hospital Regional de Talca, de infecciones por *Escherichia coli* en la Unidad de Cuidados Intensivos durante los años 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021 en este mismo establecimiento de salud, se obtuvo como resultados que durante los años 2017-2019 la sensibilidad a Ampicilina/Sulbactam superó el 63%, sin embargo, durante el 2020 ésta disminuyó a un 32,5%, para luego en el 2021 volver a aumentar a un 51,9%. En cuanto a Ceftriaxona, durante el período 2018-2021 hubo una tendencia de aumento de sensibilidad variando entre un 70% y 80%. La sensibilidad a Cefotaxima tuvo oscilaciones de sensibilidad entre un 77% y 88% durante todo el período estudiado. Los antibiogramas estudiados de *E. coli* durante el período

2017-2021 presentan en su mayoría un 100% de sensibilidad a Imipenem y Meropenem, a excepción de Imipenem durante el 2021 que presentó un 99,1% de sensibilidad. Estos resultados están representados en la figura 6.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa una tendencia de aumento de sensibilidad durante cada año, de los antimicrobianos de acuerdo al orden de estudio establecido de estos mismos previamente, es decir, cada año se observa que *E. coli* presenta una mayor resistencia a AMP/SULB y una mayor sensibilidad a Meropenem (100% sensible todos los años). Estos resultados están representados en la figura 6.



**Figura 6.** Porcentaje de sensibilidad de *Escherichia coli* a AMP/SULB, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021. Porcentaje de sensibilidad de *E. coli* a antibacterianos Ampicilina/Sulbactam (AMP/SULB), Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem durante los años 2017 a 2021 en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Talca.

### 3. *Klebsiella pneumoniae*

Mediante el análisis de los antibiogramas obtenidos a partir de una base de datos del Hospital Regional de Talca, de infecciones por *Escherichia coli* en la Unidad de Cuidados Intensivos durante los años 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021 en este mismo establecimiento de salud, se obtuvo como resultados que durante los años 2017-2019 la sensibilidad a Ampicilina/Sulbactam tuvo oscilaciones de sensibilidad entre un 21% y 31%. En cuanto a Ceftriaxona, durante el período 2017-2019 hubo una tendencia de disminución de sensibilidad variando entre un 37,5% y 28%, para luego durante los años 2020 y 2021 aumentar la sensibilidad a un 42,6% y 50%, respectivamente. La sensibilidad a Ceftazidima durante el período 2017-2019 hubo una tendencia de disminución de sensibilidad variando entre un 42,5% y 32,6%, para luego durante los años 2020 y 2021 aumentar la sensibilidad a un 46,3% y 51,8%, respectivamente. Los antibiogramas estudiados de *E. coli* durante el período 2017-2021 presentan una sensibilidad mayor al 90% a Imipenem y Meropenem. Estos resultados están representados en la figura 7.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa una tendencia de aumento de sensibilidad durante cada año, de los antimicrobianos de acuerdo al orden de estudio establecido de estos mismos previamente, es decir, cada año se observa que *E. coli* presenta una mayor resistencia a AMP/SULB y una mayor sensibilidad a Imipenem y Meropenem. Estos resultados están representados en la figura 7.

