

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS**



**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA DERIVADOS
DE LA ATENCIÓN EN SALUD EN UNA INSTITUCIÓN MÉDICA DE SEGUNDO
NIVEL EN LA CIUDAD DE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA, MÉXICO.**

Luis Arturo Camacho Silvas

TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FORMACIÓN BIOMÉDICA

Chihuahua, Chihuahua., México

Enero 2022



**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA DERIVADOS
DE LA ATENCIÓN EN SALUD EN UNA INSTITUCIÓN MÉDICA DE SEGUNDO
NIVEL EN LA CIUDAD DE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA, MÉXICO.**

Tesis presentada para obtener el grado de:

**MAESTRO EN FORMACIÓN
BIOMÉDICA**

Nombre del tesista:

Luis Arturo Camacho Silvas

Nombre del director (a):

Dra. María Cecilia Ishida Gutiérrez

Nombre del Co director (a):

Dr. Jorge Horacio Portillo Gallo

Asesores:

Dr. Gerardo Pavel Espino Solís

Chihuahua, Chihuahua., México

Enero 2022

Línea de investigación: Resistencia bacteriana

Siblínea de investigación: Antibioticoterapia

Equipo de investigación: Laboratorio de Farmacoepidemiología

Facultad de Medicina de la

UACH México

Web: www.fm.uach.mx

Correo:

Chihuahua, México, 2021

© Universidad Autónoma de Chihuahua

© Los autores

Todos los derechos reservados. Se permite la distribución, uso y copia citando la fuente completa.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih. A 17 de enero de 2022

Dra. Bertha O. Larrinua Pacheco
Secretaria de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
P R E S E N T E:

Por medio de la presente nos permitimos informar a usted que el C. LUIS ARTURO CAMACHO SILVAS, con número de matrícula 274437, ha concluido la elaboración de la tesis “FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA DERIVADOS DE LA ATENCIÓN EN SALUD EN UNA INSTITUCIÓN MÉDICA DE SEGUNDO NIVEL EN LA CIUDAD DE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA, MÉXICO”, como requisito para obtener el grado de: **Maestro en Formación Biomédica**.

Así mismo, manifestamos que la tesis ha sido revisada y aprobada por los abajo firmantes, miembros del Comité de Grado.

Sin otro particular, quedamos de usted.

ATENTAMENTE

Director de Tesis
Dra. María Cecilia Ishida Gutiérrez

Asesor de Tesis
Dr. Jorge Horacio Portillo Gallo

Asesor de Tesis
Dr. Gerardo Pavel Espino Solís

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres
con todo el cariño del mudo

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a:

A Dios por permitirme llevar a cabo un sueño más en el camino de mi vida, ayudándome a lograr una meta más en mi ámbito profesional y por siempre llevarme de su mano para lograr lo que hasta hoy he podido hacer.

Gracias a mi familia, a mis papás, a mis tres hermanos y a mi sobrina Regina, a quienes aprecio, admiro y respeto; gracias por apoyarme, escucharme y sobre todo tener la paciencia que me han dado. Agradezco a mi madre por ser tan tenaz, y darme siempre ánimo para hacerme comprender que los sueños se pueden hacer realidad, no importa cuántas veces antes lo haya intentado. Agradezco a mi padre por su apoyo y preocupación constantes, y darme siempre ánimo para seguir siendo cada día mejor, siempre esforzarse y nunca rendirse.

A mis directores de tesis, la Dra. María Cecilia Ishida Gutiérrez y al Dr. Jorge Horacio Portillo Gallo, y a mi asesor el Dr. Gerardo Pavel Espino Solís, quienes me han estimulado en este camino, por compartir ideas conmigo, que compartieron sus conocimientos y experiencias.

A mis compañeros y amigos, quienes algunas veces tuvieron que escuchar mis lamentos y desánimos en algún momento de este trayecto.

Agradezco a la Universidad Autónoma de Chihuahua y al Hospital General “Dr. Salvador Zubirán Anchondo” porque es aquí donde he obtenido las herramientas necesarias para desempeñarme exitosamente en el campo profesional.

¡Gracias a todos por formar parte!

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	9
II.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	11
2.1	ANTIBIÓTICOS.....	11
2.2	ANTIBACTERIANOS.....	11
2.3	RESISTENCIA BACTERIANA.....	13
2.3.1	MECANISMOS DE RESISTENCIA.....	14
2.3.2	HISTORIA EVOLUTIVA.....	16
2.3.3	CLASIFICACIÓN.....	17
2.3.4	FACTORES DE RIESGO.....	17
2.4	IMPACTO.....	19
2.4.1	SALUD.....	19
2.4.2	ECONÓMICO.....	19
2.5	MEDIDAS DE PREVENCIÓN.....	20
2.6	RESISTENCIA BACTERIANA Y COVID-19.....	21
2.7	CUADRO COMPARATIVO.....	23
III.	DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO	24
3.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA PREGUNTA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
3.2	HIPÓTESIS.....	25
3.3	OBJETIVOS.....	26
3.3.1	OBJETIVO GENERAL.....	26
3.3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
IV.	JUSTIFICACIÓN	27
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	29
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29
5.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	30
5.2.1	Descripción de la población.....	30
5.2.2	Criterios de la selección.....	30
5.2.3	Tamaño de la muestra y muestreo.....	30
5.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	31
5.4	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	36
5.5	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38
VI.	RESULTADOS	39

6.1 TESIS	45
VII. DISCUSIÓN	46
VIII. CONCLUSIONES	49
IX. REFERENCIAS	50
X. ANEXOS.....	55

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia los humanos hemos enfrentado una constante batalla contra los microorganismos, en particular las bacterias, causantes de una morbilidad y mortalidad significativa en varias poblaciones alrededor del mundo; para combatir esto, los medicamentos llamados agentes antibacterianos han salvado millones de vidas, pero también han revolucionado la medicina, de los cuales, están presentes varios tipos de agentes naturales, semisintéticos y sintéticos, que tienen mecanismos de acción distintos capaces de causar alteraciones importantes a nivel metabólico y fisiológico, la selección de los agentes antimicrobianos más apropiados se guía en los criterios de interpretación de dosificación habituales, en los Estados Unidos, por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (1); sin embargo el uso inadecuado de los mismos ha llevado a la generación de resistencia bacteriana, que se refiere a los procesos que presentan las bacterias, para neutralizar los efectos de los fármacos utilizados en su tratamiento (2), la cual es considerada un problema de salud que se encuentra en constante evolución y a medida que se utilizan más antibacterianos en todo el mundo, se da una mayor oportunidad a las bacterias de desarrollar una resistencia contra esos antibióticos, lo que genera un reto mayor para el futuro.

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 y hasta la actualidad se han llevado a cabo numerosas investigaciones, sobre todo para averiguar el mecanismo y la causa de esta resistencia, así como la creación de nuevas estrategias para limitar el daño, ya sea por medio de nuevos productos farmacéuticos o de programas de optimización de los mismos. En México, la investigación sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos se ha centrado en la creación de informes y caracterización de cepas aisladas principalmente de muestras de pacientes con infecciones nosocomiales; pese a las estrategias para mitigar el daño, los perfiles de sensibilidad continúan disminuyendo, advirtiendo el paso a la ya presente era postantibiótica, hasta el punto de agotamiento completo de los tratamientos disponibles; sumado a esto, la sociedad actual está experimentando una diseminación generalizada del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, amenazando a la salud pública y aumentando el grado de complejidad sobre la resistencia bacteriana debido a la sobreinfección bacteriana en el marco de la enfermedad por COVID-19.

Conociendo el problema creciente de la resistencia bacteriana es preciso recabar datos fieles de los factores asociados a su mutación y propagación, así como desarrollar protocolos necesarios para evitar que el problema continúe; este trabajo presenta cómo, en forma de análisis estadístico, se puede determinar la relación entre los diferentes factores clínicos y la resistencia, pretende provocar un cambio en la dirección de la prevención de la farmacorresistencia de las bacterias.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 ANTIBIÓTICOS

Las sustancias producidas por algunos microorganismos, son consideradas antimicrobianos, y presentan la capacidad de destruir, imposibilitar o retardar la multiplicación de otros microorganismos. En 1947, S.A. Waksman definió por primera vez a los antibióticos como sustancias que presentan la capacidad de destruir, imposibilitar o retardar el crecimiento de las bacterias (3), sin embargo, dependiendo de su uso, se denominan antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios.

La disponibilidad de los antibióticos, según estimaciones, ha agregado 30 años a la esperanza de vida humana en países en desarrollo (4). Siendo eficaz en el tratamiento de infecciones por su toxicidad selectiva; es decir, tienen la capacidad para lesionar o destruir un microorganismo invasor sin perjudicar las células del huésped, en algunos casos esto no aplica, todo depende del espectro antimicrobiano.

2.2 ANTIBACTERIANOS

Los antibacterianos, medicamentos utilizados específicamente para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacterias. Se dividen en bactericidas y bacteriostáticos, los bacteriostáticos detienen el crecimiento bacteriano y su replicación a concentraciones séricas delimitando el proceso infeccioso, mientras que los bactericidas destruyen las bacterias a cierta concentración sérica alcanzada en el paciente. Para el tratamiento de enfermedades infecciosas, la selección de los agentes antibacterianos más apropiados se guía en los criterios de interpretación de dosificación habituales, las vías de administración y mecanismos de acción (Figura 1), en los Estados Unidos por el CLSI (1).

