

Prevalencia de bacterias multidrogoresistentes en un hospital público ubicado en la sierra del Perú

Prevalence of multidrug-resistant bacteria in a public hospital located in the highlands of Peru

Frank Quispe-Pari ^{1,2,a}, César Kong-Paravicino ^{2,b}, María Eguiluz ^{1,c}, Jorge Hurtado-Alegre ^{3,d}, Joshi Acosta ^{1,e}

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Centro del Perú. Huancayo, Perú.

² Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé. Huancayo, Perú.

³ Facultad de medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Perú.

^a Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5882-3339>

^b Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4900-493X>

^c Doctora en genética y biología molecular. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-6176>

^d Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5771-910X>

^e Médica microbióloga, doctora en microbiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5745-3383>

An Fac med. 2023;84(2):177-185. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24951>.

Correspondencia:

Joshi Acosta

joshiab19@gmail.com

Recibido: 16 de marzo 2023

Aprobado: 6 de junio 2023

Publicación en línea: 30 de junio 2023

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés económicos o no económicos.

Fuente de financiamiento: Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional del Centro del Perú de acuerdo con la Resolución N°0432-R-2021.

Contribuciones de los autores: FQP participó en la concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y obtención del financiamiento. CKP participó en la concepción y diseño del estudio, recolección y obtención de datos, análisis e interpretación de datos. ME participó en el análisis e interpretación de datos. JHA participó en el análisis e interpretación de datos. JA participó en la concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Citar como: Quispe-Pari F, Kong-Paravicino C, Eguiluz M, Hurtado-Alegre J, Acosta J. Prevalencia de bacterias multidrogoresistentes en un hospital público ubicado en la sierra del Perú. An Fac med. 2023; 84(2):177-185. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24951>.

Resumen

Introducción. La resistencia antibiótica es una de las mayores amenazas para la salud global. Una de las estrategias para su control, es la vigilancia microbiológica. **Objetivo.** Describir la variación de la prevalencia de cepas multidrogoresistentes (MDR) de las bacterias más frecuentemente aisladas en muestras clínicas de pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de una ciudad de altura en el Perú, y determinar los factores asociados a su aislamiento. Además, evaluar la prevalencia de otros fenotipos de resistencia. **Métodos.** Se realizó un estudio observacional transversal a partir de una cohorte histórica de aislamientos entre los años 2012 y 2019. **Resultados.** La prevalencia general de cepas MDR fue 74,1%, observándose una tendencia a la disminución de la prevalencia anual de cepas de MDR en cinco de las nueve bacterias analizadas. Los factores asociados a cepas MDR se correspondían con los descritos previamente: sexo masculino, edad mayor a 75 años y hospitalización en servicios de cuidados intensivos. Además, se observó un incremento en la prevalencia de otros fenotipos de resistencia. **Conclusión.** Se encontró una alta prevalencia de cepas MDR en todas las bacterias evaluadas, asociadas a factores previamente descritos.

Palabras claves: Resistencia a Múltiples Medicamentos; Resistencia a Medicamentos; Bacterias; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Antibiotic resistance is one of the greatest threats to global health. One of the strategies for its control is microbiological surveillance. **Objective.** To describe the variation of the prevalence of multidrug-resistant strains (MDR) of the most frequently isolated bacteria in clinical samples of patients treated at a tertiary care hospital in a high-altitude city in Perú and the factors associated with its isolation. Also, to assess the prevalence of other resistance phenotypes. **Results.** The general prevalence of MDR strains was 74,1%, observing a downward trend in the annual prevalence of MDR strains in five of the nine bacteria included. The factors associated with MDR strains corresponded to those previously described: male sex, age over 75 years, and hospitalization in intensive care services. In addition, an increase in the annual prevalence of other resistance mechanisms was evidenced. **Conclusions.** A high prevalence of MDR strains was found in all the bacteria evaluated, associated with previously described factors.

Keywords: Multiple Drug Resistance, Drug Resistance, Bacterial, Perú (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha manifestado que la resistencia antibiótica es una de las mayores amenazas para la salud global, la seguridad alimentaria y el desarrollo ⁽¹⁾. La resistencia antibiótica genera un incremento de los costos médicos asociados al cuidado de la salud ^(2,3), la morbilidad ^(3,4) y las estancias hospitalarias ⁽⁴⁾.

A nivel mundial, se ha evidenciado el incremento de gérmenes multidrogoresistentes (MDR) en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), todos con potencial de causar brotes hospitalarios e incluso diseminación internacional ^(2,5,6). En Latinoamérica, se han descrito altas tasas de cepas MDR en las UCI, asociados a gérmenes productores de carbapenemasas que son endémicos en algunos países ⁽⁷⁻⁹⁾ y descritos también en Perú ⁽¹⁰⁾.

En el Perú, en Lima, se ha reportado alta prevalencia de bacterias MDR en urocultivos de pacientes pediátricos y adultos (45,9%) ⁽¹¹⁾, en hemocultivos de neonatos (≈87%) ⁽¹²⁾ y gestantes (70%) ⁽¹³⁾ con sospecha de sepsis, y en niños con bacteriemia (80,6%) ⁽¹⁴⁾. Además, en estudios multicéntricos que incluían ciudades de diferentes regiones del país se ha reportado bacterias MDR en el 50 a 70% de los aislamientos ^(15,16).

Para el control de la resistencia antibiótica se han planteado diferentes estrategias, entre ellas la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, que permite introducir políticas e intervenciones basadas en la evidencia ^(9,17). En este sentido, es importante conocer los patrones de resistencia en diferentes ciudades y hospitales, y su variación a lo largo de los años.