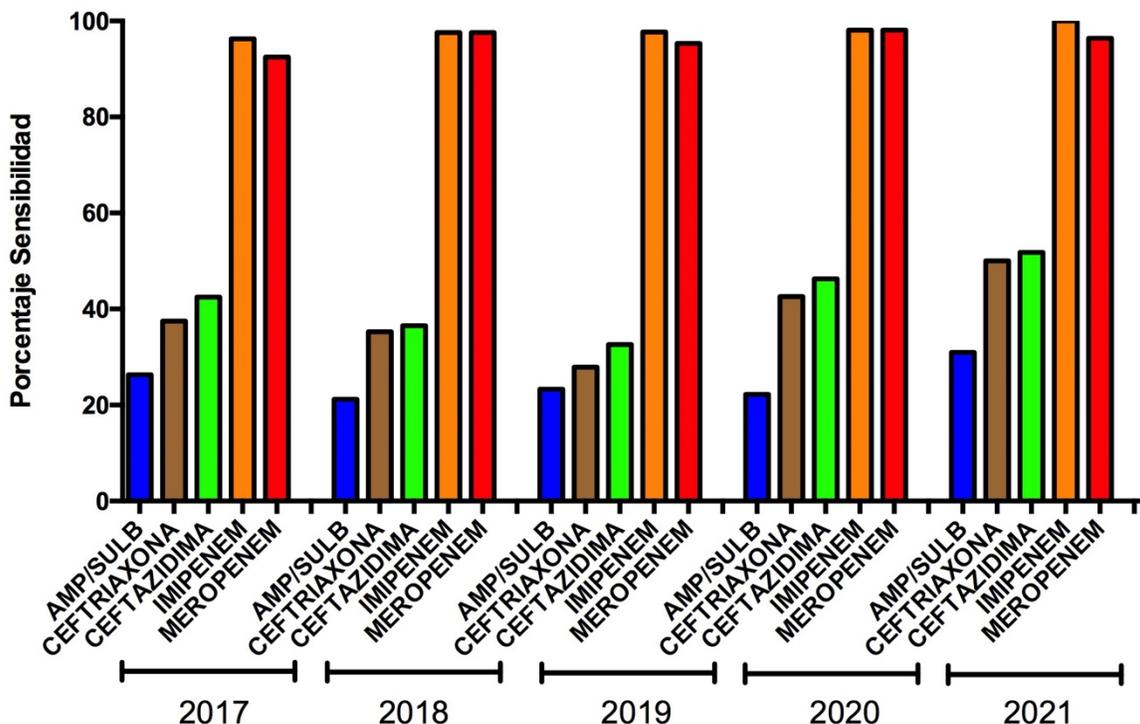
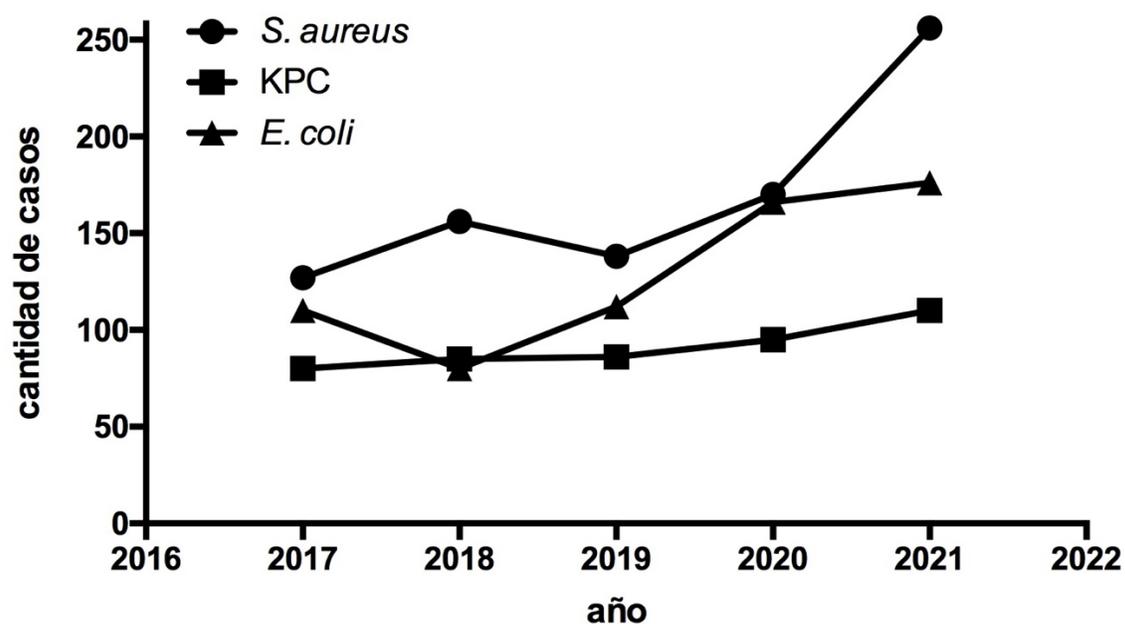


Figura 7. Porcentaje de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a AMP/SULB, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021. Porcentaje de sensibilidad de *K. pneumoniae* a antibacterianos Ampicilina/Sulbactam (AMP/SULB), Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem durante los años 2017 a 2021 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Talca.