Mecanismos de acción de los agentes antimicrobianos

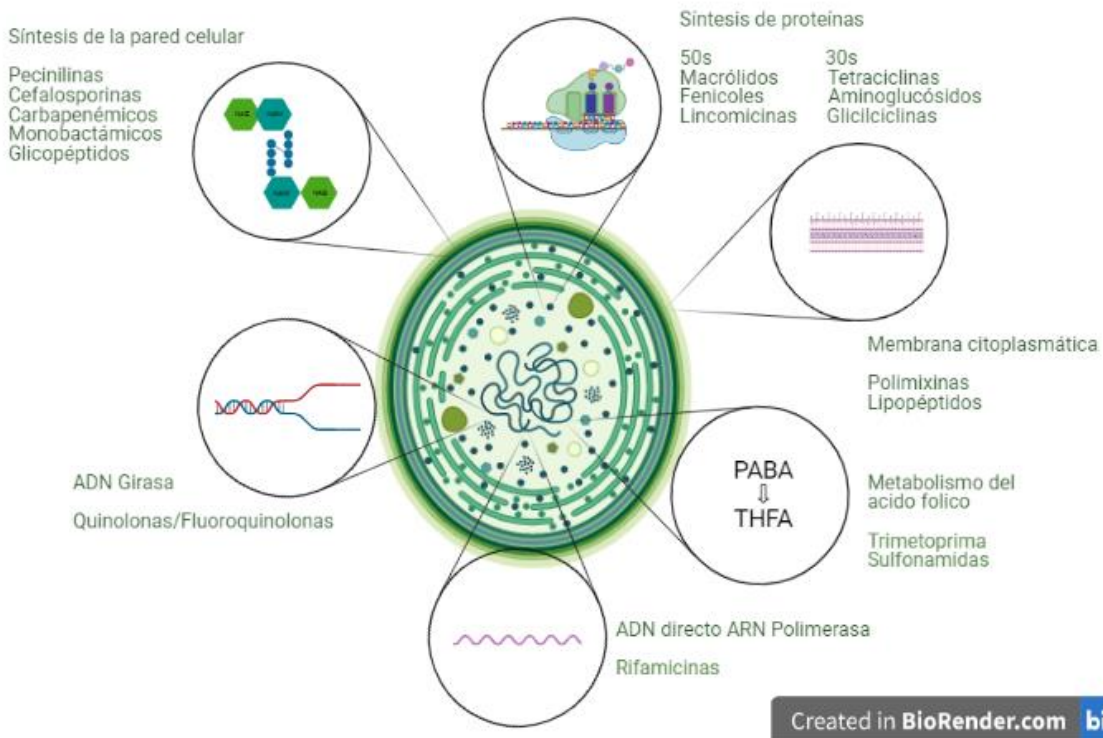


Figura 1. Clasificación de los antibacterianos según sus sitios de acción.

Los antibacterianos han sido medicamentos que transformaron la medicina y que han salvado millones de vidas, a la vez que han permitido el desarrollo de procedimientos médicos complejos como los trasplantes y las amputaciones. El amanecer de la era moderna de los antibacterianos da inicio en 1899 con la pirocinasa, descubierta por Rudolf Emmerich (1856 – 1914) y Oscar Löw (1844 – 1941), fue el primer agente con actividad antibacteriana utilizado para tratar infecciones en humanos, sin embargo, el primer antimicrobiano moderno e industrializado fue el salvarsán, medicamento descrito en 1909 por Paul Ehrlich (1854 – 1915), utilizado para el tratamiento de la sífilis; aun así se tiene registro del tratamiento de infecciones en la historia antigua como Egipto, Grecia y China, donde aplicaban de forma tópica moho de pan o algunos otros productos naturales, por ejemplo hierbas, tal como lo plasma John Parkinson (1567 – 1640) en su libro *Theatrum Botanicum*, publicado en 1640 (5,6). La penicilina, descubrimiento realizado por Sir Alexander Fleming en 1928 marca el inicio de la era de los antibióticos y posteriormente, los siguientes veinte años se convirtieron en una era dorada, fecha en la que se describieron muchas familias de antibióticos, sin embargo, cuando

se creía que la guerra contra las bacterias había sido ganada, el uso indiscriminado de los antimicrobianos y la presión selectiva impuesta a través de su uso generalizado y excesivo fue llevando al fin de la era de oro con la aparición de cepas multirresistentes, con resistencia extendida y panresistentes e iniciando la actual era post antibiótica que marca inicio en 2013 (Figura 2), fecha en la que las infecciones comunes se vuelven intratables, tal y como lo menciona Robert R. Redfield, director del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (7).

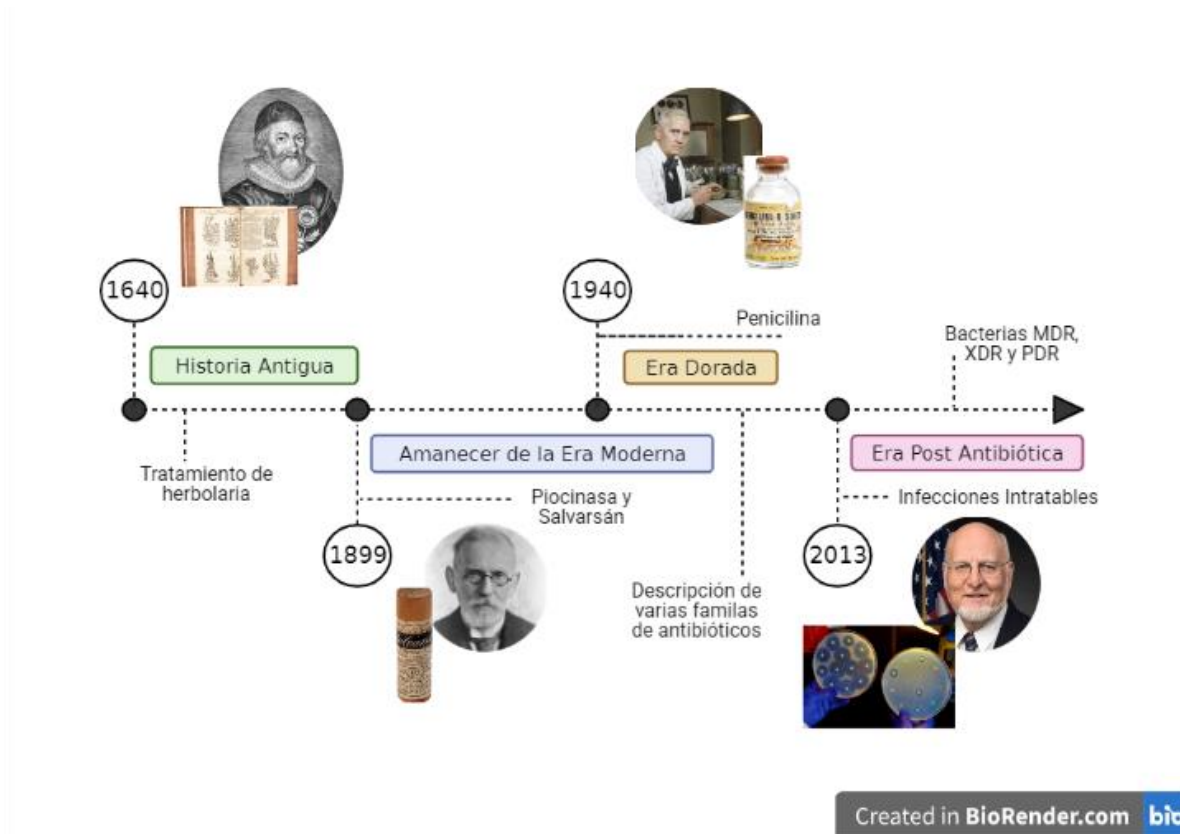


Figura 2. Línea del tiempo del descubrimiento de los antibacterianos y la aparición de resistencia bacteriana

2.3 RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos, se refiere a los procesos por los cuales los microorganismos (bacterias, virus, hongos o parásitos), alteran y neutralizan a los medicamentos utilizados en su tratamiento (2). La resistencia bacteriana, se define más específicamente, como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a la concentración terapéutica de un fármaco en particular.

2.3.1 MECANISMOS DE RESISTENCIA

En algunos artículos, se menciona la evolución de las bacterias según el darwinismo, razón que haría pensar en una selección natural para sobrevivir o adaptarse a distintas agresiones como podría ser, el uso de distintos antibióticos (8). A nivel genético, se han identificado diferentes procesos para el intercambio de información entre bacterias pudiendo ser de tipo vertical u horizontal, que se han asociado a la resistencia (Figura 3), como (2):

- Conjugación, que es el intercambio de material genético entre dos bacterias a través de contacto físico.
- Transformación, que implica que la bacteria incorpore ácido desoxirribonucleico (ADN) libre en el medio como resultado de la lisis de otras bacterias.
- Transducción, es decir, mediante la transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra utilizando un fago como medio.

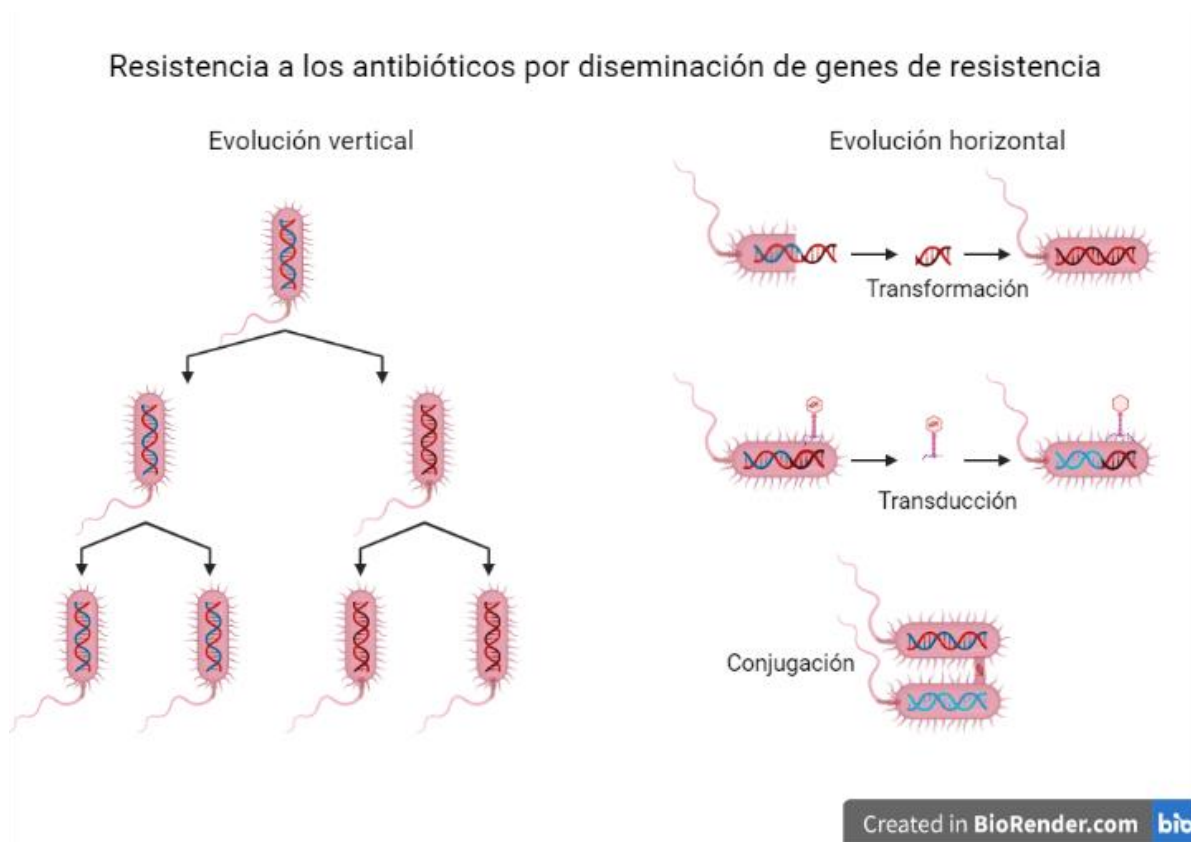


Figura 3. Procesos de intercambio de información para la generación de resistencia.

