

Caracterización de bacilos Gram negativos resistentes, aislados en Instituciones de Salud del Departamento de Boyacá, Colombia

Characterization of resistant Gram-negative bacilli isolated in health institutions in the Department of Boyacá, Colombia

Andrey Ucros-Álvarez¹, Sandra Galeano-Ariza², Diana Paola López-Velandia³, Sandra Helena Suescún-Carrero⁴

Resumen

Introducción. La resistencia antimicrobiana en bacilos Gram negativos afecta a la población mundial, en el contexto clínico se encuentra asociada con el incremento de la morbi-mortalidad y un mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro. **Objetivo.** Caracterizar perfiles de resistencia en bacilos Gram negativos aislados de pacientes de instituciones de salud del departamento de Boyacá durante los años 2021 a 2023. **Metodología.** Estudio descriptivo de corte transversal de caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia bacteriana, mediada por carbapenemasa, en muestras de pacientes de Instituciones Prestadoras de Salud. En las variables cualitativas se establecieron frecuencias absolutas y relativas y se utilizó χ^2 con un nivel de significancia de 0,05. **Resultados.** Se incluyeron 183 muestras con resistencia a carbapenémicos, siendo *Klebsiella pneumoniae* con 48,6% y *Pseudomonas aeruginosa* 24,0% los bacilos Gram negativos de mayor frecuencia dentro de las 13 especies aisladas. Los servicios de atención hospitalaria de donde se obtuvo un mayor número de aislados fueron la unidad de cuidado intensivo y hospitalización, siendo las muestras de orina la principal fuente de microorganismos. Las pruebas genéticas

1 Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5702-9435>

CvLAC https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002077048

Google scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=nvGnT6QAAAJ&hl=es>

2 Secretaría de Salud de Boyacá. Grupo de Investigación del Laboratorio de Salud Pública de Boyacá. Tunja, Colombia.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8113-3591>

CvLAC https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002259553

3 Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5408-6140>

CvLAC https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001612948

Google scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=9kNQHiMAAAJ&hl=es>

4 Secretaría de Salud de Boyacá. Grupo de Investigación del Laboratorio de Salud Pública de Boyacá. Tunja, Colombia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-4421>

CvLAC https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000073202

Google scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=UXAixpsAAAAJ&hl=es>

Correspondencia: sandrahsc@yahoo.com

identificaron 6 tipos de β -lactamasas KPC, VIM, NDM, OXA-48, AmpC y GES, encontrándose asociación estadísticamente significativa entre el tipo de β -lactamasas con el microorganismo productor ($p < 0,05$). **Conclusiones.** El principal mecanismo de resistencia identificado fue la producción de carbapenemasas KPC, NDM, y VIM. Conocer este perfil epidemiológico contribuye a ampliar la base de conocimiento disponible, lo cual es esencial para orientar la toma de decisiones clínicas en el manejo de infecciones causadas por bacilos multirresistentes.

Palabras clave: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, Enterobacteriaceae, Antibióticos Betalactámicos, Carbapenémicos, Farmacorresistencia Bacteriana.

Abstract

Introduction. Antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli affects the global population. In the clinical context, it is associated with increased morbidity and mortality and greater use of broad-spectrum antimicrobials. **Objective.** To characterize resistance profiles in Gram-negative bacilli isolated from patients from healthcare institutions in the department of Boyacá during the years 2021 to 2023. **Methodology.** A descriptive cross-sectional study of phenotypic and genotypic characterization of carbapenemase-mediated bacterial resistance in samples from patients from healthcare institutions. Absolute and relative frequencies were established for qualitative variables, and the χ^2 test was used with a significance level of 0.05. **Results.** A total of 183 samples with carbapenem resistance were included, with *Klebsiella pneumoniae* (48.6%) and *Pseudomonas aeruginosa* (24.0%) being the most frequently present Gram-negative bacilli among the 13 isolated species. The hospital care services from which the greatest number of isolates were obtained were the intensive care unit and hospitalization units, with urine samples being the main source of microorganisms. Genetic testing identified six types of β -lactamases: KPC, VIM, NDM, OXA-48, AmpC, and GES. A statistically significant association was found between the type of β -lactamase and the producing microorganism ($p < 0.05$). **Conclusions.** The main resistance mechanism identified was the production of carbapenemas KPC, NDM, and VIM. Understanding this epidemiological profile contributes to expanding the available knowledge base, which is essential for guiding clinical decision-making in the management of infections caused by multidrug-resistant bacilli.

Keywords: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, Enterobacteriaceae, beta Lactam Antibiotics, Carbapenems, Drug Resistance Bacterial.