#### 4. SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* Y *Klebsiella pneumoniae*

Al analizar el número de casos totales de *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* provenientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Talca (HRT) a las que se les realizó un antibiograma durante el período 2017-2021 se observa una tendencia de aumento de número de casos durante los años 2020-2021 en todas las bacterias, siendo la

más prevalente *S. aureus* durante todo el período analizado (2017-2021), seguida de *E. coli* y con menor prevalencia se observó *K. pneumoniae*. Estos resultados están representados en la figura 8.



**Figura 8.** Número de casos de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en la UCI del Hospital Regional de Talca período 2017-2021. Número de casos reportados de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*KPC*) en la en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional de Talca período 2017-2021.

## DISCUSIÓN

### 1. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* presenta resistencia intrínseca a Aztreonam, Lipopéptidos, Ácido Nalidíxico y Ceftazidima, por tanto, estos son antimicrobianos que no se deben utilizar a la hora de tamizaje de susceptibilidad antimicrobiana ni para tratar infecciones por este microorganismo(59).

La aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) recobra importancia a nivel mundial debido al alto número de pacientes hospitalizados que afecta, la alta cantidad de muertes y el alto gasto que genera la atención médica de este tipo de infecciones(20).

Según lo dispuesto por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) en la M100, Oxacilina y Cefoxitin están en el grupo A (es decir, prioritario) de los agentes antimicrobianos que debemos probar para *Staphylococcus spp*(59).

En cuanto a *S. aureus* resistente a meticilina/oxacilina, la primera cepa resistente surge en 1961 y con el pasar de los años se urgencia terapéutica debido a que es considerada como un nivel de amenaza grave por la CDC, debido a todo lo que implica la aparición de esta resistencia como lo son la alta incidencia en IAAS, el elevado número de muertes y los altos costos que representan el tratarlas(20, 59).

Aunque los antibiogramas analizados de *S. aureus* de la UCI del HRT señalan que *S. aureus* presenta una mayor resistencia a Oxacilina y por tanto, corresponden a posibles cepas

de SARM, la sensibilidad que tuvo a este antimicrobiano fue mayor a un 60% durante todo el período analizado, observándose incluso un aumento de sensibilidad a Oxacilina durante los años 2019, 2020 y 2021.

Lo anterior se justifica en que las infecciones por SARM se ven disminuidas mediante intervenciones eficaces de control de infecciones, como lo son la detección activa de SARM, el seguimientos de las infecciones por SARM, el uso de elementos de protección personal (EPP, como guantes y delantal) para las personas con SARM y el aumento de la higiene de manos(20).

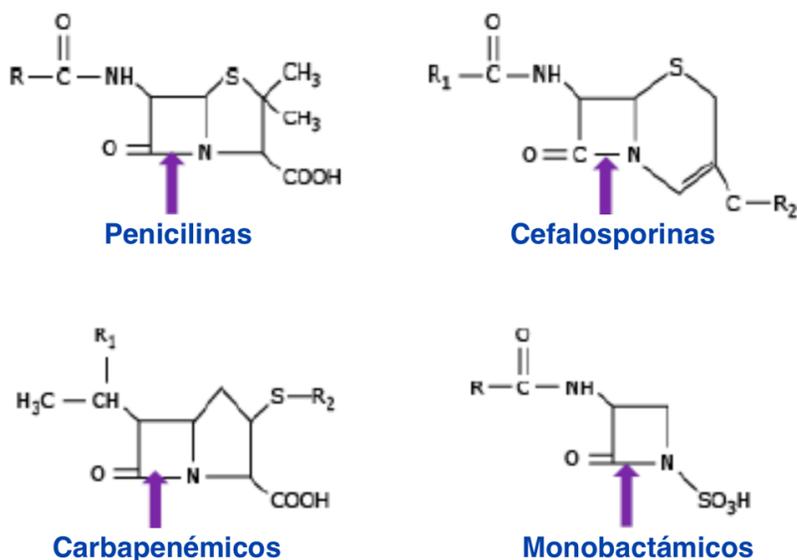
Esto se condice también con lo obtenido en los resultados, donde si bien durante los años 2019 y 2021 aumentaron significativamente los casos de infección por *S. aureus* en la UCI del Hospital Regional de Talca, la sensibilidad a Oxacilina también aumentó durante estos años, lo que coincide que debido a la pandemia por COVID-19 se comenzaron a implementar medidas de prevención que incluían el uso de EPP e higiene extremas con la finalidad de evitar el contagio de COVID-19.