La resistencia bacteriana puede ser natural o intrínseca y adquirida, y debe analizarse desde diferentes perspectivas, como la farmacocinética, la farmacodinamia, poblacional, molecular y clínica (9).

La resistencia intrínseca, surge de manera natural siendo una propiedad innata de la bacteria, es decir, en ausencia de un mecanismo de presión y que se caracteriza por ser inherente a una especie en particular (9). Por su parte, la resistencia adquirida es un cambio en la composición genética, y los mecanismos por los cuales ocurre son (Figura 4):

1. Expulsión del antibiótico por un sistema de eflujo, limitando la concentración intracelular del fármaco
2. Neutralización del antibacteriano mediante enzimas que lo inactivan, ejemplo de ello son las betalactamasas, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas que inactivan a la familia de los betalactámicos
3. Alteración o modificación del sitio de unión que se traduce a la pérdida de afinidad y, por lo tanto, del efecto del antibiótico o alteración de la permeabilidad bacteriana, limitado la penetración del fármaco.

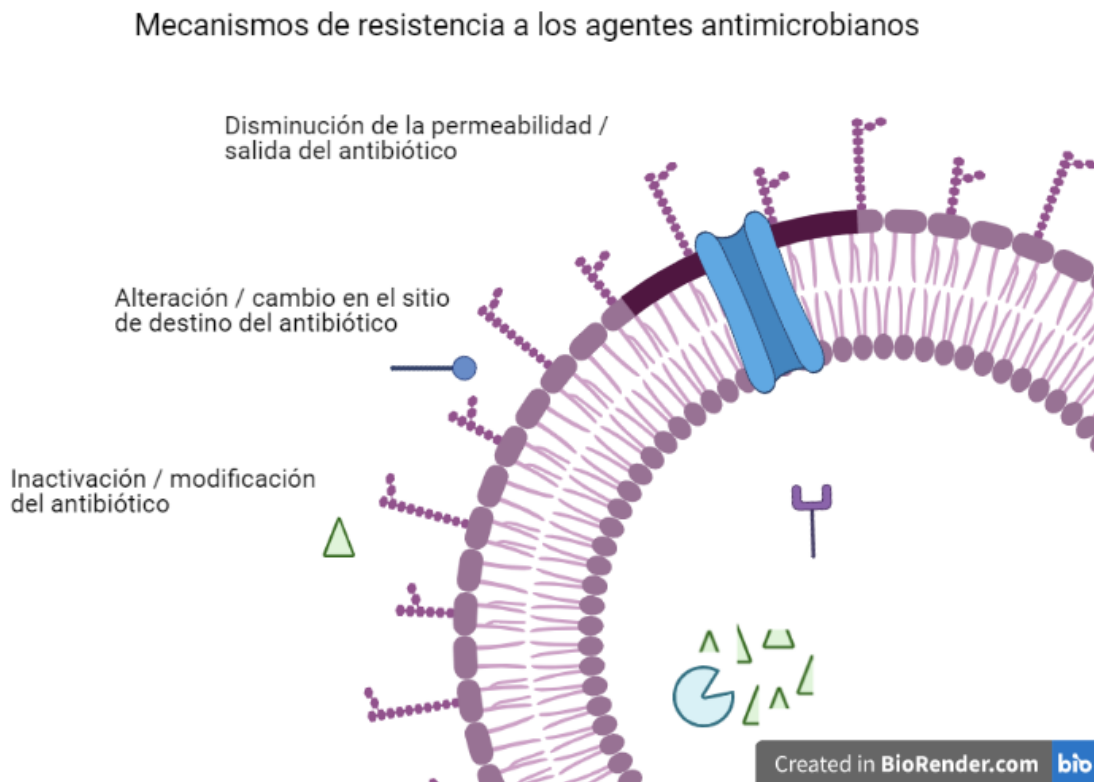


Figura 4. Mecanismos de resistencia a los agentes antimicrobianos.

2.3.2 HISTORIA EVOLUTIVA

En 1928, casi al mismo tiempo que los antibióticos identificamos el inicio de la resistencia bacteriana, se tiene mención, en la literatura, desde el inicio de los años 40s a la resistencia, se ha informado un *Staphylococcus* resistente a la penicilina (10), y en 1962, se informó el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) en la unión europea, y hasta 1968 en los Estados Unidos (11). Subsecuentemente, en 1964 fueron registrados por primera vez en *Escherichia coli* las BLEE, que son fenotípicamente resistentes a las penicilinas y cefalosporinas (10). En México, durante el año de 1960, se realizó un estudio de susceptibilidad donde se encontraron cepas de *Escherichia coli* resistentes a penicilinas de amplio espectro; y en 1973 apareció una publicación relacionada a la resistencia en bacterias causantes de cuadros diarreicos, aislando cepas de *Salmonella typhi* resistentes a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomicina y a las sulfas.

Desafortunadamente, la crisis antibiótica ha avanzado al mismo ritmo e incluso mayor que el descubrimiento de las nuevas estrategias para la resistencia bacteriana, tal es el caso en 1972, con la introducción de la vancomicina en la práctica clínica, que para 1979 ya se habían descrito casos de *Staphylococcus coagulans* negativos resistentes (11). Y en 1999, se describió en bacterias Gram negativas la multirresistencia (10). Agregado al problema de la creciente resistencia, como se reporta en un informe de 2018 de la OMS de un 82% de aumento en infecciones resistentes, en correspondencia con la prevalencia generalizada de resistencia a los antibióticos entre 500,000 personas en 22 países, en los últimos años se han descubierto cepas de MRSA con resistencia a la ceftarolina, que se asocia con cambios aminoacídicos en la proteína PBP-2^a (12). Por otro lado, se ha encontrado evidencia de una variedad de bacterias resistentes a diferentes antibióticos en sitios aislados durante al menos 4 millones de años, de las bacterias encontradas, *Streptomyces spp.* mostró resistencia a 14 antibióticos (8).

Dentro de las bacterias con mayor resistencia a los antibióticos, en el grupo de las Gram positivas, se encuentran: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae*, que constituyen una grave amenaza para la salud pública debido a las altas tasas de resistencia, requiriendo nuevas terapias, con un enfoque particular en los mecanismos recién descritos tanto para antibióticos de amplio uso como para los más nuevos agentes lipopéptidos, lipoglucopeptidos, gliciliclinas u oxazolidinona (13). Mientras que, el grupo de las bacterias Gram negativas, actualmente de mayor interés, se encuentran las

productoras de betalactamasas de espectro extendido, las enterobacterias, que causan infecciones nosocomiales. De entre los bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes se destaca *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia.*, señalando la gran complejidad de mecanismos de resistencia, lo que hace desafiante el tratamiento (14). Hasta el momento, en nuestra ciudad y de acuerdo a un estudio realizado, el 78% de las bacterias Gram negativas y el 69% de las Gram positivas mostraron algún nivel de multirresistencia, caracterizando incluso cepas panresistentes (15).

2.3.3 CLASIFICACIÓN

Estrictamente hablando, no existe una definición universalmente aceptada, aplicable los microorganismos multirresistentes, sin embargo, un equipo internacional de expertos se reunieron bajo una iniciativa conjunta del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) y del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para crear una terminología internacional normalizada aplicable (16), a saber:

- Multirresistencia (MDR): insensibilidad por lo menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas.
- Resistencia extendida (XDR): insensibilidad por lo menos a un antibiótico de todas las familias excepto una o dos.
- Panresistencia (PDR): insensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias comúnmente utilizadas en el tratamiento de la bacteria considerada

2.3.4 FACTORES DE RIESGO

La crisis por la resistencia bacteriana se ha atribuido a un racimo de causas a lo largo de décadas desde su descubrimiento, el uso indiscriminado de los antibióticos en la salud humana, la veterinaria y la agricultura, así como los procesos evolutivos observados responsables de la diseminación de resistencia en las diferentes especies bacterianas, lo que ha conducido a la rápida era post antibiótica. En la medicina humana, el incremento de la resistencia microbiana se debe a un conjunto de factores como son: el factor humano, las políticas hospitalarias y el mal manejo, que en conjunto incluye: recetar y vender antibióticos

de manera inapropiada, en la India por ejemplo, se pueden obtener antibióticos en farmacias sin indicación médica incluso en lugares distintos de las farmacias (8); mal uso de antibióticos dentro y fuera del sector de salud como es, uso inadecuado de antibióticos en infecciones de tipo viral, dosis sub-óptimas en su administración, tratamientos antibacterianos incompletos, empleo generalizado de antibióticos de amplio espectro, falta de apego a las guías terapéuticas conocidas, uso deficiente de estudios de laboratorio, diagnósticos no verificados y la automedicación en general, por ejemplo, se ha descubierto que entre el 30% y el 60% de los antibióticos son innecesarios o inapropiados, de manera similar, en varios estudios se encontraron asociaciones significativas con inmunosupresión inducida por medicamentos, trasplante, hospitalización o cirugía en los 3 meses previos a la infección, diálisis, catéter venoso central, nutrición parenteral y terapia antibiótica en las 48 h previas a la infección, ingreso previo y antibioticoterapia superior a 10 días (17–22).