El presente estudio busca describir la variación de la prevalencia de cepas MDR entre los años 2012 y 2019, de las bacterias más frecuentemente aisladas en muestras clínicas de pacientes atendidos en un Hospital de tercer nivel de atención de una ciudad de altura en el Perú, y determinar los factores asociados al aislamiento de cepas MDR. Además, describir

la prevalencia de otros fenotipos de resistencia en el periodo de estudio

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional transversal a partir de una cohorte histórica de aislamientos bacterianos de muestras clínicas de pacientes atendidos entre abril del 2012 y marzo del 2019.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: aislamientos bacterianos de muestras clínicas de pacientes atendidos durante el periodo de estudio con antibiograma realizado mediante un sistema automatizado; el aislamiento debía corresponder a una de las bacterias identificadas con mayor frecuencia y con relevancia clínica: Enterobacterias (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*), bacterias no fermentadoras (BNF) (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*), *S. aureus* y *Enterococcus spp.* (*E. faecium* y *E. faecalis*); y debían contar con un antibiograma con al menos la mitad de los grupos de antibióticos considerados por Magiorakos *et al.* ⁽¹⁸⁾ para la definición de bacterias MDR, extensamente resistente (XDR) y posible XDR (pXDR). Se incluyó solo el primer aislamiento de una misma bacteria aislada en un paciente en un periodo de siete días, salvo que tuviera un patrón de susceptibilidad diferente. Se excluyeron los aislamientos de pacientes atendidos en forma ambulatoria; y las muestras de heces e hisopados rectales.

Además de las variables microbiológicas y características de la muestra, se incluyeron variables demográficas del paciente y el servicio que solicitó la muestra clínica, pudiendo corresponder a pacientes hospitalizados o atendidos en emergencia. Esta información se encontraba disponible en la base de datos del laboratorio de microbiología del hospital.

Ámbito de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, de tercer nivel de atención, ubicado en la ciudad de Huancayo a 3250 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.) en Perú. El hospital

contaba con 262 camas en el año 2019, y un promedio de 14 090 egresos hospitalarios por año durante el periodo de estudio.

Procedimientos realizados para identificación y antibiograma de bacterias

Durante el periodo de estudio, las muestras clínicas fueron procesadas en el laboratorio de microbiología del hospital, y sembradas en medios de cultivo Agar Sangre y Agar Mac Conkey a 37°C por 24-48 horas. Las cepas fueron identificadas y se les realizó antibiograma en el sistema automatizado VITEK 2 (bioMérieux, Mercuryl'Etoile, Francia) según las instrucciones del fabricante. Se utilizaron los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute), según los puntos de corte recomendados en el año del diagnóstico. Se confirmó la resistencia a carbapenemes con el método fenotípico de discos combinados con inhibidor. Respecto al control de calidad de los procedimientos realizados en el servicio de microbiología, debemos mencionar que si bien son realizados no se rigen a un cronograma anual.

Patrones de resistencia antibiótica

Se consideró los resultados de susceptibilidad intermedia como resistentes. Para la definición de la resistencia bacteriana (MDR, XDR y pXDR) se usaron los criterios descritos por Magiorakos *et al.* ⁽¹⁸⁾ y para el análisis se consideraron las muestras de hemocultivos, urocultivos, líquidos biológicos estériles, secreciones respiratorias y otras secreciones (secreciones no respiratorias no estériles).

En relación con los otros fenotipos de resistencia evaluados, para las Enterobacterias: *K. pneumoniae* y *E. coli* se consideró que presentaban betalactamasas de espectro extendido (BLEE) si presentaban resistencia a cefalosporinas de 1° generación, a Cefuroxima y sensibilidad a Cefoxitina; además de cumplir con al menos dos de los siguientes requisitos: resistencia a Aztreonam, resistencia a Ampicilina (solo para *E. coli*) y sensibili-

dad a Carbapenémicos⁽¹⁹⁾. Del mismo modo se evaluó la resistencia a Carbapenémicos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*; también se evaluó la resistencia a meticilina en *S. aureus* y la resistencia a vancomicina en *Enterococcus spp.* Finalmente, se definió como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) a cualquier cepa resistente a oxacilina.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el programa STATA versión 17.0 y OpenEpi. Se realizó el análisis descriptivo mediante determinación de frecuencias. Se evaluó la asociación entre cada factor estudiado y el desenlace «bacteria MDR» mediante determinación de la razón de prevalencias (RP). Se evaluó significancia mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson. Además, se realizó análisis multivariado mediante regresión de Poisson. Se incluyeron aquellas variables con RP cruda estadísticamente significativa, y que además no estuvieran asociadas entre sí. En todos los análisis, se consideró como categoría de referencia, aquella con menor proporción de cepas MDR. El nivel de significancia fue 0,05.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la red asistencia Junín-EsSalud mediante Carta N°012-CIEI-GRAJ-ESSALUD-2020. La información analizada fue recogida de forma anonimizada con un código para cada paciente.

RESULTADOS

Se identificaron 24 580 antibiogramas, 6 959 cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1), y se observó un menor número de aislamientos en el año 2014 debido a problemas con el sistema informático. La mayoría de las cepas fueron aisladas de pacientes mujeres (61,9%) y de muestras de urocultivo (68,3%). Solo el 7,3% de las muestras correspondieron a hemocultivos.

Las Enterobacterias fueron el grupo aislado con mayor frecuencia en todos los grupos etarios y según tipo de muestra se aisló una mayor prevalencia de BNF

en muestras de secreciones respiratorias (Tabla 1).

Se identificaron 5162 (74,2%) cepas MDR, evidenciándose una tendencia a la disminución de la prevalencia anual de cepas MDR, sin embargo, no se identificó una variación estadísticamente significativa respecto al año 2012 (Tabla 2).

Para la mayoría de las bacterias evaluadas la prevalencia anual de cepas MDR fue mayor a 70%. En el caso de *A. baumannii* más del 90% de las cepas evaluadas en los últimos tres años fueron MDR (sin considerar los años 2014 ni 2019). Se identificó una tendencia a la disminución en la prevalencia anual de cepas MDR en *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa* (no se consideró el año 2019), sin embargo, en el caso de las dos últimas bacterias, se observó un cambio en esta tendencia en los últimos dos años estudiados (Tabla 3).