## **2. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae***

Tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* son bacilos Gram negativo que pertenecen a la familia de los Enterobacterales y se caracterizan por ser agentes comunes de Infecciones Asociadas a Atención en Salud (IAAS)(60). Dentro de la clínica estas bacterias pueden ser aisladas desde infecciones leves como ITU (donde *E. coli* y *K. pneumoniae* son las bacterias clínicamente más importantes), hasta infecciones más graves como bacteriemias(61).

Si bien los Enterobacteriales en general son habitantes normales del tracto gastrointestinal, los pacientes que se colonizan con cepas resistentes de este tipo de bacterias, suelen hacerlo por períodos prolongados y se convierten en reservorios de estos microorganismos(61).

Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana, se encuentra los enzimas de betalactamasas, que en su mayoría están presentes en Gram negativos(61). Estas enzimas actúan hidrolizando el enlace amida del anillo betalactámico presente en los antimicrobianos betalactámicos(61, 62).



**Figura 9. Estructura de penicilinas y medicamentos  $\beta$ -lactámicos relacionados.** Lugar de acción de antimicrobianos betalactámicos, donde R representa el grupo de cadena lateral. Adaptada de: (Cifuentes. 2021)(61).

Dentro de los fenotipos de resistencia adquirida de *E. coli* y *K. pneumoniae* el más común es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales son capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, pero no los carbapenémicos(63).

Las enterobacterias resistentes a múltiples fármacos son causas importantes de infecciones potencialmente mortales en entornos hospitalarios y comunitarios, específicamente lo respecta al aumento de Enterobacterales productoras de BLEE, que ha generado una alerta sanitaria en todo el mundo(64).

Continuando con la idea, *E. coli* y *K. pneumoniae* se asocian con frecuencia a una alta morbilidad y mortalidad, notificándose con el pasar de los años cada vez más infecciones nosocomiales donde el microorganismo causante es *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido(64, 65).

La mayoría de los pacientes que se están internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de los distintos centros médicos, se encuentran en condiciones críticas y con un alto riesgo de desarrollar enfermedades como lo son la adquisición de infecciones por *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE(64).

En Chile, actualmente la prevalencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas es de un 16%, mientras que la de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas fluctúa entre un 48 y 55%(66).

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad de *Escherichia coli* a Ampicilina/Sulbactam (AMP/SULB), Ceftriaxona, Cefotaxidima, Imipenem y Meropenem en la UCI del Hospital Regional de Talca, más del 60% de las cepas estudiadas durante el período 2017-2019 fueron sensibles a todos los antimicrobianos, lo que significa que la mayoría de las cepas estudiadas no presentaban resistencia de tipo BLEE. En cuanto a los años 2020 y 2021, se pudo observar una mayor resistencia a AMP/SULB mientras los demás antimicrobianos continuaron con la misma tendencia de años anteriores.

**Tabla 1. Antibiograma de fenotipo de resistencia BLEE en *Escherichia coli*.**

Abreviaturas: BLEE, betalactamasa de espectro extendido; AMP, Ampicilina; AMC, Amoxicilina/Ác. Clavulánico; C1G, Cefalosporinas de 1ª generación; C2G, Cefalosporinas de 2ª generación; C3G, Cefalosporinas de 3ª generación; C4G, Cefalosporinas de 4ª generación; AZT, Aztreonam; FOX, Cefoxitina; CARB, Carbapenems; R, Resistente; I, Intermedio; S, Sensible. Tabla tomada y adaptada de: (Cifuentes. 2021)(62).

| Fenotipo de resistencia | AMP | AMC   | C1G | C2G | C3G | C4G | AZT | FOX | CARB |
|-------------------------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| BLEE                    | R   | S/I/R | R   | R   | R/S | R/S | R   | S   | S    |

Durante todo el período estudiado se observó una tendencia de menor sensibilidad a AMP/SULB, seguido de ceftriaxona y luego ceftazidima, y cepas de *E. coli* en promedio 100% sensibles a los carbapenémicos imipenem y meropenem, al igual como lo describe la tabla 1, respecto al antibiograma fenotipo de resistencia BLEE en *E. coli*.