Por otra parte, la producción total anual de antibióticos se puede estimar entre 100,000 y 200,000 toneladas, y aproximadamente la mitad se usa en humanos, sepa que la mayoría de los antibióticos funcionan en concentraciones cercanas a 1µg/ml, esa cantidad de antimicrobianos es suficiente para cubrir toda la superficie de la Tierra con concentraciones inhibitorias, en otras palabras, capaces de alterar la estructura genética poblacional de los microbios (23), por ejemplo, en un estudio se obtuvo una muestra bacteriana antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico y el segundo se aisló dentro de las 72 h del tratamiento mostrando una mayor resistencia a los carbapenémicos en el segundo (24). Además, los antibióticos no se eliminan fácilmente del medio ambiente, y algunas familias de ellos pueden permanecer activos durante períodos prolongados de tiempo. Por lo tanto, el uso de antibióticos industriales en la agricultura, la medicina humana y veterinaria converge en un solo efecto cooperativo, que cambia la ecología bacteriana, no solo en diferentes entornos, sino en el entorno común. Agregado a esto, un problema de extensión global es la conectividad existente entre todos los entornos, de modo que el efecto impuesto por los antibióticos en uno de ellos tiene consecuencias en todos los demás, por esto, la dispersión y migración de unidades biológicas involucradas en la resistencia a los antibióticos, como comunidades bacterianas, clones bacterianos y elementos genéticos móviles (25).

2.4 IMPACTO

En 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades anunciaron que la raza humana se encuentra ahora en una era posterior a los antibióticos e igualmente la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y el Instituto de Medicina declaran que las bacterias MDR son una amenaza importante (11), lo que convierte a la resistencia a los antibióticos en uno de los mayores desafíos de salud pública mundial de nuestro tiempo. La elevada prevalencia, el impacto económico, las comorbilidades y elevadas tasas de morbilidad, así como su asociación con infecciones asociadas a la atención en salud e igualmente, a pesar del inminente problema que la resistencia bacteriana representa, varias empresas farmacéuticas han cerrado su desarrollo de antibióticos por invertir en medicamentos redituables donde el retorno de dicha inversión sea asegurado, por ejemplo, padecimientos crónico degenerativos (2,11). Todo lo anterior, converge en un problema que, imprescindiblemente debe ser tomado en cuenta, y en la medida de lo posible, delimitar el daño.

2.4.1 SALUD

De los problemas mas serios, destaca la morbilidad, que, según reportes, cada día mueren 2000 personas (26), igualmente, proyecciones recientes indican que se producirán para 2050, más muertes que las causadas por cáncer actualmente y que este numero podría ascender a 10 millones de muertes si no se hiciera nada para revertir la tendencia (27). Por ejemplo, un metaanálisis describió una mortalidad del 33%, con un rango de 8 a 40% y un aumento del riesgo de muerte de 2,49 mas veces de los pacientes infectados por *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos (28)

2.4.2 ECONÓMICO

Otro problema de igual importancia, es el impacto económico negativo que genera la resistencia bacteriana en las comunidades; un análisis realizado por el Banco Mundial pronosticó que para 2050 el costo de tratamiento de una persona se elevará en un 400% cuando se contraiga una enfermedad infecciosa por bacteria multirresistente, y que la pérdida total para Latinoamérica por la resistencia bacteriana será de \$2.9 trillones lo que llevará casi a una crisis financiera mundial (29), así mismo, y según un estudio reciente en

el Reino Unido, costará a la economía mundial un estimado de 100 trillones anualmente (22).

2.5 MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La veloz aparición de bacterias multirresistentes y panresistentes es mundial, poniendo en desuso la eficacia antibiótica. Para detener el problema de resistencia bacteriana es necesario implementar protocolos y recomendaciones como la adopción de programas de administración de antibióticos, actualización de prácticas diagnósticas, optimización de regímenes terapéuticos, son medidas que se espera disminuyan la transmisión de infecciones y la propagación de resistencia. Además, algunos investigadores han propuesto el uso de marcadores biológicos, por ejemplo, la proteína C reactiva, el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides-1 o la pro calcitonina (PCT), que podrían facilitar mejor las decisiones terapéuticas con respecto a los regímenes de tratamiento con antibióticos (30,31). Importante también la higiene diligente de las manos antes y después de todas las interacciones del paciente que tienen lugar durante la prestación de atención médica es fundamental para reducir el riesgo de transmitir patógenos bacterianos tanto resistentes como susceptibles a antibióticos, así como la higiene de la infraestructura por parte del personal de limpieza, ya que se sabe de algunos microorganismos, por ejemplo, *A. baumannii* es un patógeno que puede persistir durante mucho tiempo en las superficies en contacto con el medio ambiente, lo que dificulta la prevención de la transmisión de este organismo en los hospitales (32).

La prevención de la propagación infecciosa puede disminuir significativamente la resistencia al eliminar la necesidad de antibióticos en primer lugar, igualmente, la correcta administración de antibióticos implica comprometerse a usarlos solo cuando sea necesario, elegir el medicamento adecuado y administrar a la dosis y la duración adecuadas en cada caso. En el caso de patologías como sepsis, donde el tiempo de inicio de terapia antibiótica es primordial, el no utilizar antimicrobianos de manera empírica es algo aún imposible; para hacer esto correctamente es necesario conocer los antecedentes personales, incluido el historial de alergias u otras reacciones adversas a los antimicrobianos, la situación clínica del paciente, que haya una buena tolerabilidad al antibiótico empleado y que disponga de efectos adversos mínimos; pero además es importante los registros microorganismos resistentes implicados,

sabiendo que en los últimos años se han detectado descensos significativos en la sensibilidad microbiana a diversos antibióticos (33).

De acuerdo con las instrucciones elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS): utilizar siempre un antibiótico, para el que haya sido comprobada la sensibilidad del germen causante de la infección a tratar; si no es posible utilizar uno que razonablemente lo sea, utilizar siempre, dentro de lo posible, aquel antibiótico que presente un espectro antimicrobiano más estrecho, administrar el fármaco elegido a la dosis y por la vía adecuada, administrar el antibiótico durante el tiempo más corto posible, dentro de las posibilidades, no utilizar nunca dos antimicrobianos de una misma familia, prescribir un bactericida junto a un bacteriostático en caso de utilizar dos, y beneficiarse del sinergismo de las drogas utilizadas, tal es el caso de las nuevas combinaciones de beta lactámicos con inhibidores de betalactamasa, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam, podrían mostrar actividad en cepas resistentes, como se reporta en algunos estudios (34–36).

2.6 RESISTENCIA BACTERIANA Y COVID-19

La infección por SARS-COV-2 ha sido posiblemente uno de los más importantes desafíos de los sistemas de salud en el mundo en más de un siglo, sin embargo, antes de COVID-19, se estima que 3 millones de estadounidenses se infectaron cada año con un patógeno resistente de alta prioridad, de acuerdo a las categorías de la OMS (36). Durante la pandemia, los objetivos de la administración de antimicrobianos permanecen sin cambios, es decir, limitar el uso de la exposición a antimicrobianos para prevenir la resistencia a los antimicrobianos, de igual forma, el uso de antibioticoterapia empírica no está recomendada en los pacientes con COVID-19, debido a la baja prevalencia de coinfección y sobreinfección bacteriana, además de aumentar el riesgo de bacterias resistentes a los antibióticos (38), sin embargo, es necesario resaltar que hay casos en que esta terapia se encuentra justificada debido a la acumulación de factores de riesgo para presentar una sobreinfección por bacteria resistente, como lo son, la estancia prolongada en UTI, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso previo de antibióticos, etc. (15). En una revisión de estudios se notificaron una sobreinfección bacteriana en un 3.5% a 16% de los pacientes con COVID-19, en otros estudios, se informaron infecciones secundarias en el 5 al 27% de los adultos infectados con SARS COV2 en varios hospitales (39, 40). El tipo de infección más común era

la neumonía bacteriana o fúngica. En Francia 1 de cada 3 pacientes con COVID grave fue diagnosticado con coinfección secundaria por *A. baumannii* y *A. flavus*. En un informe de 552 hospitales, el 58% de los pacientes fueron tratados con antibióticos empíricos, probablemente se generalizó porque los pacientes mostraban evidencia de sepsis y era muy difícil excluir infecciones bacterianas o fúngicas basadas en signos y síntomas, debido a esto, es razonable anticipar que se producirán infecciones resistentes en un apreciable número de pacientes hospitalizados (39).

2.7 CUADRO COMPARATIVO

AUTOR	TITULO	AÑO	LUGAR	HALLAZGO
SALDARRIAGA Q ET AL.	Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel (17).	2015	Rionegro, Colombia	Se encontró asociación significativa con inmunosupresión, trasplante, hospitalización previa, y terapia antibiótica 48hrs antes.
VALDERRAMA S ET AL.	Factores de riesgo para bacteriemia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano (41).	2016	Bogotá, Colombia.	Uso de meropenem y uso de ciprofloxacino demostraron ser factores de riesgo para multirresistencia.
CAMACHO S ET AL.	Factores clínicos asociados a resistencia bacteriana en el norte de México (21).	2020	Chihuahua, México	Se encontró asociación significativa ingreso previo, tratamiento previo y mas de 10 días de uso de antibiótico como factores de riesgo para multirresistencia.

III. DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA PREGUNTA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Dada lo anterior, y sumado a la las proyecciones realizadas donde se indica que para el año 2050, habrá más muertes que las causadas por cáncer y que dicha cifra podría ascender a 10 millones de muertes (27), e igualmente en el mismo 2050 el costo del tratamiento de una persona con enfermedad infecciosa por bacteria multirresistente se elevará en un 400%. Es necesario revertir esta tendencia mediante el previo conocimiento de los factores de riesgo que contribuyen a la resistencia a múltiples fármacos y hacer una posible influencia sobre aquellos que pueden modificarse mediante una mejor práctica de prescripción para tener más posibilidades de impactar el problema y, en el caso de factores no modificables, el conocimiento de los mismos nos permite enfatizar de antemano el manejo adecuado de pacientes con riesgo de desarrollar resistencia a múltiples antibióticos. Además, en un estudio anterior de la misma área, la multirresistencia a los antibacterianos abarco hasta el 75% de los aislados clínicos y alcanzó una extensión de bacterias PDR en el 1.2% de los casos, destacando factores asociados a resistencia como el ingreso y tratamiento previos, así como mas de 10 días de uso de antibióticos, y aunque cada hospital tiene establecidas medidas de control específicas, se puede trabajar en implementación de intervenciones tanto individuales como conjuntas.

Por ende, surgen las siguientes preguntas:

¿Cuál es el estado del problema de resistencia a antibacterianos en la institución de segundo nivel y que factores influyen en dicho problema? ¿Qué nivel de resistencia existe en el ambiente hospitalario? ¿Cuáles son los tipos de bacterias más frecuentemente asociadas a la resistencia antimicrobiana, y cuántas de ellas se identifican en los grupos de prioridad de la OMS? ¿Cuáles de esas bacterias resistentes se han asociado a IAAS? ¿Cuáles son las áreas dentro del hospital más afectadas por la resistencia a antibacterianos?