En la tabla 2 se presentan la razón de proporción RP y RP ajustada para posibles factores asociados al aislamiento de cepas MDR. En el análisis multivariado, los pacientes de sexo masculino tuvieron una probabilidad 5% mayor de tener cepas MDR, por otro lado, los pacientes mayores de 75 años en relación con los menores de 1 año tuvieron 37% mayor probabilidad de tener cepas MDR, mientras que, en los servicios de medicina especializada, UCIN y UCI se observó una probabilidad significativamente mayor de cepas MDR con relación al servicio de pediatría. Las muestras clínicas de secreciones respiratorias, no respiratorias y urocultivos, tenían 10%, 14% y 10% mayor probabilidad, respectivamente, de presentar cepas MDR comparadas con los líquidos biológicos.

Se identificó 37 (0,5%) cepas XDR y 107 (1,5%) pXDR de 6 771 muestras evaluadas. Las cepas XDR correspondían a *A. bauman-*

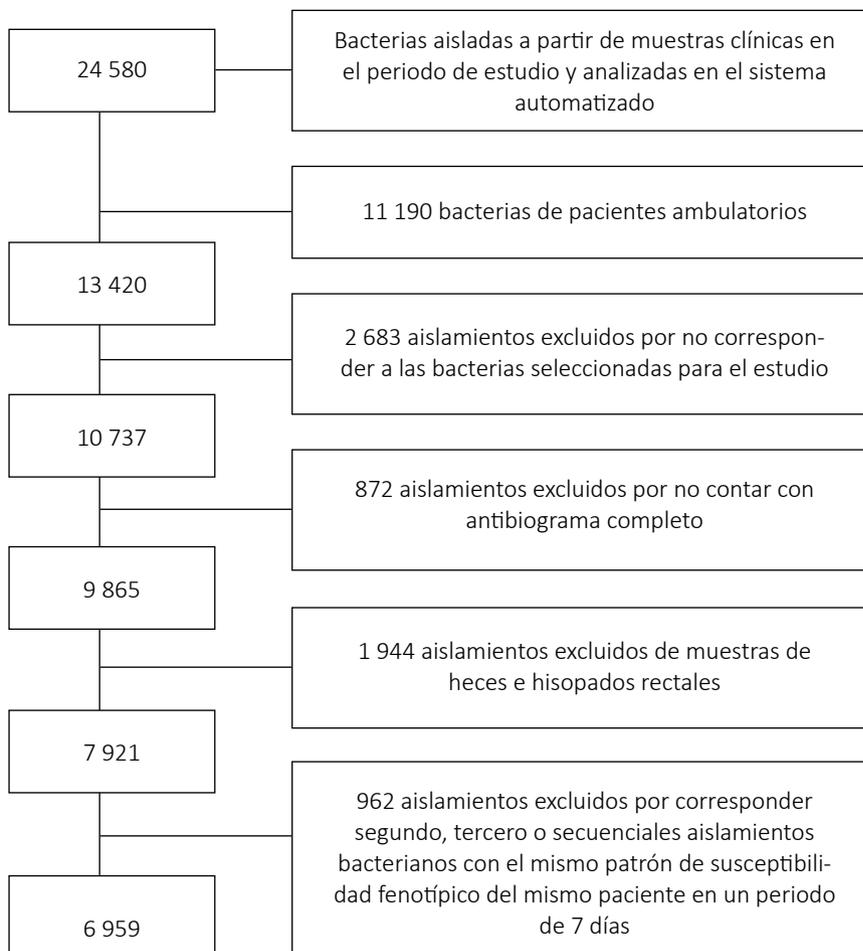


Figura 1. Flujograma para selección de aislamientos incluidos de acuerdo con criterios de elegibilidad.

Tabla 1. Características de los pacientes y muestras clínicas en las que se aislaron los grupos de bacterias evaluadas.

Variable	Enterobacteria (%)	Enterococos (%)	No fermentadoras (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Total (%)
Año					
2012 ^a	356 (70,4)	41 (8,1)	31 (6,1)	78 (15,4)	506 (7,3)
2013	633 (69,6)	87 (9,6)	55 (6,0)	135 (14,8)	910 (13,1)
2014	201 (71,3)	27 (9,6)	16 (5,7)	38 (13,5)	282 (4,1)
2015	743 (78,5)	72 (7,6)	53 (5,6)	79 (8,3)	947 (13,6)
2016	866 (70,1)	145 (11,7)	94 (7,6)	131 (10,6)	1236 (17,8)
2017	902 (69,8)	133 (10,3)	132 (10,2)	125 (9,7)	1292 (18,6)
2018	1124 (71,5)	102 (6,5)	207 (13,2)	140 (8,9)	1573 (22,6)
2019 ^a	145 (68,1)	25 (11,7)	20 (9,4)	23 (10,8)	213 (3,1)
Edad (años)					
<1	401 (75,.)	64 (12,1)	27 (5,1)	38 (7,2)	530 (7,6)
1 a 17	902 (89,7)	43 (4,3)	17 (1,7)	44 (4,4)	1006 (14,5)
18 a 54	1403 (76,3)	139 (7,6)	133 (7,2)	163 (8,9)	1838 (26,4)
55 a 64	566 (71,2)	55 (6,9)	82 (10,3)	92 (11,6)	795 (11,4)
65 a 74	660 (62,5)	111 (10,5)	130 (12,3)	155 (14,7)	1056 (15,2)
> 75	1036 (59,8)	220 (12,7)	219 (12,6)	257 (14,8)	1732 (24,9)
Servicio ^b					
CIR	236 (72,0)	25 (7,6)	21 (6,4)	46 (14,0)	328 (4,7)
GO	446 (88,7)	35 (7,0)	6 (1,2)	16 (3,2)	503 (7,2)
MED	2173 (75,2)	273 (9,5)	190 (6,6)	252 (8,7)	2888 (41,5)
MED Esp	546 (63,2)	125 (14,5)	77 (8,9)	116 (13,4)	864 (12,4)
UCIN	65 (59,1)	20 (18,2)	13 (11,8)	12 (10,9)	110 (1,6)
PED	1139 (88,6)	74 (5,8)	22 (1,7)	50 (3,9)	1285 (18,5)
UCI	363 (37,1)	80 (8,2)	279 (28,5)	257 (26,3)	979 (14,1)
Sexo					
Femenino	3416 (79,5)	333 (7,7)	255 (5,9)	293 (6,8)	4297 (61,9)
Masculino	1537 (58,3)	295 (11,2)	352 (13,3)	454 (17,2)	2638 (38,1)
Tipo de muestra					
Hemocultivos	200 (39,5)	76 (15,0)	50 (9,9)	180 (35,6)	506 (7,3)
Liq. Biológicos	112 (44,4)	48 (19,0)	33 (13,1)	59 (23,4)	252 (3,6)
Sec. Respiratoria	258 (32,7)	30 (3,8)	267 (33,8)	234 (29,7)	789 (11,3)
Secreciones No respiratorias	302 (45,9)	57 (8,7)	82 (12,5)	217 (33,0)	658 (9,5)
Urocultivo	4098 (86,2)	421 (8,8)	176 (3,7)	59 (1,2)	4754 (68,3)