Introducción

La resistencia a agentes antimicrobianos es una de las mayores amenazas para la salud de la población mundial, ya que interfiere con el manejo de enfermedades infecciosas producidas por microorganismos patógenos que cuentan con mecanismos de resistencia específicos. Las consecuencias en el contexto clínico incluyen la prolongación en el tiempo de estancia hospitalaria, el incremento de la morbimortalidad asociada y un mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro y medidas de soporte avanzadas (1,2); factores que, en conjunto, llevan al aumento del riesgo de fracaso terapéutico y por tanto a un incremento en los costos de atención en salud.

El Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) define la resistencia a carbapenémicos como una concentración mínima inhibitoria (CIM) ≥ 4 mg/L in vitro para imipenem, doripenem y meropenem, ≥ 2 mg/L para el ertapenem o que tras la tipificación molecular de la bacteria en estudio se haya identificado un gen codificador de carbapenemasas (3). Dentro de los mecanismos de resistencia bacterianos se encuentran la modificación de porinas y la recodificación de sitios blanco, sin embargo, son la sobreexpresión de bombas de eflujo ancladas a la membrana celular externa y las enzimas proteolíticas de anillos betalactámicos presentes en el espacio periplásmico, los mecanismos de resistencia

comúnmente identificados en los bacilos Gram negativos (4).

El estudio O'neills reportado por el Gobierno del Reino Unido (5), menciona que, si no se detiene el auge de resistencia antimicrobiana, se espera que para el año 2050 las infecciones ocasionadas por bacterias multidrogorresistentes occasionen cerca de 10.000.000 de muertes anuales, superando incluso las muertes ocasionadas por cáncer. Adicionalmente, si se mantiene este aumento en la resistencia antimicrobiana, se dificultará el avance hacia el logro de varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente los dirigidos a la salud y el bienestar, la reducción de la pobreza, el medio ambiente y el crecimiento socioeconómico (6).

El uso repetido de agentes antimicrobianos de amplio espectro, como los carbapenémicos, ha incrementado la resistencia principalmente en *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter baumannii*, los cuales, junto a otras especies productoras de β -lactamasas como *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Serratia* spp y *Proteus* spp, fueron incluidas en la lista de patógenos de prioridad crítica por resistencia a antimicrobianos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). A nivel mundial, los estudios epidemiológicos de Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (ERC) se han centrado en las más comunes, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras

de carbapenemasas, las cuales representan más del 90% de las cepas de ERC y se diseminan ampliamente en todo el mundo a través de múltiples rutas (8).

En Colombia los Enterobacteriales *E. coli*, *Klebsiella* spp y *Enterobacter* spp ocuparon los primeros lugares en la epidemiología de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) y de las infecciones adquiridas en la comunidad (9), por su parte, el meropenem fue el antibiótico de mayor uso para el manejo de infecciones ocasionadas por estos agentes etiológicos en los servicios de Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) reportados durante los años 2019 a 2022, con una Dosis Diaria Definida (DDD) promedio que oscila entre 19 y 17,7 (10).

Los perfiles epidemiológicos actualizados son una herramienta útil para la planificación de intervenciones dirigidas al control de bacterias multirresistentes en el entorno clínico, ya que permiten la implementación de nuevos protocolos de antibioticoterapia empírica, mejorando así, el abordaje terapéutico inicial y disminuyendo el uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro. Esta investigación tiene como objetivo analizar los perfiles de bacilos Gram negativos resistentes, aislados en Instituciones de Salud del Departamento de Boyacá, Colombia durante los años 2021 al 2023.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo de corte transversal de caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia bacteriana, mediada por carbapenemasas en aislados clínicos de bacilos Gram negativos resistentes de pacientes de Instituciones Prestadoras de Salud IPS del departamento de Boyacá, que cumplieron con los siguientes criterios: resistencia a Cefalosporinas de tercera y cuarta generación y resistente o intermedio a uno o más carbapenémicos: imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem. El periodo de recolección de las muestras se realizó durante los años 2021 a 2023.

La identificación y/o confirmación de los microorganismos Gram negativos se realizó en el laboratorio de Microbiología del LDSP, por el método de colorimetría avanzada en el sistema Vitek 2. La confirmación de mecanismos de resistencia antimicrobiana se realizó por medio de la detección de serin-carbapenemasas y metalo-β-lactamasa (MBL), ácido fenilborónico (en inglés APB) y ácido etilen-diamino-tetraacético/ácido mercaptoacético (en inglés EDTA/SMA) para Enterobacteriales, y para los BGNNF se realizó EDTA/SMA. Para la prueba de APB, se utilizaron las cepas ATCC control de *E. coli* 25922, *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705 (control positivo para KPC) y *K. pneumoniae* ATCC BAA 1706 (control negativo), y para la prueba de EDTA/SMA se utilizó la cepa control de

K. pneumoniae ATCC BAA 2146 (control positivo para nueva delhi metalobetalactamasa-NDM). Para la detección de genes codificantes de carbapenemasas, se utilizaron pruebas genotípicas como PCR convencional para los genes *blaKPC*, *blaGES*, *blaVIM*, *blaNDM*, y *blaOXA-48*, estas pruebas fueron realizadas por el Instituto Nacional de Salud (INS).