3.2 HIPÓTESIS

Existe un aumento de la prevalencia en la resistencia a antibióticos por causas multifactoriales, destacando factores modificables tales como el factor humano, políticas hospitalarias y mal manejo.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la tasa de prevalencia de resistencia bacteriana y determinar los factores de riesgo asociados a la misma en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, México.

3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar las bacterias aisladas con los diferentes servicios
- Definir la relación entre resistencia bacteriana e infecciones asociadas a la atención en salud
- Crear una base de datos con la información relevante respecto a microorganismos multirresistentes
- Plantear intervenciones para disminuir el uso inapropiado de antibióticos
- Generar una línea de investigación base, de colaboración multidisciplinaria e interinstitucional

IV. JUSTIFICACIÓN

El problema de resistencia a antibacterianos nunca había sido una amenaza más inmediata, y la necesidad de soluciones es más urgente, si bien los informes de agentes antibacterianos de la OMS son prometedores, pasarán años antes de que lleguen al paciente (42,43). Actualmente el problema de resistencia va en aumento mientras que la sensibilidad en picada, y un número creciente de infecciones son cada vez más problemáticas, y a veces, imposible de tratar a medida que los antibacterianos van perdiendo eficacia (11,44). Según una investigación de SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program), América Latina tiene mayores niveles de resistencia comparado con Estados Unidos y Europa (20). En México, se encontró hasta 40% de resistencia en carbapenem y tasas de resistencia para cefepima, ciprofloxacina, meropenem y trimetoprima-sulfametoxazol superiores al 50% con respecto a Gram-negativos, y en Gram-positivos, la resistencia a la meticilina superó el 21% y la resistencia a la vancomicina alcanzó hasta 21% (45). En Chihuahua, se encontró que uno de cada cuatro aislados clínicos no presentó multiresistencia; y de las 33 especies identificadas, solamente tres no presentaron ningún nivel de multiresistencia, en el mismo estudio los servicios de terapia intensiva, cirugía y UCIN presentaron la mayor proporción de aislados multiresistentes y presencia de panresistencia (21,46).

Proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que en los siguientes 30 años las muertes por bacterias resistentes serán más frecuentes que las atribuidas al cáncer, y según el estudio realizado por Jim O'Neill la cifra podría ascender a 10 millones (47,48). En términos económicos, la resistencia es una externalidad negativa; un análisis realizado por el banco mundial pronosticó que para 2050 el costo de tratamiento de una persona se eleve en un 400% cuando se contrae una infección por bacteria multiresistente, y la pérdida total en Latinoamérica por resistencia bacteriana se estima será de \$2.9 trillones (29). De los antimicrobianos destinados a la salud humana solo el 5% es de uso hospitalario, y se estima que del 20 a 50% son recetados inapropiadamente (9). Sin duda la creación de nuevos programas es un elemento muy importante para enfrentar el reto de resistencia bacteriana, sin embargo, es necesario primero, identificar fuentes de infección, la prevalencia y los factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en el ambiente hospitalario de cada institución, para poder establecer estrategias para su control, logrando priorizar el tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo, con el fin de disminuir la transmisión y reducir los costos en el manejo de infecciones (17,21,49).

Para satisfacer estas necesidades, el objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados en una institución pública de segundo nivel de atención a la salud de la ciudad de Chihuahua, Chihuahua México.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente investigación es un estudio de Tipo Casos y Controles, es decir, es un estudio Observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y de comparativa efecto - causa.

- Grupo Casos: Pacientes que presentaron infección por cualquier bacteria multirresistente, resistencia extendida o pan-resistencia
- Grupo Control: Pacientes que presentaron infección por cualquier bacteria no multirresistente.

La determinación de los grupos se realizará mediante una aleatorización simple a través de un generador de números aleatorios.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.2.1 Descripción de la población

La población comprende a todos los pacientes hospitalizados, de ambos sexos, de todas las edades, que ingresen con infección bacteriana o presenten una infección bacteriana durante su hospitalización, y que cuenten con registro de cultivo y antibiograma.

5.2.2 Criterios de la selección

- Criterios de inclusión
 - Pacientes hospitalizados en la institución de salud
 - Pacientes de todas las edades
 - Pacientes de ambos sexos
 - Pacientes con registro de infección bacteriana con cultivo y antibiograma
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con registro medico incompleto
 - Pacientes sin estudios de laboratorio, cultivo y antibiograma
 - Pacientes de consulta externa
 - Pacientes sin expediente clínico

5.2.3 Tamaño de la muestra y muestreo

Con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, tomando como referencia la exposición prolongada al uso de antibióticos mayor a diez días en los casos del 47.6% y un OR estimado de 3.03 utilizada por Camacho S., y cols (7). Utilizando el apoyo del software estadístico Epidat 4.2, la muestra estimada fue de n= 134 pacientes, conformado por 67 casos y 67 controles.

5.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Dependiente			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Resistencia Bacteriana	Capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas utilizadas de un medicamento particular (2)	0. No-MDR: Aislado que no cumple la definición de MDR/XDR/PDR. 1. MDR: Aislado no susceptible a al menos un agente en tres o más categorías de antibacterianos (8). 2. XDR: Aislado no susceptible a al menos un agente en todos menos dos categorías de antibacterianos (8). 3. PDR: Aislado no susceptible a todos los agentes en todas las categorías antibacterianos (8)	Ordinal
Independiente			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Servicio de ingreso	Servicio/unidad en la unidad hospitalaria	0. Urgencias 1. Cirugía	Nominal

	de segundo nivel donde el paciente está ubicado en su ingreso	<p>2. Medicina Interna</p> <p>3. Ginecología y Obstetricia</p> <p>4. Pediatría</p> <p>5. Unidad de cuidados intensivos neonatales</p> <p>6. Unidad de terapia intensiva</p>	
Comorbilidad	Enfermedad o problema relacionado con la salud que presenta el paciente	<p>0. No</p> <p>1. Si</p>	Nominal
Motivo de ingreso	Enfermedad o problema relacionado con la salud del paciente por la cual ingresa a la institución de salud	<p>0. No infeccioso</p> <p>1. Infeccioso</p>	Nominal
Días de estancia intrahospitalaria	Días que el paciente pasa hospitalizado en la institución médica.	<p>0. ≤ 5 días</p> <p>1. ≥ 6 días</p>	Razón
Ingreso previo	Ingreso previo del paciente en la institución médica no	<p>0. No</p> <p>1. Si</p>	Nominal

	mayor a 3 meses		
Predictores independientes			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Tratamiento previo	Utilización de medicamentos antibacterianos en un lapso no mayor a 48 horas	0. No 1. Si	Nominal
Días de uso de antibiótico	Número de días en los que el paciente internado en la institución médica recibió antibacterianos.	0. ≤ 10 días 1. Mayor de 10 días	Ordinal
Uso concomitante de 2 o más antibióticos	Uso de 2 o más antibacterianos durante su estancia hospitalaria.	0. No 1. Si	Nominal
Confusoras			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición

IAAS	Son infecciones adquiridas durante la estancia en una institución asociada a la asistencia sanitaria que no estaba presente ni en período de incubación en el momento del ingreso.	0. Infección adquirida en la comunidad 1. Infección asociada a la asistencia sanitaria	Nominal
Confección	Infección ocasionada por 2 o más bacterias.	0. No 1. Si	Nominal
Universales			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Edad	Edad del paciente cumplida al momento de su ingreso a la unidad médica.	Años	Razón
Genero	Condición de	0. Femenino	Nominal

	un organismo que distingue entre masculino y femenino.	1. Masculino	
Escolaridad	Grado de estudio máximo del paciente	0. Secundaria o menor 1. Preparatoria o mayor	Ordinal
Ocupación	Actividad o trabajo que realiza el paciente	0. Con trabajo 1. Sin trabajo	Nominal
Área de residencia	Área de residencia de la persona	0. Rural 1. Urbana	Nominal

5.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles, en un hospital público de segundo nivel de atención, ubicado en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua durante el periodo comprendido del 2018 hasta 2020. El tamaño de la muestra fue calculado con apoyo del software estadístico Epidat 4.2 con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%; usando de referencia la exposición prolongada al uso de antibióticos en los casos del 47.6% y un OR estimado de 3,03, utilizada por Camacho S. y cols (7). La muestra estimada fue de $n= 134$ pacientes, en una proporción 1:1 de casos y controles, es decir, conformado por 67 casos y 67 controles. Se expandió la muestra a 154 casos y 154 controles para una mayor precisión metodológica. Para el cálculo de prevalencia, se incluyeron todos los antibiogramas y se realizó tomando como positivos aquellos que mostraron algún nivel de resistencia. Los pacientes que presentaron infección por cualquier bacteria multirresistente, resistencia extendida o pan-resistencia fueron los casos; los controles fueron seleccionados mediante muestreo aleatorizado simple a partir de pacientes hospitalizados que presentaron infección por bacteria No-MDR en el mismo periodo de tiempo. La identificación de los microorganismos se efectuó a partir de diferentes cultivos y su sensibilidad a antibióticos se obtuvo con el sistema automatizado BD Phoenix, cumpliendo con las políticas internas del laboratorio de la institución y los estándares del CLSI (1). Los microorganismos aislados se clasificaron en multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes de acuerdo a las definiciones correspondientes al Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (8). La información adicional tal como el edad, ocupación, área de residencia, motivo de ingreso, comorbilidad, ingreso previo, coinfección, servicio de ingreso, días de estancia hospitalaria, tratamiento previo, sitio de infección, relación con infección asociada a la atención en salud, días de uso de antibiótico y uso de 2 o más antibióticos, se extrajo de las historias clínicas, y se registraron en una base de datos de Excel. Se calcularon proporciones simples y relativas de las variables, así como medidas de tendencia central y dispersión, mediante la prueba estadística de chi-cuadrada se realizaron las correlaciones de las variables estudiadas con la variable dependiente y se calcularon los OR con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95% y un valor de p significativo $<0,05$. Por último, se realizó una

regresión logística con las variables con asociaciones significativas que se presenten como factor de riesgo independiente para resistencia bacteriana de acuerdo al criterio de Hosmer-Lemeshow ($p < 0,25$) para obtener el modelo que explica mejor las asociaciones de las variables de estudio con el evento.