^a Se incluyeron solo los meses abril a diciembre 2012 y enero a marzo del 2019.

^b dos cepas no tenían información sobre el servicio de origen.

CIR: cirugía, GO: gineco-obstetricia, MED: medicina, MED Esp: medicina especialidades, PED: pediatría, UCI: unidad de cuidados intensivos, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

nii (25) y *P. aeruginosa* (12). Las cepas pXDR correspondían a cepas de *P. aeruginosa* (91), *E. coli* (1), *E. faecalis* (11) y *E. faecium* (4).

En la tabla 4 se presenta la prevalencia de cepas BLEE (en *E. coli* y *K. pneu-*

moniae), *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina, SARM, cepas XDR o pXDR, y cepas resistentes a carbapenemes (RCARB), según servicio y tipo de muestra. En la figura 2 se muestra la variación

anual de fenotipos resistentes. Las cepas RCARB fueron identificadas en *A. baumannii* (65,9%) y *P. aeruginosa* (65,6%), y solo se encontró una cepa de *K. pneumoniae* RCARB (0,2%).

Tabla 2. Factores asociados presencia de cepas multidrogoresistentes.

Variable	MDR positivo (%)	MDR negativo (%)	Univariado		Multivariado	
			RP (IC 95%)	Valor de p	RP (IC 95%)	Valor de p
Sexo						
Masculino	2090 (79,2)	548 (20,8)	1,11(1,08-1,14)	< 0,001	1,05 (1,02-1,08)	<0,001
Femenino	3057 (71,1)	1240 (28,9)	Ref.			
Edad (años)						
< 1	308 (58,1)	222 (41,9)	Ref.			
1 a 17	608 (60,4)	398 (39,6)	1,04 (0,95-1,14)	0,382	1,07 (0,97-1,19)	0,174
18 a 54	1298 (70,6)	540 (29,4)	1,21 (1,12-1,31)	< 0,001	1,21 (1,05-1,39)	0,007
55 a 64	622(78,2)	173 (21,8)	1,35 (1,24-1,46)	< 0,001	1,27 (1,12-1,46)	<0,001
65 a 74	847 (80,2)	209 (19,8)	1,38 (1,28-1,49)	< 0,001	1,30 (1,13-1,49)	< 0,001
≥ 75	1478 (85,3)	254 (14,7)	1,47 (1,36-1,58)	< 0,001	1,37 (1,21-1,58)	< 0,001
Servicios ^a						
Cirugía	248 (75,6)	80 (24,4)	1,30 (1,20-1,40)	< 0,001	1,08 (0,95-1,22)	0,249
Gineco/Obstetricia	304 (60,4)	199 (39,6)	1,04 (0,95-1,13)	0,418	0,91 (0,79-1,04)	0,155
Medicina	2213 (76,6)	675 (23,4)	1,31 (1,25-1,38)	< 0,001	1,09 (0,97-1,23)	0,156
Medicina Especializada	723 (83,7)	141(16,3)	1,43 (1,36-1,51)	< 0,001	1,18 (1,05-1,33)	0,005
UCIN	77 (70,0)	33 (30,0)	1,21 (1,07-1,38)	0,004	1,21 (1,08-1,36)	<0,001
UCI	845 (86,3)	134 (13,7)	1,48 (1,40-1,56)	< 0,001	1,35 (1,17-1,52)	<0,001
Pediatría	750 (58,4)	535 (41,6)	Ref.		Ref.	
Tipo de muestras						
Hemocultivo	363 (71,7)	143 (28,3)	1,02 (0,92-1,12)	0,753	1,02 (0,90-1,11)	0,904
Sec. Respiratoria	669 (84,8)	120 (15,2)	1,20 (1,10-1,31)	< 0,001	1,10 (1,01-1,19)	0,030
Secreciones no respiratorias	539 (81,9)	119 (18,0)	1,16 (1,06-1,27)	0,001	1,14 (1,04-1,25)	0,003
Urocultivo	3413 (71,8)	1341 (28,2)	1,02 (0,94-1,10)	0,696	1,10 (1,01-1,19)	0,033
Liq. Biológicos	178 (70,6)	74 (29,4)	Ref.			
Año						
2012	368 (72,7)	138 (27,3)	Ref.			
2013	690 (75,8)	220 (24,2)	1,05 (0,99-1,12)	0,099		
2014	214 (75,9)	68 (24,1)	1,04 (0,95-1,13)	0,391		
2015	741 (78,2)	206 (21,8)	1,08 (1,02-1,15)	0,011		
2016	895 (72,4)	341 (27,6)	1,00 (0,94-1,07)	0,926		
2017	962 (74,5)	330 (25,5)	1,03 (0,97-1,10)	0,290		
2018	1134 (72,1)	439 (27,9)	1,00 (0,94-1,06)	0,956		
Grupo de Bacterias						
Enterobacteria	3673 (73,9)	1297 (26,1)	1,10 (1,04-1,17)	0,001		
No fermentadoras	450 (74,0)	158 (26,0)	1,11 (1,03-1,19)	0,006		
Staphylococcus	578 (77,17)	171 (22,8)	1,23 (1,15-1,31)	<0,001		
Enterococos	423 (66,9)	209 (33,1)	Ref.			
Bacterias						
<i>E. cloacae</i>	77 (75,5)	25 (24,5)	1,30 (1,12-1,49)	<0,001	1,37 (1,18-1,58)	<0,001
<i>E. coli</i>	2997 (73,0)	1110 (27,0)	1,25 (1,14-1,37)	< 0,001	1,44 (1,31-1,59)	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	510 (78,9)	136 (21,1)	1,35 (1,22-1,49)	< 0,001	1,40 (1,27-1,54)	<0,001
<i>P. mirabilis</i>	89 (77,4)	26 (22,6)	1,33 (1,17-1,51)	<0,001	1,47 (1,29-1,68)	<0,001
<i>E. faecalis</i>	208 (60,6)	135 (39,4)	1,04 (0,92-1,18)	0,531	1,12 (0,99-1,27)	0,067
<i>E. faecium</i>	215 (74,4)	74 (25,6)	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001	1,34 (1,19-1,48)	<0,001
<i>A. baumannii</i>	253 (93,7)	17 (6,3)	1,61 (1,46-1,77)	< 0,001	1,56 (1,42-1,72)	<0,001
<i>S. aureus</i>	616 (82,2)	133 (17,8)	1,41 (1,28-1,55)	< 0,001	1,43 (1,29-1,58)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	197 (58,3)	141 (41,7)	Ref			