Ampicilina/Sulbactam está compuesto por dos tipos de antimicrobianos: un  $\beta$ -lactámico perteneciente a la familia de las penicilinas y un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, respectivamente(62). Ante la presencia de cepas BLEE este antimicrobiano puede aparecer como sensible, intermedio o resistente, sin embargo, si se confirma la presencia de BLEE-positivo a través de una prueba específica de BLEE se debe informar AMP/SULB como resistentes, independiente de los halos o concentración mínima inhibitoria (CIM) obtenidos(62).

Al igual como ocurre con AMP/SULB, todas las penicilinas, cefalosporinas, monobactam, ceftriaxona/sulbactam y AMC se deben informar como resistentes ante la

conformación de *E. coli* BLEE-positiva. En cambio, si da BLEE-negativa, se debe informar antibiograma según punto de corte actualizado de CLSI(62).

Entre los factores de riesgo para la adquisición de Enterobacterales productoras de BLEE, se ha identificado como un factor de riesgo independiente para la colonización o infección por este tipo de microorganismos, la exposición a cefalosporinas de amplio espectro y combinaciones de  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas(65).

Al realizar el análisis de los resultados obtenidos de sensibilidad de *K. pneumoniae* a AMP/SULB, Ceftriaxona, Ceftazidima, Imipenem y Meropenem se observa una clara tendencia de baja sensibilidad a los tres primeros mencionados y alta sensibilidad a los carbapenémicos, lo que es indicativo de una mayor presencia de cepas productoras de BLEE respecto a lo que ocurrió con *E. coli*.

Lo anterior se condice con lo explicado en párrafos anteriores, donde se menciona que las cepas productoras de BLEE son resistentes a antimicrobianos combinados de  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas como lo es Ampicilina/Sulbactam, hidrolizan cefalosporinas como lo son Ceftriaxona y Ceftazidima, pero no antimicrobianos carbapenémicos como Imipenem y Meropenem.

Si bien existe una tendencia clara de mayor sensibilidad a carbapenémicos, alrededor de un 10% de la cepas estudiadas no lo son. Esto se debe a que aunque las betalactamasas de espectro extendido no hidrolizan carbapenémicos, existen otros tipos de betalactamasas como las carbapenemasas que sí los hidrolizan, y en Chile KPC es la más común y está presente mayoritariamente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*(67).

Tanto para *Escherichia coli* como para *Klebsiella pneumoniae* y Enterobacterales en general, es crucial continuar con la búsqueda e informe de cepas bacteriana con betalactamasas de espectro extendido, siguiendo los criterios en función de la información científica disponible y los dispuesto por la CLSI (que es lo que recomienda en nuestro país el MINSAL), debido al riesgo que estas bacterias representan para la salud a nivel mundial(62).

### **3. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PANDEMIA POR COVID-19**

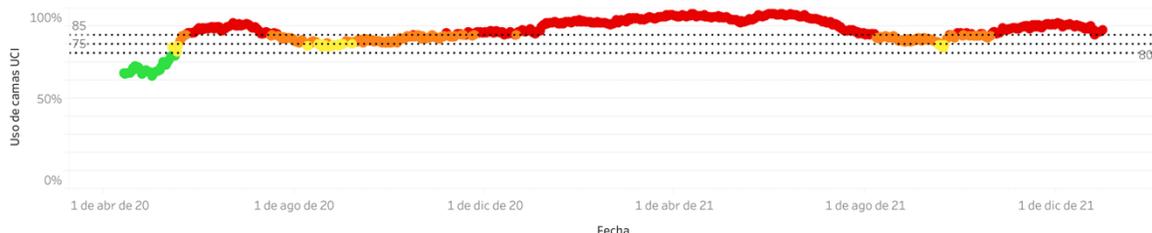
El uso indiscriminado de antimicrobianos durante la pandemia por COVID-19 ha contribuido a un aumento de la incidencia de resistencia a antimicrobianos a nivel mundial durante los años 2020-2022 (período post pandemia)(42, 47, 56, 57).