5.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud* (9), en su artículo 17; los términos de este protocolo se consideran de “Investigación sin riesgo” para el paciente, ya que es un estudio retrospectivo en el que se emplean técnicas y métodos de investigación documental; además, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Es congruente con lo estipulado por la Norma Oficial Mexicana [NOM-012-SSA3-2012] (10), que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y debido a que no se realizó intervención sobre alguna de las variables de los pacientes, no fue necesario acudir con cada uno de los pacientes y extenderles un consentimiento informado.

De acuerdo a la *Declaración de Helsinki* en materia de confidencialidad (11), en este protocolo se tomaron toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal, respetando siempre los principios de Autonomía, Justicia, Benevolencia y No maleficencia.

VI. RESULTADOS

Se encontró una prevalencia anual de 19,25% de multirresistencia entre el total de bacterias con prueba de sensibilidad en la institución. Se estudiaron un total de 308 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados, 154 pacientes con enfermedad infecciosa no multirresistente que conformaron los controles y 154 con enfermedad infecciosa multirresistente que fueron los casos. Así mismo, se encontró en ellos un total de 506 aislados de bacterias; el 45% (228 bacterias) fueron no multirresistentes y el 55% (278 bacterias) presentaron algún nivel de resistencia, es decir, 35.4% (179 bacterias) con multirresistencia, 10.7% (54 bacterias) con resistencia extendida y el 8.9% (45 bacterias) con panresistencia (Figura 1). Del total de bacterias, el 69% (349 bacterias) fueron de origen nosocomial, y el resto adquirido en la comunidad; del mismo modo, la mayoría de las nosocomiales fueron las que presentaron los niveles mas altos de resistencia en comparación con las adquiridas en la comunidad (Tabla 1).

Sitio de infección	IAAS				No- IAAS			
	No-MDR	MDR	XDR	PDR	No-MDR	MDR	XDR	PDR
Infección de sitio quirúrgico	12	16	12	10	2	5	1	0
Infección de tracto urinario	24	28	11	9	24	19	0	0
Infección de vías respiratorias	21	13	11	10	35	8	0	0
Infección de torrente sanguíneo	57	64	14	10	5	1	0	0
Otras infecciones a especificar	8	9	4	6	40	16	1	0

Tabla 1. Clasificación de los aislados por sitio de infección y origen, con sus niveles de resistencia.

Del total de bacterias aisladas causantes de infección, la mayoría fueron bacilos Gram negativos (56%, 285 bacterias), el resto corresponde a cocos Gram positivos (44%, 221 bacterias). Los Gram negativos que más frecuentemente se aislaron fueron, *Escherichia coli* (80 bacterias), seguida de *Pseudomonas aeruginosa* (60 bacterias) y por último *Klebsiella pneumoniae* (40 bacterias); dentro de los Gram positivos, fueron *Staphylococcus aureus* (48 bacterias), seguido de *Staphylococcus epidermidis* (47 bacterias) y por ultimo, *Enterococcus faecalis* (23 bacterias); juntos representan más del 58% (298 bacterias) del total de aislados.



Figura 1. Microorganismos más frecuentes y su distribución según su nivel de resistencia. MDR (verde), XDR (amarillo), PDR (rojo), No MDR (gris).

Igualmente, del total del bacterias aisladas, el 23.5% (119 bacterias), pertenecen a los grupos de prioridad de la OMS dado sus altos índices de resistencia. De las 199 bacterias, el 97.5% (116 bacterias) son de prioridad critica, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, el 1.6% (2 bacterias) son de prioridad alta, que corresponden a *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* ambos resistentes a vancomicina, y el .9% (1 bacteria) es de prioridad media, que corresponde a un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

En cuanto a la distribución de aislados por servicio en el hospital y su nivel de resistencia, se obtuvo que el mayor numero de aislados reportados fue en al servicio de Medicina Interna con 226 aislados, seguido de Cirugía con 118, Pediatría con 52, UCIN con 41, UTI con 27, Ginecología y Obstetricia con 24 y por último Urgencias con 18; igualmente, en ese mismo orden fue como se reporto la mayor cantidad de bacterias resistentes. Además, en los servicios de Ginecología y Obstetricia y Urgencias se encontraron exentos de bacterias XDR y PDR, así mismo, UCIN no presento reportes de bacterias PDR, además de que en el resto de los servicios se tuvo al menos un aislado de las tres categorías (Tabla 2).

Servicio al que Ingresa	Total aislados (n)	MDR n (%)	XDR n (%)	PDR n (%)	Total MDR+XDR+PDR n (%)	Total No-MDR n (%)
Medicina Interna	226	75 (33)	29 (13)	18 (8)	122 (54)	104 (46)
Cirugía	118	42 (36)	18 (15)	13 (11)	73 (62)	45 (38)
Pediatría	52	18 (35)	4 (8)	8 (15)	30 (58)	22 (42)
Unidad de cuidados intensivos neonatales	41	22 (54)	1 (2)	0	23 (56)	18 (44)
Unidad de terapia intensiva	27	11 (41)	2 (7)	6 (22)	19 (70)	8 (30)
Ginecología y Obstetricia	24	8 (33)	0	0	8 (33)	16 (67)
Urgencias	18	3 (17)	0	0	3 (17)	15 (83)

Tabla 2. Distribución de aislados por servicio y nivel de resistencia

De los 308 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados, la edad promedio ronda en torno a los 42 años, en cuanto al género el 44.2% (136 pacientes) fueron mujeres y el resto, es decir, 55.8% (172 pacientes) fueron hombres. Así mismo, de las características sociodemográficas, se tiene que más del 70 % de los pacientes fueron hospitalizados por causas no infecciosas. Por último, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, siendo más común la diabetes o hipertensión (Tabla 3).

Tabla 3. Características Sociodemográficas de la población de estudio			
Variable	Grupo control n=154 $\bar{x} \pm DE$ (%)	Grupo estudio n=154 $\bar{x} \pm DE$ (%)	p
Edad (años)	43 ± 24	41 ± 25	0.35
Genero			
<i>Masculino</i>	81 (53)	91 (59)	0.25
<i>Femenino</i>	73 (47)	63 (41)	
Escolaridad			
<i>Secundaria o menor</i>	117 (76)	119 (77)	0.36
<i>Preparatoria o mayor</i>	12 (8)	17 (11)	
<i>Desconocido</i>	25 (16)	18 (12)	
Ocupación			
<i>Con trabajo</i>	80 (52)	81 (52)	0.32
<i>Sin trabajo</i>	53 (34)	58 (38)	
<i>Desconocido</i>	21 (14)	15 (10)	
Área de residencia			
<i>Rural</i>	43 (28)	33 (21)	0.41
<i>Urbana</i>	107 (69)	117 (76)	
<i>Desconocido</i>	4 (3)	4 (3)	
Motivo de ingreso			
<i>Causa no infecciosa</i>	109 (71)	123 (80)	0.85
<i>Causa infecciosa</i>	45 (29)	31 (20)	
Servicio de ingreso			
<i>Urgencias</i>	14 (9)	3 (2)	0.10
<i>Cirugía</i>	32 (21)	37 (24)	
<i>Medicina Interna</i>	74 (48)	72 (47)	
<i>Ginecología y Obstetricia</i>	11 (7)	8 (5)	
<i>Pediatría</i>	10 (6)	12 (8)	
<i>UCIN</i>	9 (6)	14 (9)	
<i>UTI</i>	4 (3)	8 (5)	
Comorbilidad			
<i>No</i>	74 (48)	82 (53)	0.33
<i>Si</i>	79 (51)	70 (46)	
<i>Desconocido</i>	1 (1)	2 (1)	

Tabla 3. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; UTI: Unidad de Terapia Intensiva

Dentro de los factores clínicos estudiados, se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$), dado una mayor presentación en casos que en los controles con: días de estancia intrahospitalaria, infección asociada a la atención en salud, tratamiento previo, días de uso de antibiótico, uso simultaneo de dos o más antibióticos y coinfección. Estos antecedentes se comportaron como factores de riesgo (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis bivariado de los factores clínicos										
Variable		Grupo				X ²	p	OR	IC 95%	
		Casos		Controles					Inf.	Sup.
		n	%	n	%					
Días de EIH	≤ 5 días	21	6.8	66	21.4	32.43	.000	4.75	2.71	8.31
	≥ 6 días	133	43.2	88	28.6					
Motivo de Ingreso	No infeccioso	123	39.9	109	35.4	3.42	.064	0.61	.361	1.03
	Infeccioso	31	10.1	45	14.6					
Ingreso previo	NO	105	34.1	110	35.7	.386	.535	1.16	0.17	1.89
	SI	49	15.9	44	14.3					
IAAS	NO	34	11	86	27.9	36.91	.000	4.46	2.17	7.33
	SI	120	39	68	22.1					
Tratamiento previo	NO	115	37.3	132	42.9	5.90	.015	2.03	1.14	3.63
	SI	39	12.7	22	7.1					
Servicio de ingreso	Urgencias	3	1	14	4.5	10.58	.102	NC	-	-
	Cirugía	37	12	32	10.4					
	MI	72	23.4	74	24					
	GYO	8	2.6	11	3.6					
	Pediatría	12	3.9	10	3.2					
	UCIN	14	4.5	9	2.9					
Días de uso de antibiótico	≤ 10 días	44	14.4	103	33.7	44.10	.000	4.95	3.05	8.05
	> 10 días	108	35.3	51	16.7					
Uso simultaneo ≥ 2 antibióticos	NO	60	19.6	85	27.8	7.58	.006	1.88	1.19	2.97
	SI	92	30.1	27.8	22.5					
Coinfección	NO	73	23.7	139	45.1	65.92	.000	10.28	5.53	19.10
	SI	81	26.3	15	4.9					

Tabla 4. EIH: Estancia IntraHospitalaria, IAAS: Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, MI: Medicina Interna, GYO: Ginecología y Obstetricia, UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

La proporción de casos expuestos a una mayor estancia hospitalaria (≥ 6 días) fue superior que en los controles ($p = 0.00$), encontrando que una estancia prolongada aumenta 4 veces el riesgo de generar resistencia en comparación con aquellos con estancias menores a 5 días (OR = 4.75; IC 95%: 2.71 – 8.31), así mismo, fue significativo ($p = 0.00$) y 4 veces superior (OR = 4.46; IC 95%: 2.17 – 7.33) el riesgo de generar resistencia en relación con la infección nosocomial que en comparación con una adquirida en la comunidad. Además, se encontró que recibir tratamiento antibiótico 48 horas previas aumentaba 2 veces el riesgo de resistencia bacteriana en comparación con aquellos sin consumo previo (OR = 2.03; IC 95%: 1.14 – 3.63), por su parte el aumento mayor a 10 días en el uso de antibióticos, así como el uso de 2 o más, fue estadísticamente significativo ($p = 0.00$) y ($p = 0.06$), respectivamente, aumentando el riesgo de resistencia (OR = 4.95; IC 95%: 3.05 – 8.05) y (OR = 1.88; IC 95%: 1.19 – 2.97). Por último, la presencia de coinfección bacteriana aumenta significativamente el riesgo hasta 10 veces de presentar resistencia en comparación con aquellos pacientes con presencia de un único aislado (OR = 10.28; IC 95%: 5.53 – 19.10). En cuanto a las variables motivo de ingreso, ingreso previo y servicio de ingreso, no hubo diferencias significativas ($p > 0.00$).