MDR: multidrogoresistente, RP: razón de prevalencia

^aSe excluyeron dos cepas que no tenían información asociada sobre el servicio

Tabla 3. Prevalencia anual de cepas multidrogoresistentes según tipo de bacteria.

Bacteria	Año						
	2012 % positivo (n)	2013 % positivo (n)	2014 % positivo (n)	2015 % positivo (n)	2016 % positivo (n)	2017 % positivo (n)	2018 % positivo (n)
<i>E. cloacae</i>	50,0 (6)	57,1 (7)	100,0 (3)	92,9 (14)	60,0 (10)	83,3 (24)	75,8 (33)
<i>E. coli</i>	66,8 (292)	71,5 (537)	75,2 (165)	76,2 (593)	72,7 (722)	74,0 (742)	72,5 (937)
<i>K. pneumoniae</i>	84,3 (51)	84,1 (69)	89,3 (28)	90,5 (116)	73,5 (113)	76,1 (117)	70,6 (136)
<i>P. mirabilis</i>	85,7 (7)	65,0 (20)	80,0 (5)	90,0 (20)	71,4 (21)	73,7 (19)	77,8 (18)
<i>E. faecalis</i>	68,4 (19)	72,7 (55)	62,5 (16)	73,9 (23)	65,8 (79)	60,8 (79)	36,7 (60)
<i>E. faecium</i>	68,2 (22)	71,9 (32)	72,7 (11)	73,5 (49)	74,2 (66)	77,8 (54)	71,4 (42)
<i>A. baumannii</i>	77,8 (9)	100,0 (23)	100,0 (7)	87,2 (39)	97,9 (48)	96,0 (50)	93,0 (86)
<i>P. aeruginosa</i>	77,3 (22)	65,6 (32)	44,4 (9)	21,4 (14)	32,6 (46)	61,0 (82)	66,1 (121)
<i>S. aureus</i>	88,5 (78)	91,9 (135)	76,3 (38)	79,7 (79)	78,6 (131)	81,6 (125)	77,1 (140)

n: número de cepas evaluadas

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos alta prevalencia de cepas MDR con porcentajes mayores a 70% en todas las bacterias evaluadas, excepto *E. faecalis* y *P. aeruginosa*. Estos resultados concuerdan con estudios realizados en el Perú con muestras recolectadas a partir del 2017, en los que la prevalencia de MDR fue 70% o superior (12,13,16). El pico de la prevalencia de bacterias MDR fue en el año 2015 (78,2%), luego hubo una disminución que puede estar relacionada a

diversos factores; entre estos, coincidió con la implementación del programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el año 2016 en el hospital evaluado.

A pesar de que se observa una tendencia a la disminución en la prevalencia anual de cepas MDR en cinco de las bacterias evaluadas, en dos de ellas (*P. mirabilis* y *P. aeruginosa*) la prevalencia aumentó en los últimos dos años, por lo cual se debe continuar con la vigilancia de la resistencia.

En nuestro estudio *A. baumannii* presentó la prevalencia más alta de cepas MDR (93,7%) durante el periodo estudiado, lo cual se correlaciona con estudios previos, como el realizado por Agyepong *et al* que encontró 100% de *A. baumannii* MDR y el estudio de Góngora *et al* que encontró 77,1% de *A. baumannii* MDR (20,21). Sin embargo, a diferencia de estos estudios, donde *P. aeruginosa* era la primera o segunda bacteria gran negativa con mayor prevalencia de cepas MDR (17,18), en nuestro estudio *P. aeruginosa* tuvo la menor prevalencia de cepas MDR (58,3%).