Esto se debió al uso de antimicrobianos empíricos de amplio espectro en enfermos críticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 al inicio de la pandemia, debido a las similitudes de síntomas y signos entre neumonía bacteriana y SARS-CoV-2(42).

Sin embargo, esta tendencia no se visualizó en los datos analizados de sensibilidad antimicrobiana durante los años previos y posteriores a la pandemia (2017-2021) de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Regional de Talca, donde las tendencias de sensibilidad de los antimicrobianos estudiados para cada microorganismo se mantuvieron durante todo el período.

Lo que sí se pudo observar, fue un claro aumento del número de muestras analizadas en el período post pandemia de la UCI, lo que se respalda en que durante ese período la

capacidad de camas UCI se debió aumentar a nivel nacional debido a las complicaciones que enfrentadas por un alto porcentaje de pacientes con SARS-CoV-2 y con ellos aumentó también el uso de estas mismas (figura 10 y 11)(68).



**Figura 10. Uso de camas UCI a nivel nacional.** Este indicador mide el porcentaje de uso de camas UCI a nivel nacional en Chile desde el 1 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021. Los valores altos sugieren una mayor carga de la pandemia por COVID-19 en Chile. Tomado de: (iCOVID CHILE. 2022)(68)



**Figura 11. Uso COVID-19 de camas UCI a nivel nacional.** Este indicador mide el porcentaje de camas UCI a nivel nacional desde el 1 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021 de pacientes con COVID-19 positivo en Chile. Tomado de: (iCOVID CHILE. 2022)(68)

## CONCLUSIÓN

La aparición de cepas SARM en la UCI del HRT representa un promedio menor al 30% durante los 5 últimos años. Además, cabe destacar lo positivo que trajo consigo la pandemia por COVID-19 en el control de cepas SARM, pues las medidas de prevención como el uso de EPP y la higiene constante de manos pueden estar implicados en disminución de estos microorganismos resistentes.

Aunque todavía hay varios tratamientos disponibles, SARM se ha vuelto resistente a muchos antibióticos de primera línea(20) y en este caso Sulfametoxazol/Trimetropim podría ser una alternativa terapéutica para cepas SARM debido a la alta sensibilidad que se observó que presentaba a *S. aureus*.

Respecto a la aparición de cepas BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae*, se ve que hay una mayor prevalencia en *K. pneumoniae*, la que a su vez estaría asociada a infecciones nosocomiales más complicadas, debido a la posible falla terapéutica. Sin embargo, tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* presentan aun una alta sensibilidad a carbapenémicos, por lo que siguen siendo una alternativa terapéutica con altas probabilidades de éxito en el tratamiento de cepas BLEE.

En general, es crucial la identificación de cepas resistentes a antimicrobianos, seguir las recomendaciones del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (MINSAL) y los puntos de cortes actualizados de la CLSI, además de trabajar activamente en acciones que permitan disminuir la resistencia a los antibacterianos debido al riesgo para salud pública a nivel mundial que estos representan.

Si bien no se cumplió con la hipótesis de que la sensibilidad a los antimicrobianos había disminuido como consecuencia de su uso indiscriminado durante la primera parte de la pandemia por COVID-19 en la UCI del HRT, esto se debe observar como algo positivo debido al riesgo y las consecuencias que trae consigo la aparición de cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos dentro del sistema de salud.

Se pudo observar que sí aumentó el número de infecciones intrahospitalarias en UCI del HRT como consecuencia de la misma, lo que va de la mano con un aumento de tamizaje y con ello un mayor control en la aparición de IAAS causadas en este caso por infecciones bacterianas causadas por *S. aureus*, *E. coli* o *K. pneumoniae*, que son los patógenos más común como agente causal de IAAS de la UCI del HRT.