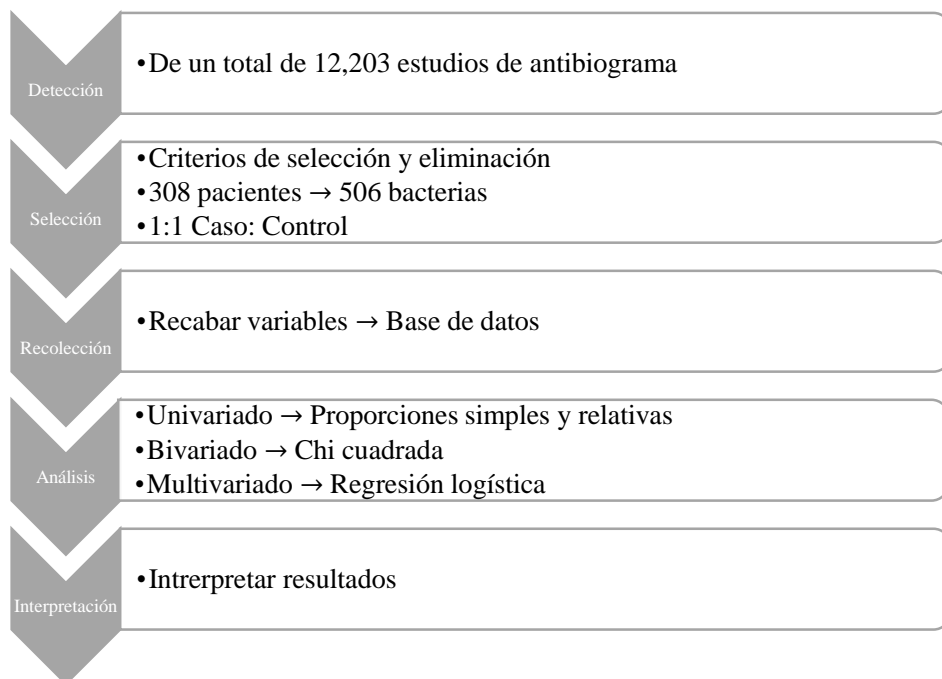
Posterior al análisis bivariado, se realizó el estadístico multivariado con aquellas variables significativas, es decir, días de estancia intrahospitalaria, infección asociada a la atención en salud, tratamiento previo, días de uso de antibiótico, uso simultáneo de dos o más antibióticos y coinfección; encontrando como factor de riesgo independiente para adquirir resistencia bacteriana a la infección asociada a la atención en salud, días de uso de antibiótico, uso simultáneo de dos o más antibióticos y coinfección, tal como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables significativas en el modelo multivariado							
Variable		OR bruto	IC 95%		OR ajustado	IC 95%	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
IAAS	SI	4.46	2.17	7.33	1.49	1.08	2.06
	NO	1	-	-	1	-	-
Días de uso de antibiótico	> 10 días	4.95	3.05	8.05	1.72	1.26	2.35
	≤ 10 días	1	-	-	1	-	-
Uso simultáneo ≥ 2 antibióticos	SI	1.88	1.19	2.97	0.72	0.56	0.93
	NO	1	-	-	1	-	-
Coinfección	SI	10.28	5.53	19.10	1.82	1.46	2.27
	NO	1	-	-	1	-	-

Tabla 5. Variables significativas del modelo multivariado.

6.1 TESIS

Una estancia prolongada, tratamiento previo, infección nosocomial, más de 10 días de uso de antibióticos, coinfección y uso de dos o más antibióticos fueron los factores de riesgo significativos ($p < .05$) asociados a la multiresistencia, siendo las últimas cuatro variables factores de riesgo independientes para la resistencia a múltiples fármacos. El 68% de las bacterias Gram negativas y el 38% de las Gram positivas mostraron MDR, XDR o PDR, siendo *E. coli* y *P. aeruginosa* las bacterias multiresistentes más frecuentemente aisladas; estudios previos en otro hospital de la misma región también encontraron que el uso prolongado de antibióticos es como una variable significativa para la multiresistencia (21), por lo que, aunque cada hospital tiene establecidas medidas de control específicas, la duración de los ciclos de antibióticos constituye un objetivo que se volverá a visitar en los hospitales de esta región, así mismo, la identificación de los factores que contribuyen a la resistencia a múltiples fármacos hace posible influencia sobre aquellos que pueden modificarse mediante una mejores prácticas de prescripción y tienen más posibilidades de impactar el problema y, en el caso de factores no modificables, el conocimiento de los mismos permite enfatizar de antemano el manejo adecuado de los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de múltiples resistencias a los antibióticos.



VII. DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana es un problema de clase mundial que necesita monitoreo y control para reducir el daño. Por esta razón, los programas de salud pública dirigidos a acciones específicas son de suma importancia, estudiando así los factores que crean resistencia, como son, el factor humano, hospitalario y mal manejo, son necesarios para direccionar las acciones, por tanto, los resultados de este estudio contribuyen al desarrollo y potenciación de acciones preventivas contra la resistencia bacteriana.

En el presente estudio, como hallazgos importantes se encontró que una estancia prolongada, tratamiento previo, infección nosocomial, más de 10 días de uso de antibióticos, coinfección y uso de dos o más antibióticos fueron los factores de riesgo significativos ($p < .05$) asociados a la multiresistencia, siendo las últimas cuatro variables factores de riesgo independientes para la resistencia.

Dentro de los factores de riesgo relacionados con resistencia bacteriana, se encontró que una estancia prolongada mayor a 6 días aumenta el riesgo hasta 4.7 veces de generar resistencia bacteriana, si bien la literatura reporta que más de 5 días de hospitalización aumenta 5,3 veces debido a la exposición farmacológica y a los procedimientos a los que son sometidos la mayoría de los pacientes, por ejemplo, venoclisis o colocación de sonda Foley (20). Por otra parte, la exposición previa a antibióticos en un lapso no mayor a 48 horas es una constante observada que concuerda en la literatura como factor de riesgo, sin embargo, en otros estudios se identifica la toma de antibióticos desde un mes (19), hasta 3 meses previos a su ingreso (31) como factor de riesgo por bacterias multiresistentes, especialmente cuando se indica carbapenémicos, gliciliclinas, polimixinas y fluoroquinolonas (18,53), lo que pudiera deducir una mala indicación o un diagnóstico erróneo por parte del médico, o una mala administración del medicamento por parte del paciente.

Las infecciones asociadas a la atención en salud, reportada como significativa esto debido a la facilidad de transmisión que puede ser tanto por vía exógena, es decir, personal contaminado, o endógena donde la bacteria va mutando (41,54), y a que se ha reportado mayor resistencia en

pacientes con exposición a ambientes hospitalarios o centros de salud (55). Así mismo, el 65% de las infecciones nosocomiales fueron causadas por bacterias resistentes, a pesar de que en otros estudios se han reportado cifras menores de hasta el 47.5% (56), al tiempo que se ha demostrado que aumentan la mortalidad con un riesgo 3 veces mayor (17).

El uso prolongado de antibióticos que también muestra significancia como factor de riesgo, se ve influenciado por un número de importantes elementos, incluido el contexto ambiental, el poco conocimiento sobre la evidencia que respalda cursos más cortos de terapia, la influencia de otros clínicos y el papel de hábito y experiencia en la selección de la duración de los antibióticos (38). En este mismo sentido, en otro estudio se ha reportado un aumento del consumo de antibióticos hasta en un 36% (57), y en instituciones de nuestro país se reporta un uso indiscriminado donde casi el 100% de ingresos recibe antibióticos, siendo en su mayoría betalactámicos (58). En cuanto a la variable Coinfección, debido posiblemente a la mutación por medio de una bacteria resistente que le brinda los genes de resistencia por transferencia horizontal.

El uso de dos o más antibiótico, se muestra como factor de riesgo y así mismo, en otro estudio, mas de la mitad de todos los pacientes hospitalizados (51.5%) recibieron al menos 1 dosis de antibiótico sistémico, el 26.4% recibieron 2, el 1.6% 3 y el 0.1% recibieron 4 antibióticos, lo que los habla, como menciona Serra et al., a la no actualización de las guías de practica clínica así como a la no adherencia de muchos profesionales a ellas, que indican antibioticoterapia de forma empírica o sin conocimiento de los perfiles de sensibilidad (2,56). Aquellas variables que no mostraron significancia ($p > 0.05$) fueron motivo de ingreso, ingreso previo y servicio de ingreso, a pesar de que en un estudio de la región se mostraron las ultimas dos mencionadas como factores de riesgo (21).

En cuanto a las bacterias resistentes, la mayoría fueron bacilos Gram negativos (56%, 285 bacterias), el resto corresponde a cocos Gram positivos (44%, 221 bacterias); los Gram negativos que más frecuentemente se aislaron fueron, *Escherichia coli*, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y por último *Klebsiella pneumoniae*; dentro de los Gram positivos, fueron *Staphylococcus aureus*, seguido de *Staphylococcus epidermidis* y por ultimo, *Enterococcus faecalis*; concordando con lo ya previamente reportado en otro estudio de la región (15).