Dentro de los montajes realizados en LDSP, se cuenta con un control de calidad interno, este incluye cepas de referencia ATCC de acuerdo con las recomendaciones y lineamientos del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio, así mismo para la validación de resultados de PCR se emplean controles positivos con cepas que presentan los genes a analizar. En el caso de tener resultados discordantes entre métodos, bien sea entre pruebas fenotípicas y moleculares, debe realizarse pruebas complementarias como repetición de los montajes y de esta manera esclarecer discrepancias.

Para el análisis estadístico se registró la información en el programa de Microsoft Excel, en el que se incluyeron las variables de interés recolectadas de la ficha epidemiológica de envío de aislamientos para confirmación de sensibilidad antimicrobiana; los resultados de confirmación fenotípica y los resultados de genotipificación. A partir de las variables cualitativas se establecieron frecuencias absolutas y relativas y se utilizó χ^2 que determinó la relación de dependen-

cia entre variables, con un nivel de significancia de 0.05 y con intervalos de confianza de 95%. El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 25.

El presente estudio fue evaluado por el Comité de Ética y Bioética de la Universidad de Boyacá mediante resolución RECT-088/2024 del 08 de marzo de 2024; adicionalmente, este no presentó ningún riesgo según la resolución 008430 de 1993 (11).

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 183 muestras aisladas en 9 IPS del departamento de Boyacá, 33% de ellas procedentes de la ciudad de Tunja que cuenta con los centros de atención hospitalaria de mayor complejidad en el departamento. El rango de edad de los pacientes fue de 4 a 104 años ($60 \pm 20,1$), de los cuales 73.8% correspondieron al sexo masculino. Los servicios en donde se aisló un mayor número de bacterias resistentes fueron UCI y hospitalización con el 87,4% del total de muestras. El sistema de excreción urinaria representó la principal fuente de aislados con un 34,4%, seguido de las muestras de sangre y exudados de regiones anatómicas colonizadas como heridas quirúrgicas, facies musculares, entre otros, que en conjunto representaron el 47,6% de las muestras analizadas. No se encontró asociación entre el sexo de los pacientes y las variables procedencia, servicio y muestra (Tabla 1).

Tabla 1. Variables asociadas a la población incluida en el estudio.

Variable	Mujeres n=48 (26,3%)	Hombres n=135 (73,7%)	Total n=183 (100%)	Valor P
Edad				
Menor de 60 años	20 (10,9)	59 (32,2)	79 (43,2)	
Mayor/igual 60 años	28 (15,3)	76 (41,5)	104 (56,8)	0,807
Procedencia				
Tunja	13 (7,1)	48 (26,2)	61 (33,3)	
Duitama	8 (4,4)	27 (14,8)	35 (19,1)	
Sogamoso	10 (5,5)	17 (9,3)	27 (14,8)	
Chiquinquirá	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (1,6)	
Otros	16 (8,7)	41 (22,4)	57 (31,1)	0,596
Servicios				
UCI	29 (15,8)	55 (30,1)	84 (45,9)	
Hospitalización	14 (7,7)	62 (33,9)	76 (41,5)	
Urgencias	4 (2,2)	14 (7,7)	18 (9,8)	
Consulta externa	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	
Sin dato	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (1,6)	0,176
Muestra				
Sangre	13 (7,1)	34 (18,6)	47 (25,7)	
Orina catéter	16 (8,7)	47 (25,7)	63 (34,4)	
Exudado	13 (7,1)	27 (14,8)	40 (21,9)	
Líquido transcelular	4 (2,2)	10 (5,5)	14 (7,7)	
Esputo	1 (0,5)	6 (3,3)	7 (3,8)	
Punta de catéter	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (1,6)	
Sin dato	1 (0,5)	8 (4,4)	9 (4,9)	0,820

Durante el periodo de estudio (2021-2023), de los 18 microorganismos más frecuentes aislados en los tres años fueron, del orden Enterobacteriales; *K. pneumoniae* con 89(48,6%), seguido de *S. marcescens* y

E. cloacae con 15(8,2%) y 7(3,8%), respectivamente. Del grupo de bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF), fue *P. aeruginosa* el de mayor frecuencia, identificándose en 44(24%) muestras (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los microorganismos más frecuentes en IPS del departamento de Boyacá durante el periodo de estudio.