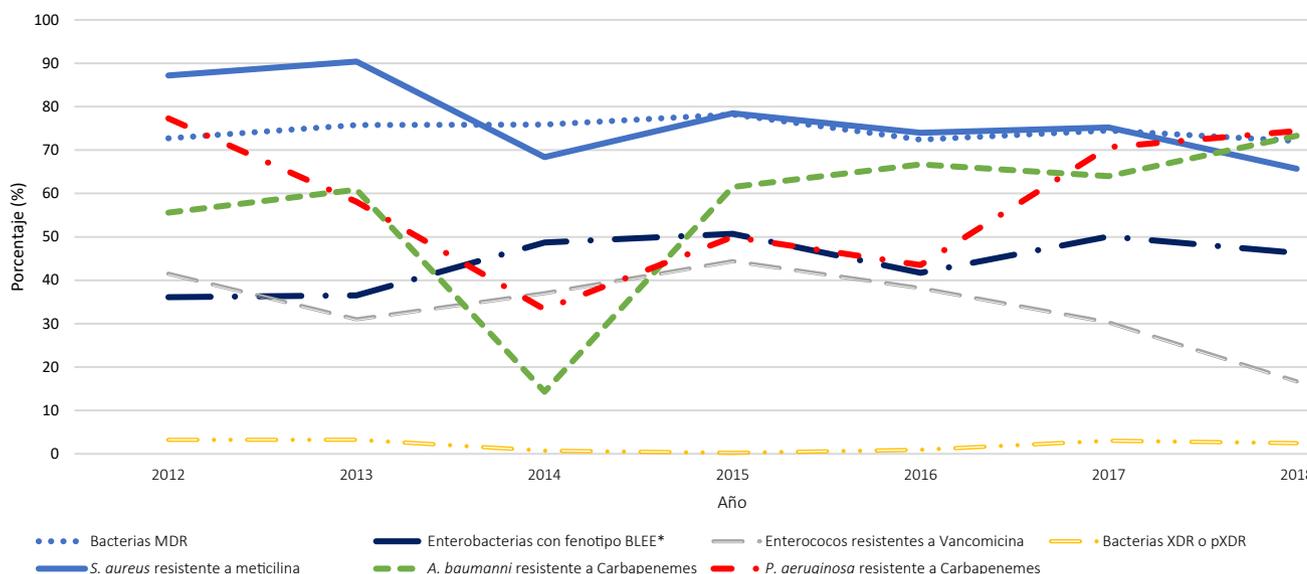


Figura 2. Variación de prevalencia: porcentaje (%) de cepas resistentes en los años 2012-2018^a en cepas aisladas.

^aNo se ha considerado el año 2019 debido a que solo se incluyeron datos del periodo enero-marzo; *Cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Tabla 4. Prevalencia de cepas aisladas con diferentes mecanismos de resistencia fenotípica según servicio y tipo de muestra.

Mecanismo de resistencia evaluado	BLEE ^a % positivo (n)	ERV % positivo (n)	SARM % positivo (n)	XDR o pXDR ^b % positivo (n)	RCARB A. baumanni (n)	RCARB P. aeruginosa % positivo (n)
Servicio ^c						
Cirugía	54,2 (216)	28,0 (25)	54,3 (46)	1,2 (325)	25,0 (4)	52,9 (17)
Gineco/Obstetricia	26,9 (427)	20,0 (35)	68,8 (16)	0,2 (490)	33,3 (3)	66,7 (3)
Medicina	51,8 (2071)	32,4 (272)	77,4 (252)	1,6 (2800)	50,7 (69)	67,5 (120)
Med Especializada	67,4 (497)	34,7 (124)	75,9 (116)	1,9 (830)	33,3 (27)	60,0 (50)
UCIN	63,8 (58)	30,0 (20)	83,3 (12)	2,0 (99)	0 (2)	27,3 (11)
Pediatría	17,4 (1082)	23,0 (74)	76,0 (50)	0 (1268)	0 (6)	43,8 (16)
UCI	70,9 (330)	41,2 (80)	87,9 (257)	7,9 (95)	83,0 (159)	74,2 (120)
Tipo de muestra						
Hemocultivo	53,7 (190)	25,0 (76)	69,4 (180)	0,8 (474)	60,0 (25)	28,0 (25)
Líquidos biológicos	59,6 (104)	35,4 (48)	40,7 (59)	3,8 (236)	81,2 (16)	88,2 (17)
Secreción respiratoria	74,4 (227)	30,0 (30)	91,9 (234)	8,0 (773)	84,0 (125)	75,2 (141)
Secreciones	58,5 (276)	28,1 (57)	75,6 (217)	3,1 (639)	65,7 (35)	59,6 (47)
Urocultivo	41,3 (3886)	33,4 (419)	84,7 (59)	1,1 (4649)	31,9 (69)	60,7 (107)

^a *E. coli* y *K. pneumoniae*; ^b *A. baumannii* y *P. aeruginosa*; ^c Se excluyeron dos cepas que no tenían información asociada sobre el servicio.

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido, ERV: Enterococo resistente a vancomicina, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina, RCARB: resistente a carbapenémicos, UCI: unidad de cuidados intensivos, UCIN: unidad de cuidados intermedios.

En nuestro estudio encontramos que las bacterias con mayor prevalencia de cepas MDR, luego de *A. baumannii*, fueron *S. aureus* (82,2%) y *K. pneumoniae* (78,9%). Existen pocos estudios que describen la prevalencia de *S. aureus* MDR en muestras hospitalarias; en un estudio en neonatos con sepsis la prevalencia fue 66,6% (18 muestras)⁽²²⁾, mientras que la prevalencia de SARM en hospitales de Brasil fue del 25%⁽²³⁾, sin embargo, esta baja prevalencia pudo deberse a la definición de MDR utilizada en este estudio, pues un SARM debía ser resistente a cuatro o más grupos de antibióticos no β-lactámicos. Respecto a *K. pneumoniae*, los estudios describen que la prevalencia de cepas MDR varía entre 18% a 89%, Garza-González *et al* reportó 22% de *K. pneumoniae* MDR y Shilpakar *et al* reportó un 80%⁽²⁴⁻²⁷⁾.