Así mismo, dentro de las bacterias con los índices más altos de resistencia, y concordando con la lista de prioridad de la OMS y con lo ya reportado de la región (15,37), se encuentran, dentro de las Gram negativas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y las enterobacterias; y de las Gram positivas a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus*; lo anterior y de acuerdo a la literatura, podría deberse a la plasticidad genética y la capacidad de adquirir y difundir un amplio repertorio de determinantes de resistencia, así como, a la presión selectiva del entorno hospitalario (45,59). Igualmente, existen estudios donde *Acinetobacter baumannii* se reporta con los niveles más altos de resistencia (60), reportándose en otros al menos un patógeno MDR en el 31% de los pacientes, un patógeno XDR en el 17 % y ningún PDR (53), a diferencia de nuestro estudio, que se reportaron mayores tasas de resistencia.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se destacan las propias del tipo de estudio, es decir, al ser un estudio retrospectivo, es posible que exista un sub registro, además, dado el contexto de un estudio similar, la población de referencia para este estudio fue la población hospitalaria donde se realizó, por lo que la conclusión de los hallazgos se limita al ámbito de la institución.

VIII. CONCLUSIONES

La OMS advirtió sobre la llegada, en el siglo xxi, de una era postantibiótica en la que a pesar de los más de 200 antibióticos desarrollados ninguno será lo suficientemente efectivo, llevado al mundo a una edad oscura en donde las infecciones tratables y cirugías se convertirán en una amenaza para la vida (61). El problema de la resistencia es un asunto inmerso dentro de un contexto social, económico y político que ha llevado a la falla de las medidas implementadas para su control. La teoría ecosocial de Nancy Kriger puede servir de base para desarrollar nuevas estas herramientas metodológicas debido a que refleja la complejidad del problema, ocasionada por la interacción de factores biológicos y sociales en diferentes niveles, inmersos, además, en un contexto histórico y del curso de la vida (62).

Los datos del presente estudio indicaron que, el nivel de resistencia es preocupante, dado que el 68% de las bacterias Gram negativas y el 38% de las Gram positivas mostraron MDR, XDR o PDR, las bacterias más frecuentemente asociadas a resistencia fueron: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; sin embargo, los niveles más altos de resistencia se presentaron en: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae*. Igualmente, dentro del total de bacterias aisladas, el 23.5% (119 bacterias), pertenecen a los grupos de prioridad de la OMS, el 97.5% (116 bacterias) son de prioridad crítica, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, el 1.6% (2 bacterias) son de prioridad alta, que corresponden a *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* ambos resistentes a vancomicina, y el .9% (1 bacteria) es de prioridad media, que corresponde a un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Y las bacterias resistentes mayormente asociadas a IAAS, corresponden a: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*.

Dentro de los servicios más afectados por la resistencia bacteriana, corresponden, por orden descendente a: Medicina Interna, seguido de Cirugía, Pediatría, UCIN, UTI, Ginecología y Obstetricia y por último Urgencias. Y por último, una estancia prolongada, tratamiento previo, infección nosocomial, más de 10 días de uso de antibióticos, coinfección y uso de dos o más antibióticos fueron los factores de riesgo significativos ($p < .05$) asociados a la multiresistencia, siendo las últimas cuatro variables factores de riesgo independientes para la resistencia a múltiples fármacos.

IX. REFERENCIAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 252.
2. Serra Valdés MA. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>
3. Mohr KI. History of antibiotics research. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2016 Dec 1;398:237–72.
4. Bruton LL, Hilal Dandan R, Knollmann Bjorn C. Goodman & Gilman. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Decimotercera. Mc Graw Hill; 2019.
5. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Vol. 4, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2013.
6. Gould K. Antibiotics: From prehistory to the present day. Vol. 71, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2016. p. 572–5.
7. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Atlanta, Georgia; 2019 Nov. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
8. Alós JI. Antibiotic resistance: A global crisis. Vol. 33, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier Doyma; 2015. p. 692–9.
9. Organización Panamericana de la Salud. *Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022*. Octava. Washington, D.C: OPS; 2019.
10. López-Velandia DP, Torres-Caycedo MI, Castro-Gutiérrez LT, Prada-Quiroga CF. Antibiotic resistance: origins, evolution and healthcare-associated infections. Vol. 34, *Salud Uninorte*. Universidad del Norte; 2018. p. 494–505.
11. Lee Ventola C. *The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats*. Vol. 40. 2015.
12. Lee Ventola C. *The Antibiotic Resistance Crisis Part 2: Management Strategies and New Agents*. Vol. 40. 2015.
13. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017 Jan 1;35:2–8.
14. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013 Jun;31(6):402–9.
15. Camacho-Silvas LA, Portillo-Gallo JH, Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Franco-Santillán R, Duque-Rodríguez J, et al. Multidrug, extended and pan-resistance to antimicrobials at the North of México. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2021 Aug 1;89(4):426–34.
16. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–81.

17. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015 Oct 1;19(4):161–7.
18. Lim CLL, Chua AQ, Teo JQM, Cai Y, Lee W, Kwa ALH. Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 Nov 1;76:48–57.
19. Padilla Serrano A, Serrano Castañeda JJ, Carranza Gonzalez R, Garcia Bonillo MP. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes e impacto clínico. *Official journal of the Spanish Society of Chemotherapy*. 2018;
20. Londoño Restrepo J, Macías Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016 Apr 1;20(2):77–83.
21. Camacho-Silvas LA, Portillo-Gallo JH, Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Franco-Santillán R, Duque-Rodríguez J, et al. Clinical factors associated to bacterial resistance at the North of Mexico. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2020;67(4):205–9.
22. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*. 2020 Jun 1;66(6).
23. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010;28(8):487–8.
24. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Annals of internal medicine*. 2019 Oct 15;171(8):547–54.
25. Frost I, van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: The role of international travel. Vol. 26, *Journal of Travel Medicine*. Oxford University Press; 2019.
26. Fasugba O, Das A, Mnatzaganian G, Mitchell BG, Collignon P, Gardner A. Incidence of single-drug resistant, multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections: An Australian laboratory-based retrospective study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019 Mar 1;16:254–9.
27. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Medicine*. 2016 Nov 1;13(11).
28. Saavedra-Trujillo CH, Arias-León G, Gualtero-Trujillo SM, Leal AL, Saavedra-Rojas SY, Murcia MI. Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2016 Oct 1;20(4):238–49.
29. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. Vol. 19, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2019. p. 313–6.

30. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569–81.
31. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, et al. Guidelines for antibiotic prescription in intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019;23:1–63.
32. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7(MAR).
33. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population. *Revista Clínica Espanola*. 2019 Apr 1;219(3):116–23.
34. OMS. The Global Strategy and Plan of Action on Public Health, Innovation and Intellectual Property (GSPOA) [Internet]. Available from: http://who.int/phi/implementation/phi_globstat_action/en
35. Escolà-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. Vol. 154, *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 351–7.
36. Escolà-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. *Medicina Clínica* [Internet]. 2020;(xx):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.11.002>
37. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Mar 1;18(3):318–27.
38. Langford BJ, Quirk J, Carey S, Daneman N, Garber GE. Influencing duration of antibiotic therapy: A behavior change analysis in long-term care. *American Journal of Infection Control*. 2019 Dec 1;47(12):1409–14.
39. Cornelius J C, M. Hong N. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;6:1–11.
40. de Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Medicine*. 2021 Jan 1;47(1):104–6.
41. Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, et al. Risk factors for hospital-acquired bacteremia due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Colombian hospital. *Biomedica*. 2016;36:69–77.
42. World Health Organization. Antibacterial Agents in preclinical development. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. 2017;16(C):113–23.
43. World Health Organization. Antibacterial agents in clinical development. *Infections in Hematology*. 2017;229–58.
44. Ángel M, Valdés S. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana Microbial resistance in the current context and the importance of knowledge and applicati. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2017;16(3):402–19. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>

45. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS ONE*. 2019 Mar 1;14(3).
46. Camacho Silvas LA, Portillo Gallo JH, Rivera Cisneros AE, Sánchez González JM, Franco Santillán R, Duque Rodríguez J, et al. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Cirugía y Cirujanos*. 2020;
47. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Medicine*. 2016;13(11):1–6.
48. Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature*. 2017;543(7643):15.
49. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres Pérez-Iglesias CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multiresistencia and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from urine culture. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017;34(4):660–5.
50. Diario Oficial de la Federación. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.
51. Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
52. Declaración de Helsinki.
53. Cucci M, Wooten C, Fowler M, Mallat A, Hieb N, Mullen C. Incidence and Risk Factors Associated with Multi-Drug-Resistant Pathogens in a Critically Ill Trauma Population: A Retrospective Cohort Study. *Surgical Infections*. 2020 Feb 1;21(1):15–22.
54. Pachori P, Goyalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Vol. 6, *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019. p. 109–19.
55. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1309–19.
56. Thamlikitkul V, Rattanaumpawan P, Sirijatuphat R, Wangchinda W. Integrated one-day surveillance of antimicrobial use, antimicrobial consumption, antimicrobial resistance, healthcare-associated infection, and antimicrobial resistance burden among hospitalized patients in Thailand. *Journal of Infection*. 2020 Jul 1;81(1):98–106.
57. Silva ACB e., Anchieta LM, Rosado V, Ferreira J, Clemente WT, Coelho JS, et al. Antimicrobial use for treatment of healthcare-associated infections and bacterial resistance in a reference neonatal unit. *Jornal de Pediatria*. 2021 May 1;97(3):329–34.
58. Meza A, Cruz E, Rodríguez P, Ramírez J, Solórzano F, Miranda M, et al. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México. *Programa Universitario de Investigación en Salud*. 2018;28.
59. Khan A, Davlieva M, Panesso D, Rincon S, Miller WR, Diaz L, et al. Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in *Enterococcus faecalis*. *Microbiology [Internet]*. 2019; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1916037116

60. Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública de México*. 2019;62(1, ene-feb):42.
61. Hamad M, Al-Marzooq F, Orive G, Al-Tel TH. Superbugs but no drugs: steps in averting a post-antibiotic era. Vol. 24, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2019. p. 2225–8.
62. Vanegas-múnera JM, Jiménez-quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo xxi : ¿ hacia una era postantibiótica ? *Rev Fac Nac Salud Pública* Vol 38 N° 1. 2020;1–6.

X. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento

Formulario de recolección de datos	
Nombre _____	Edad _____ Sexo _____
AHF _____	APP _____
APNP _____	
Dx ingreso _____	Servicio de ingreso _____ DEH _____
Ingreso previo _____	Tratamiento antibiótico previo _____
Infección Comunitaria ___ Intrahospitalaria ___	Antibiograma _____
Microorganismo aislado _____	Sitio de infección _____
Nivel de resistencia del microorganismo MDR ___ XDR ___ PDR ___	Número de días de uso de antibiótico _____
Uso de 2 o más antibióticos durante su estancia hospitalaria _____	Coinfección _____