Microorganismos	Frecuencia	% de aislamiento
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	89	48,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	24,0
<i>Serratia marcescens</i>	15	8,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	3,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	3,3
<i>Escherichia coli</i>	5	2,7
<i>Pseudomonas putida</i>	3	1,6
<i>Enterobacter xiangfangensis</i>	3	1,6

Microorganismos	Frecuencia	% de aislamiento
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1,1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,1
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,5
<i>Acinetobacter dispersus</i>	1	0,5
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0,5
<i>Morganella morganii</i>	1	0,5
<i>Serratia ureilytica</i>	1	0,5
<i>Providencia Rettgeri</i>	1	0,5
<i>Klebsiella variicola</i>	1	0,5
Total	183	100

Las muestras de orina representaron la principal fuente de microorganismos aislados, siendo *K. pneumoniae* con 27(14,8%) el que se presentó con mayor frecuencia, seguido de *E. coli* con 4(2,2%) aislados dentro del grupo de Enterobacteriales; *P. aeruginosa* con 15(8,2%) aislados, fue el BGNNF de mayor frecuencia dentro de este tipo de muestras. Las muestras sanguíneas representaron la segunda fuente de aislamiento de agentes patógenos, tales como *K. pneumoniae* con 28(15,3%) y *S. marcescens* con 5(2,7%) aislados dentro del grupo de Enterobacteriales, mientras que por el lado de los BGNNF fue *P. aeruginosa* con 9(4,9%).

Los servicios de atención hospitalaria de donde se obtuvo un mayor número de aislados en las muestras analizadas fueron UCI, hospitalización y urgencias (Tabla 1). En el servicio de UCI las Enterobacteriales que predominaron fueron *K. pneumoniae* con 44(24,0%) y *S. marcescens* con 11(6,0%), mientras que entre los BGNNF, fue *P. aeruginosa* con 20(10,9%). El comporta-

miento de los dos grandes grupos de bacterias fue similar en hospitalización y urgencias, donde *K. pneumoniae* se encontró en 35(19,1%) y 8(4,4%) muestras procedentes de estos servicios, mientras que *P. aeruginosa* se identificó en 19(10,4%) y 4(2,2%) de las muestras, respectivamente. Otros Enterobacteriales de relevancia dentro de los aislados fueron *E. coli* con 5(2,7%) en el servicio de hospitalización y *S. marcescens* con 2(1,1%) en urgencias.

En la tabla 2 se encuentran relacionados los mecanismos de resistencia identificados según la especie de bacilo gramnegativo analizada. Las pruebas genéticas identificaron seis tipos de β-lactamasas; *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC), New Delhi Carbapenemasa (NDM), Metaloenzima tipo VIM, oxacilinasa-48 (OXA-48), Guiana extended-spectrum (GES) y cefalosporinasas (AmpC). Además, a partir de la interpretación del perfil de resistencia en el antibiograma, fue posible identificar otros mecanismos, como las bombas de eflujo y

alteraciones en porinas. *K. pneumoniae* fue la enterobacteria con el perfil de resistencia más amplio, con predominio de KPC (32,2%) y NDM (27,9%), además de ser el único microrganismo que presentó la coexistencia de ambos genes KPC-NDM tras la tipificación de los amplicones de los genes. *S. marcescens*, la segunda especie de mayor prevalencia en el grupo de Enterobacteriales, también presentó estos dos tipos de carbapenemas (KPC-NDM) como mecanismos principales de resistencia.

P. aeruginosa fue el BGNNF que presentó el mayor número de genes productores de

carbapenemas con 16 (80,0%) aislamientos correspondientes para la metaloenzima tipo VIM, seguido de KPC 13(22,0%). Así mismo, la coproducción KPC-NDM con 4 (66,6%) reportes también predominó en esta especie. Adicionalmente, esta bacteria fue la principal portadora de mecanismos de resistencia distintos a la producción de β -lactamasas, esto a partir de la producción de bombas de eflujo y alteración deporinas. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de carbapenemas con el BGN portador ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Mecanismo de resistencia según especie de Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores.