En general, la mayor proporción de cepas MDR considerando todas las bacterias evaluadas fueron encontradas en el servicio de UCI (86,3%), seguido de los servicios de medicina especializada (83,7%), y se corresponde con reportes previos en otros países⁽²⁰⁾. En el análisis multivariado se encontró que el aisla-

miento de cepas MDR fue más probable en muestras clínicas de pacientes varones, así como en los servicios de medicina especializada, UCI y UCIN, también en muestras de secreciones no respiratorias. Estos factores en general concuerdan con estudios previos, aunque varían de acuerdo a la categoría utilizada como referencia, por ejemplo, se ha descrito la estancia en UCI como un factor de riesgo, pero no la estancia en servicios de medicina, ni tampoco en pacientes mayores de 60 años⁽²⁸⁻³⁰⁾.

En relación a la prevalencia de cepas con otros fenotipos de resistencia, nosotros encontramos que *K. pneumoniae* y *E. coli* BLEE positivas por servicio hospitalario variaron entre 17,4 a 70,9%, que se corresponde con reportes de Latinoamérica donde la proporción de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación de *E. coli* varió entre 0-60%⁽⁷⁾. En nuestro estudio, la proporción de cepas de *E. coli* BLEE fue menor de 50% todos los años (figura 02), por debajo de lo reportado por la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos para Perú (59%)⁽⁷⁾, que incluye cepas no hospitalarias, o de lo reportado en un centro de salud privado en el pe-

riodo 2014-2016 en muestras de orina (50,5%)⁽³¹⁾, sin embargo sí se observa una tendencia al incremento de la proporción anual desde el año 2013 (33,3%) hasta el año 2018 (44,0%).

La mayor proporción de cepas RCARB fueron encontradas en el servicio de UCI (83% para *A. baumannii* y 74,2% para *P. aeruginosa*), y para ambas bacterias se aprecia una tendencia de incremento anual en la prevalencia de cepas resistentes considerando todos los servicios. Estos resultados coinciden con reportes de Latinoamérica del 2014 al 2016, en los que se observó un incremento en la proporción de cepas RCARB para *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, con porcentajes de resistencia que alcanzaban el 89% y 69%, respectivamente⁽⁷⁾. De la misma forma, en nuestro estudio, la proporción de cepas XDR o posible XDR fue mayor en UCI (7,9%), aunque, la proporción total de cepas XDR o posible XDR no varió anualmente.

Respecto a las cepas de Enterococos, se encontró una proporción de ERV de 31,8%, y en general fueron aisladas con mayor frecuencia en UCI (41,2%). Estos resultados son similares a los reportados

en un estudio a nivel de Latinoamérica, realizado entre los años 2004 a 2015, donde se reporta 40,8% de cepas *E. faecium* resistente a vancomicina, pero solo 1,6% de *E. faecalis* resistentes a vancomicina⁽³²⁾. En nuestro estudio se observa una disminución en la proporción de ERV hasta 16% en el 2018, que podría estar relacionada con la implementación del programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el hospital desde el 2016, el cual tiene como protocolo el uso controlado de vancomicina.

SARM fue identificado en más del 50% de cepas de *S. aureus* en todos los servicios, similar a los reportes de resistencia de Latinoamérica^(32,33), y fue más frecuente en UCI (87,9%). A pesar de que nuestro estudio presenta resultados de cepas aisladas en el hospital, no necesariamente asociadas a infección, es importante señalar que SARM está asociada a un 95% mayor riesgo mayor de muerte comparado con *S. aureus* susceptible a meticilina; y mayor estancia hospitalaria. En nuestro estudio no se identificó ninguna cepa de *S. aureus* resistente a vancomicina.

Entre las limitaciones del estudio: no se pudo determinar las causas en las variaciones de frecuencias de bacterias MDR u otros mecanismos específicos de resistencia, con relación a otros estudios de la región debido a que solo se evaluaron datos microbiológicos, demográficos y relacionados a la muestra. No se pudo diferenciar la importancia clínica de las cepas incluidas en el estudio debido a que no se contó con la información clínica, y muchas cepas pueden haber sido cepas colonizantes o incluso contaminantes. Por otro lado, se evaluó una base de datos que incluyó la interpretación de la CMI, según las normas de CLSI en el año evaluado, y no se pudo obtener los valores de CMI, por lo cual no se pudo homogenizar los criterios de interpretación a lo largo del periodo de estudio.

En general son pocos los estudios en países latinoamericanos que evalúan la prevalencia de bacterias MDR en hospitales, y están en mayor parte centrados en mecanismos especiales de resistencia o en bacterias específicas. Sin embargo, debido a su importancia como problema de salud pública⁽⁴⁾, es necesario publicar

resultados de la vigilancia antimicrobiana, así como desarrollar estudios que evalúen el estado de las cepas resistentes a antimicrobianos en la región, de tal forma que los resultados estén disponibles para investigadores y tomadores de decisiones. A pesar de no existir un consenso específico para definir el fenotipo MDR para todas las bacterias, creemos que el utilizado en este estudio, propuesto por Magiorakos *et al.*⁽¹⁸⁾, brinda detalle suficiente para obtener resultados comparables con estudios que se realicen en diferentes regiones y países. En este sentido nuestro estudio aporta información importante para conocer la epidemiología de la resistencia antibiótica en el Perú.