## REFERENCIAS

1. Liu JY, Dickter JK. Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(4):637-52.
2. Acosta-Gnass S. Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
3. El impacto de la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana: OPS; 2021 [Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-impacto-covid-19-resistencia-antimicrobiana>].
4. Cifuentes S. Lectura e interpretación del Manual M100: CARBA; 2022.
5. Educación en inocuidad de alimentos: Glosario de términos: OPS; [Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10433:educacion-inocuidad-alimentos-glosario-terminos-inocuidad-de-alimentos&Itemid=41278](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10433:educacion-inocuidad-alimentos-glosario-terminos-inocuidad-de-alimentos&Itemid=41278)]=es.
6. Peligros biológicos OPS; [Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10838:2015-peligros-biologicos&Itemid=41432](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10838:2015-peligros-biologicos&Itemid=41432)]=es.
7. Xiao Y, Cai W. Autophagy and Bacterial Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:413-23.
8. Álvarez CA, Cortés JA, Gómez CH, Fernández JA, Sossa MP, Beltrán F, et al. Guías de práctica clínica para la prevención de infecciones intrahospitalarias asociadas al uso de dispositivos médicos. *Revista Infectio.* 2010:292-308.
9. Enfermedades infecciosas: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: [https://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/)].
10. López C. La OMS sitúa a las enfermedades infecciosas en su punto de mira: *Gaceta Médica*; 2019 [Available from: <https://gacetamedica.com/politica/la-oms-situa-a-las-enfermedades-infecciosas-en-su-punto-de-mira-hd1894810/>].
11. Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019: OPS; 2019 [Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135)]=es.

12. OPS. Curso básico de prevención y control de infecciones multirresistentes en el hospital Organización Panamericana de la Salud: Campus Virtual de Salud Pública; [Available from: <https://www.campusvirtualesp.org/es/curso/curso-basico-de-prevencion-y-control-de-infecciones-multirresistentes-en-el-hospital-2021>].
13. Collaborators AR. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
14. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-18.
15. CDC. General Information about *Staphylococcus aureus*: Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/staph.html>].
16. Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):107-33.
17. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of. *Virulence*. 2021;12(1):547-69.
18. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7).
19. ISP. Vigilancia de Laboratorio Chile: Instituto de Salud Pública; 2020 [Available from: <https://www.ispch.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/>].
20. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/mrsa-508.pdf>].
21. Leimbach A, Hacker J, Dobrindt U. *E. coli* as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;358:3-32.
22. Schmeer S, Khoury J, Adir Y, Stein N, Shaked Mishan P, Ken-Dror S, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with *Escherichia coli* in airway samples. *Clin Respir J*. 2020;14(3):205-13.
23. Sadeghi M, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Mojtahedi A. Prevalence of ESBL and AmpC genes in. *New Microbes New Infect*. 2022;45:100947.

24. de Toro-Peinado I, Concepción Mediavilla-Gradolph M, Tormo-Palop N, Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33 Suppl 2:34-9.
25. Dubreuil JD. The whole Shebang: the gastrointestinal tract, *Escherichia coli* enterotoxins and secretion. *Curr Issues Mol Biol*. 2012;14(2):71-82.
26. Xiao S, Tang C, Zeng Q, Xue Y, Chen Q, Chen E, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:803837.
27. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A, (GEIH) GdEdIH. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):503-10.
28. CDC. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing enterobacteriaceae: Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/esbl-508.pdf>].
29. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17).
30. Arnaiz García AM, Sotelo García M, Varela César C. Intravesical colistin as treatment of complicated urinary infection due to *Klebsiella pneumoniae* BLEE OXA-48. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):563-4.
31. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):213-25.
32. Marques C, Menezes J, Belas A, Aboim C, Cavaco-Silva P, Trigueiro G, et al. *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):594-602.
33. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(11):881-7.