Microorganismos	Mecanismo de resistencia								Valor P
	KPC	NDM	KPC NDM	VIM	KPC VIM	OXA-48	GES	Otro	
<i>Klebsiella</i> spp.	31 (52,5%)	30 (58,8%)	32 (100%)	1 (5,0%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,000
<i>Serratia</i> spp.	11 (18,6%)	5 (9,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>Enterobacter</i> spp.	0 (0,0%)	9 (17,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,0%)	
<i>Escherichia coli</i>	2 (3,3%)	3 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Otras Enterobacterias	2 (3,3%)	4 (7,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (22,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (95,0%)	4 (66,6%)	0 (0,0%)	2 (100%)	9 (81,8%)	
Otros BGNNF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (9,0%)	
Total	59 (32,2%)	51 (27,9%)	32 (17,5%)	20 (10,9%)	6 (3,3%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	11 (6,0%)	

La figura 1 muestra el perfil de resistencia de las especies estudiadas según el tipo de carbapenemasa u otros mecanismos utilizados en respuesta a los carbapenémicos y ce-

falosporinas de tercera y cuarta generación incluidas en el antibiograma. Las carbapenemas NDM y KPC mostraron el perfil de resistencia más elevado en relación con

el tipo de antibiótico, con valores mínimos de 76,3% para ertapenem en el caso de KPC y del 94,1% para imipenem en el caso de NDM. Por su parte, la coexistencia de KPC-NDM aumentó el perfil de resistencia a valores mínimos del 96,8% para más de un antibiótico. La metaloenzima tipo

VIM obtuvo un valor mínimo del 30,0% para ertapenem, sin embargo, el formar la coproducción de VIM-KPC aumentó este valor mínimo a 66,6% y alcanzó el 100% de resistencia frente a meropenem y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

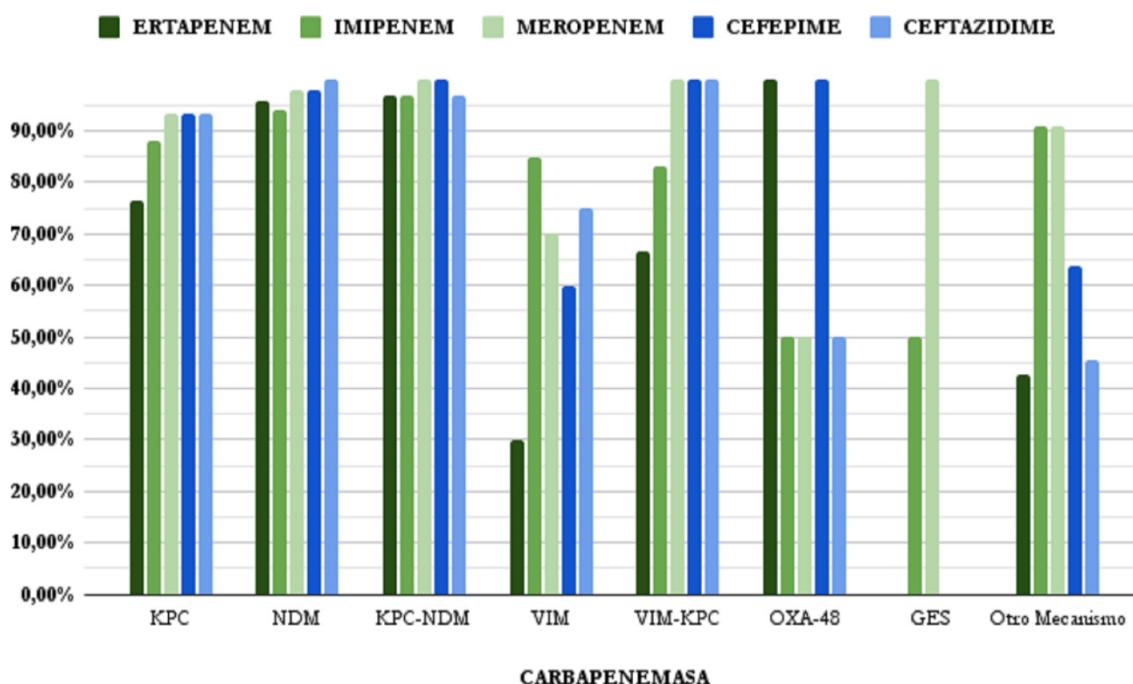


Figura 1. Perfil de resistencia de BGN frente a betalactámicos de amplio espectro.

Discusión

Uno de los principales avances para la ciencia en la historia de la humanidad ha sido el desarrollo de agentes antimicrobianos, lo que redujo en gran medida las tasas de morbilidad por enfermedades infecciosas en todo el mundo; sin embargo, microorganismos como las bacterias han demostrado

tener las cualidades suficientes para garantizar la subsistencia de su especie a pesar del ataque constante con antibióticos por parte de los humanos, siendo estos factores epigenéticos que les han permitido desarrollar mecanismos de resistencia con un nivel de especificidad que compite con la velocidad de invención de nuevos fármacos. Lo anterior se traduce en el preocupante

crecimiento exponencial de las tasas de resistencia a agentes antimicrobianos, incluidos aquellos de amplio espectro, que de no ser intervenido cuanto antes va a terminar por ser una de las principales causales de muerte a nivel mundial.