En conclusión, nuestro estudio muestra una alta prevalencia de cepas MDR en las bacterias más frecuentemente aisladas en pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de atención ubicado en una ciudad de altura, además, se identificó una tendencia a la disminución de la prevalencia anual de cepas MDR, excepto para las bacterias *E. coli*, *E. cloacae*, *E. faecium* y *A. baumannii*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. 2021 [Citado el 13 de mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8:137. doi: 10.1186/s13756-019-0590-7.
- Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, *et al.* Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:58. doi: 10.1186/s13756-018-0336-y.
- Teerawattanapong N, Panich P, Kulpokin D, Na Ranong S, Kongpakwattana K, Saksinanon A, *et al.* A Systematic Review of the Burden of Multidrug-Resistant Healthcare-Associated Infections Among Intensive Care Unit Patients in Southeast Asia: The Rise of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(5):525-33. doi: 10.1017/ice.2018.58.
- Mohd Sazly Lim S, Zainal Abidin A, Liew SM, Roberts JA, Sime FB. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;79(6):593-600. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.012.
- Joo EJ, Park DA, Kang CI, Chung DR, Song JH, Lee SM, *et al.* Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1347-62. doi: 10.3904/kjim.2017.098.
- Pan American Health Organization. Magnitude and Trends of Antimicrobial Resistance in Latin America. ReLAVRA 2014, 2015, 2016 [Internet]. PAHO/WHO | Pan American Health Organization; 2016 [Citado el 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/magnitude-and-trends-antimicrobial-resistance-latin-america-relavra-2014-2015-2016>
- Luna CM, Rodríguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzmán-Blanco M. Gram-negative infections in adult intensive care units of latin america and the Caribbean. *Crit Care Res Pract*. 2014;2014:480463. doi: 10.1155/2014/480463.
- Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(3):277-97. doi: 10.1080/14787210.2017.1268918.
- Sacaquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(2):259-64. doi: 10.17843/rpmpesp.25Y.25v25i.3474.
- Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres Pérez-Iglesias CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa T.J. Multiresistance and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from urine culture. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):660-665. doi: 10.17843/rpmpesp.2017.344.2922.
- Quispe AM, Soza G, Chirinos MR, Quiroz D, Pons MJ. Multidrug resistance bacteremia in neonates and its association with late-onset sepsis and Coagulase-negative Staphylococci. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(11):1256-1263. doi: 10.3855/jidc.12568.
- Quispe AM, Soza G, Pons MJ. Multidrug resistance and its association with Enterobacteriales and age among pregnant Peruvian women with bacteremia. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(12):1402-1409. doi: 10.3855/jidc.12569.
- Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, García W, *et al.* Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:28-33. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.011.
- Marcos-Carbajal P, Galarza-Pérez M, Huancahuire-Vega S, Otiniano-Trujillo M, Soto-Pastrana J. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en tres establecimientos privados de salud de Perú. *Biomedica*. 2020;40(Supl. 1):139-147. doi: 10.7705/biomedica.4772.
- Marcos-Carbajal P, Salvatierra G, Yareta J, Pino J, Vásquez N, Diaz P, *et al.* Microbiological and molecular characterization of antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichia coli* from peruvian public hospitals. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(1):119-23. doi: 10.17843/rpmpesp.2021.381.6182.
- World Bank. Drug-resistant infections: A Threat to Our Economic Future. Vol. 2, [Internet]. World Bank Report; Washington DC; 2017 [Citado el 10

- de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
18. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 19. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524-34. doi: 10.1016/j.eimc.2011.03.011.
 20. Góngora Rubio F, Oliveira VDC, Rangel RMC, Nogueira MCL, Almeida MTG. Trends in bacterial resistance in a tertiary university hospital over one decade. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(4):480-2. doi: 10.1016/j.bjid.2012.12.004.
 21. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, Essack SY. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 7:37. doi: 10.1186/s13756-018-0324-2.
 22. Alarjani KM, Almutairi AM, AlQahtany FS, Soundharrajan I. Methicillin and multidrug resistant pathogenic *Staphylococcus aureus* associated sepsis in hospitalized neonatal infections and antibiotic susceptibility. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1630-4. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.031.
 23. Viana AS, Nunes Botelho AM, Moustafa AM, Boge CLK, Pires Ferreira AL, da Silva Carvalho MC, *et al.* Multidrug-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Bacteremia and Monocyte Evasion, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(11):2825-35. doi: 10.3201/eid2711.210097.
 24. Garza-González E, Llaca-Díaz JM, Bosques-Padilla FJ, González GM. Prevalence of multidrug-resistant bacteria at a tertiary-care teaching hospital in Mexico: special focus on *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy.* 2010;56(4):275-9. doi: 10.1159/000319903.
 25. Khairy RMM, Mahmoud MS, Shady RR, Esmail MAM. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: Concomitant analysis of antimicrobial resistant strains. *Int J Clin Pract.* 2020;74(4):e13463. doi: 10.1111/ijcp.13463.
 26. Tanni AA, Hasan MM, Sultana N, Ahmed W, Mannan A. Prevalence and molecular characterization of antibiotic resistance and associated genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates: A clinical observational study in different hospitals in Chattogram, Bangladesh. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257419. doi: 10.1371/journal.pone.0257419.
 27. Shilpakar A, Ansari M, Rai KR, Rai G, Rai SK. Prevalence of multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase producing Gram-negative isolates from clinical samples in a tertiary care hospital of Nepal. *Trop Med Health.* 2021;49(1):23. doi: 10.1186/s41182-021-00313-3.
 28. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006;64(1):7-15. doi: 10.1016/j.jhin.2006.04.015.
 29. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:79. doi: 10.1186/s13756-018-0370-9.
 30. Chen YP, Liang CC, Chang R, Kuo CM, Hung CH, Liao TN, *et al.* Detection and Colonization of Multidrug Resistant Organisms in a Regional Teaching Hospital of Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7):1104. doi: 10.3390/ijerph16071104.
 31. Miranda J, Pinto J, Faustino M, Sánchez-Jacinto B, Ramirez F. Resistencia antimicrobiana de uropatógenos en adultos mayores de una clínica privada de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):87-92. doi: 10.17843/rpmesp.2019.361.3765.
 32. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1):50. doi: 10.1186/s12941-017-0222-0.
 33. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, *et al.* A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00816-17. doi: 10.1128/AAC.00816-17.31.