34. Chen X, Qin S, Zhao X, Zhou S. l-Proline protects mice challenged by *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(2):213-20.
35. Molton JS, Chan M, Kalimuddin S, Oon J, Young BE, Low JG, et al. Oral vs Intravenous Antibiotics for Patients With *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A Randomized, Controlled Noninferiority Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):952-9.
36. Zhang S, Zhang X, Wu Q, Zheng X, Dong G, Fang R, et al. Clinical, microbiological, and molecular epidemiological characteristics of. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:166.
37. Kim YA, Park YS, Kim B, Seo YH, Lee K. Prevalence and Risk Factors for Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing. *Ann Lab Med*. 2020;40(2):164-8.
38. OPS. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS 2020-2022. Washington, D.C.: OPS; 2019.
39. Lincopan N. Antibacterianos e Antibiograma. Interpretación del antibiograma 2021: CARBA; 2021.
40. Resistencia a los antimicrobianos: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>].
41. Docquier JD, Mangani S. An update on  $\beta$ -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resist Updat*. 2018;36:13-29.
42. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, et al. Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses*. 2021;13(11).
43. Semana Mundial de Concientización sobre los Antibióticos 2015: Manéjalos con Cuidado: OPS; 2015 [Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11375:world-antibiotic-awareness-week-antibiotics-with-care&Itemid=41608](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11375:world-antibiotic-awareness-week-antibiotics-with-care&Itemid=41608)]=es.
44. Santos L, Ramos F. Antimicrobial resistance in aquaculture: Current knowledge and alternatives to tackle the problem. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2):135-43.
45. Tyrrell C, Burgess CM, Brennan FP, Walsh F. Antibiotic resistance in grass and soil. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(1):477-86.

46. Farmacorresistencia, uso de los antimicrobianos: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://www.who.int/drugresistance/use/es/>].
47. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324.
48. Conwell M, Dooley JSG, Naughton PJ. Enterococcal biofilm-A nidus for antibiotic resistance transfer? *J Appl Microbiol*. 2022;132(5):3444-60.
49. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:107.
50. Ministerio de Salud GdC. COVID-19 EN CHILE, PANDEMIA 2020-2022. MINSAL, editor: MINSAL; 2022.
51. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat*. 2021;59:100794.
52. Chile Gd. Paso a paso, Cifras Oficiales COVID-19: Gob.cl; 2022 [Available from: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>].
53. Statista. Chile: regiones más afectadas por el coronavirus 2022: Statista.com; 2022 [Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1105320/numero-casos-coronavirus-chile-region/>].
54. Data OWi. Daily new confirmed COVID-19 cases per million people Our World in Data; [Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?yScale=log&facet=none&uniformYAxis=0&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~CHL>].
55. Data OWi. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people: Our World in Data; 2022 [Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?yScale=log&facet=none&uniformYAxis=0&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~CHL>].

56. Choudhury S, Medina-Lara A, Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.* 2022;100(5):295-A.
57. Serapide F, Quirino A, Scaglione V, Morrone HL, Longhini F, Bruni A, et al. Is the Pendulum of Antimicrobial Drug Resistance Swinging Back after COVID-19? *Microorganisms.* 2022;10(5).
58. Chibabhai V, Duse AG, Perovic O, Richards GA. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes? *S Afr Med J.* 2020;110(7):572-3.
59. Cifuentes S. Interpretación del antibiograma Staphylococcus. Curso Interpretación del antibiograma 2021: CARBA; 2021.
60. Belmar C, Cerda E, Garrido J, Martínez M, Orellana D, Rivera MJ. Resistencia en Enterobacterales: *Microbiología Clínica II*; 2021.
61. Cifuentes S. Interpretación del antibiograma en Enterobacterales "Betalactámicos": CARBA; 2021.
62. Cifuentes S. Diseño de antibiograma y susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos. Curso Agentes Patógenos Urinarios: CARBA; 2021.
63. Wardoyo EH, Suardana IW, Yasa IWPS, Sukrama IDM. Antibiotics susceptibility of. *Iran J Microbiol.* 2021;13(2):156-60.
64. Assawatheptawee K, Kiddee A, Na-Udom A, Wangteeraprasert A, Treebupachatsakul P, Niumsup PR. Acquisition of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in intensive care units in Thailand. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):401-5.
65. Le Terrier C, Vinetti M, Bonjean P, Richard R, Jarrige B, Pons B, et al. Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an endemic region: a before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit. *Crit Care.* 2021;25(1):261.
66. Villegas MV. Enterobacterales productores de BLEE. Curso Latinoamericano de interpretación del antibiograma: Programa de educación médica continua Bioméreaux 2021; 2021.
67. ISP. Vigilancia de carbapenemasas en bacterias que pueden producir Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), Chile 2014-2017. In: Chil IdSPdGd, editor. 2018.

68. CHILE i. Capacidad Hospitalaria: iCOVID CHILE; 2022 [Available from: <https://www.icovidchile.cl/capacidad-hospitalaria>].