Los servicios de UCI de las instituciones incluidas en este estudio fueron la principal fuente de aislados clínicos resistentes a carbapenémicos, seguido por el de hospitalización, diferente a lo encontrado antes de la pandemia en los años 2018 y 2019 en los que la mayoría de aislamientos se obtuvieron de hospitalización (12). Esto podría explicarse por la suspensión de procedimientos no esenciales, que disminuyeron la hospitalización en salas de hospitalización general durante los primeros meses de la pandemia, así como aumentó el número de personas con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron a la UCI durante la emergencia (13). En el presente estudio, en estos servicios se mantuvo una constante de distribución de los microorganismos, en donde *K. pneumoniae* fue identificada con mayor frecuencia; resultado que concuerdan con lo descrito en otros estudios entre el 2018 y el 2019, *E. coli* fue la principal causa de infecciones en la UCI, pero, entre el 2020 y el 2021, *K. pneumoniae* pasó al primer lugar (14). Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en otros países donde *K. pneumoniae* se convirtió en el principal agente etiológico en la UCI debido al aumento de neumonías asociadas con el respirador en pacientes con

la COVID-19 (15,16). En otra investigación realizada por Guerra et al. en el año 2021 los resultados concuerdan con la distribución de especies reportadas, pero difiere en lo que respecta a los servicios en donde se aislaron dichos microorganismos, debido a que fueron los servicios no UCI con el 44,1% la principal fuente de bacilos resistentes, seguido de los servicios UCI con el 38% de aislados (17).

En otro estudio realizado en un centro hospitalario del departamento de Boyacá el principal patógeno encontrado en las muestras de orina fue *E. coli* (18), diferente a lo reportado en la presente investigación, en la que este fue el segundo microorganismo aislado después de *K. pneumoniae*. Estos resultados permiten identificar que si bien pueden presentarse variaciones entre la distribución de los microorganismos resistentes en los servicios de cada institución, explicadas por factores como las características propias de la población, la epidemiología local o el protocolo de antibioticotерапия específico de cada institución, una proporción significativa de los aislados se encuentra en los servicios UCI, lo que denota la repercusión clínica que trae consigo los procesos infecciosos ocasionados por agentes etiológicos con estos perfiles de resistencia, coincidiendo con lo reportado por Erazo–Maya et al. en un estudio en hospitales del departamento de Nariño, en el que el mayor número de aislamientos provenían de la UCI (19). Es de resaltar la

presencia de aislados de *S. marcescens* en los servicios UCI, debido a que 11 de los 15 aislados se encontraron en este servicio, su gran mayoría en muestras de sangre y exudado traqueal; resultado que concuerda con lo reportado en un estudio en Brasil publicado en 2020 en donde 45 de los 54 aislados de *S. marcescens* se identificaron en UCI y en las muestras previamente mencionadas (20). El hecho de que sean las muestras traqueales y sanguíneas las principales fuentes de *S. marcescens* justifica la estancia de estos pacientes en los servicios UCI, debido en parte, al compromiso de la vía respiratoria y la perfusión sistémica.

Dentro del grupo de bacilos Gram negativos resistentes, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron los microorganismos en los que se identificó la producción de β -lactamasas como el principal mecanismo de resistencia antimicrobiana, presentando asociación estadísticamente significativa entre el microorganismo y el tipo de enzima producida; coincidiendo con lo reportado en un estudio realizado en aislamientos de la cavidad oral, en el que la presencia del gen bla-VIM fue significativa entre aquellos aislamientos que presentaron el fenotipo carbapenemasa ($p<0,05$) (21). KPC fue la carbapenemasa identificada con mayor frecuencia independientemente del microorganismo, resaltando la producción de VIM y NDM, similar a lo descrito en una revisión sistemática (22) así como la coproducción de NDM-KPC en el caso de *K. pneumoniae*,

y VIM-KPC en el caso de *P. aeruginosa*. Estos resultados coinciden con los reportados en un estudio realizado en Barranquilla, en donde KPC fue la carbapenemasa más frecuente dentro de las Enterobacteriales (27,6%), VIM dentro del grupo de BGNNF (32,8%) y la coproducción NDM-KPC y VIM-KPC predominó en las especies de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* respectivamente (17). Otro estudio llevado a cabo en seis instituciones de alta complejidad en Bogotá mostró un comportamiento similar entre los bacilos Gram negativos analizados; por un lado, *Klebsiella spp.* codificó para KPC en el 98% de las muestras y la coproducción identificada fue NDM-KPC; por su parte, *P. aeruginosa* codificó KPC en el 75% de las muestras y la coproducción identificada fue VIM-KPC (23). En conjunto, estos resultados respaldan la asociación entre la especie de bacilo gramnegativo y el tipo de carbapenemasa que codifica su material genético, pero más preocupante aún, la capacidad de coproducción debe considerarse un hallazgo del alto riesgo epidemiológico, ya que está asociado con el aumento en el riesgo de IAAS y el aumento de los costos en la atención en salud (24). Adicionalmente, se ha reportado como la coproducción de distintos tipos de carbapenemasas reduce la eficacia de los betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas tipo carbapenemasa (25), lo que puede representar una respuesta inapropiada a la antibióticoterapia establecida y por tanto, un aumento de la morbimortalidad asociada a la

infección por microorganismos con capacidad de coproducción.

Fuera del territorio nacional, el comportamiento reportado en el perfil de resistencia de bacilos Gram negativos ha mostrado ser similar a los resultados discutidos anteriormente. A nivel de las Américas, un estudio realizado en Chile identificó a *P. aeruginosa* como la principal especie productora de β-lactamasas en las muestras analizadas, con la presencia de genes codificadores de KPC (52,4%) o VIM (47,5%) (26). Otro estudio realizado en Bolivia mostró que el perfil de resistencia para betalactámicos en especies de *K. pneumoniae*, se debía a la producción de KPC en el 21,6% de las especies portadoras de genes de resistencia (27). A nivel mundial, un estudio realizado en Estados Unidos mostró que de 1040 muestras de Enterobacteriales resistentes, el 59% eran portadoras de genes codificadores de KPC (28), por su parte, otro estudio realizado en China mostró que de 1801 cepas de Enterobacteriales resistentes, el 77% contaba con genes productores de KPC y NDM (29). Esto refleja la tasa de resistencia global a carbapenémicos, que de acuerdo con un estudio multicéntrico que incluyó 8787 muestras de Enterobacteriales procedentes de 64 centros de atención hospitalaria de todo el mundo, mostró una tasa de resistencia del 4,5% para punto de corte del año 2019 (30).

Si bien en algunos centros asistenciales se cuenta con los recursos para el cultivo e

identificación del posible agente infeccioso, no todos cuentan con los recursos de complementar el estudio con la tipificación genética que permite caracterizar el perfil de resistencia del microorganismo, sin embargo, a partir de perfiles epidemiológicos propios de una zona geográfica en particular, se puede apoyar el juicio clínico empírico para la toma de decisiones relacionadas con el agente antimicrobiano ideal sin que la ausencia de tipificación genética inmediata represente un limitante absoluto. Los resultados del presente estudio, permiten identificar un perfil epidemiológico en donde la resistencia de la especie *K. pneumoniae* se debe principalmente a la producción de carbapenemas tipo KPC o su coproducción con NDM, mientras que en la especie de *P. aeruginosa* se debió a la producción de VIM o su coproducción con KPC, información que al considerarse en conjunto con factores como penetración y concentración tisular del agente antimicrobiano y características propias del huésped, aumentan la probabilidad de éxito basada en el juicio clínico empírico ante la ausencia de una tipificación genética del agente infeccioso identificado.

Las recomendaciones actuales para el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (31), incluyen el uso de ceftazidime-avibactam o meropenem-varbobactam en caso de cepas de *K. pneumoniae* productora de KPC, mientras que ante cepas de *P. aeruginosa* resistentes,

imipenem-relebactam o fosfomicina han mostrado mayor respuesta. En cuanto a las recomendaciones específicas para el control de infecciones por bacterias multirresistentes se deben contar con aislamientos de pacientes colonizados o infectados, así como el uso racional y precoz de antimicrobianos, evitando tratamientos innecesarios o prolongados y promoviendo la extracción oportuna de dispositivos invasivos como catéteres. De igual forma, es importante fortalecer la vigilancia y las intervenciones de salud pública para combatir la resistencia mediada por carbapenemas en la región (32), implementando estrategias como el desarrollo de protocolos institucionales y departamentales contextualizados al perfil epidemiológico actual. En Colombia, se encuentran establecidas directrices dirigidas a incentivar el estudio e investigación de los microorganismos multirresistentes y la resistencia antimicrobiana, resaltando la importancia del abordaje intersectorial (salud humana, salud animal, medio ambiente) para la creación de intervenciones específicas (33).

Al considerar el impacto económico negativo de la resistencia a agentes antimicrobianos, la disparidad entre producción de nuevos antibióticos en relación a la expresión de nuevos mecanismos de resistencia y la alta morbilidad de las infecciones por este tipo de agentes (34), es fundamental no solo ampliar la investigación dirigida a la identificación de perfiles de resistencia y transferencia de estos mecanismos,

sino también hacer un uso racional de los agentes antimicrobianos disponibles en los distintos sectores económicos. La resistencia microbiana ha llevado a la búsqueda de otras alternativas para su contención, se ha descrito el uso de péptidos, por sus características intrínsecas antimicrobianas, por las interacciones sinérgicas y antagónicas que presentan. Estas propiedades han permitido estudiar péptidos que representan un nuevo enfoque inmunomodulador para el tratamiento de infecciones, que pueden ser considerados por sí solos y en sinergia con antibióticos comunes, como una alternativa ante la baja eficiencia actual de los antibióticos (35).

Las limitaciones de la presente investigación incluyen el no conocer el desenlace clínico de los pacientes en quienes se aislaron microorganismos resistentes ya que sin estos datos no es posible conocer la repercusión que este tipo de infecciones produjo en la salud de la población estudiada, de igual forma, el no tener acceso al manejo antimicrobiano implementado en cada caso, se limita el análisis de la toma de decisiones y juicio clínico que actualmente se emplea en el departamento para enfrentar este tipo de microorganismos.

Conclusiones

Las especies de bacilos Gram negativos con mayor perfil de resistencia identificadas en

las instituciones de salud del departamento de Boyacá fueron *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, destacándose la producción de las carbapenemasas KPC y VIM, respectivamente, así como la coproducción de NDM-KPC o VIM-KPC en algunos casos. Entre todas las muestras analizadas, independientemente del agente etiológico portador del gen codificador, KPC fue la carbapenemasa de mayor prevalencia. Este perfil epidemiológico en Boyacá resulta consistente con lo reportado en otras regiones de las Américas y contribuye a ampliar la base de conocimiento disponible, lo cual es esencial para orientar la toma de decisiones clínicas en el manejo de infecciones causadas por bacilos multirresistentes y favorece el desarrollo de políticas institucionales y nacionales encaminadas al uso racional de antimicrobianos y disminuir la resistencia derivada del uso indebido de estos agentes.

Financiación

Secretaría de Salud de Boyacá y Universidad de Boyacá, Centro de Investigación para el Desarrollo CIPADE

Conflictos de interés

Los autores manifestamos que no existe conflicto de intereses en el trabajo realizado.

Referencias

1. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(1): 15-21. doi: <https://doi.org/10.1177/2049936115621709>
2. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
3. Agency for Healthcare Research and Quality. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) control and prevention toolkit [Internet]. Rockville (MD): AHRQ; 2023. Disponible en: <https://archive.ahrq.gov/hai/patient-safety-resources/cre-toolkit/index.htm>
4. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Aug;25(8):943-950. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.013>
5. O'Neill J. Addressing drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016 Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
6. Organización Mundial de la Salud; Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; Organización Mundial de Sanidad Animal. La resistencia a los antimicrobianos y el marco de cooperación de las Naciones Unidas para el desarrollo sostenible [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/10/unsdcf-amr-guidance-web-final-es.pdf>
7. Venter H. Reversing resistance to counter antimicrobial resistance in the World Health Organisation's critical priority of most dangerous pathogens. *Biosci Rep*. 2019; 29 (4): 1-12. <https://doi.org/10.1042/BSR20180474>
8. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, Xie L, Yang C, Ma X, Li H, Li W, Zhang X, Liao K, Man S, Wang S, Wen H, Li B, Guo Z, Tian J, Pei F, Liu L, Zhang L, Zou C, Hu T, Cai J, Yang H, Huang J, Jia X, Huang W, Cao B, Wang H. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):e01882-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01882-17>

9. Instituto Nacional de Salud (Colombia). Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS 2018). Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2018.
10. Instituto Nacional de Salud (Colombia). Comportamiento de la vigilancia nacional del consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario en Colombia [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2022. Disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/CTDLab/Publicaciones/Prot_Vig_cons_antibiot.pdf
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 843/1993 del 4 de octubre, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá; 1993.
12. De La Cadena E, Pallares CJ, García-Betancur JC, Porras JA, Villegas MV. Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021. Biomédica. 2023;43:457-73. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7065>
13. van Duin D, Barlow G, Nathwani D. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: A debate. JAC Antimicrob Resist. 2020;2:4-5. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa053>
14. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. Biomédica. 2017;37:473-85. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>
15. Martínez-Guerra BA, González-Lara MF, de León-Cividanes NA, Tamez-Torres KM, Román- Montes CM, Rajme-López S, et al. Antimicrobial resistance patterns and antibiotic use during hospital conversion in the COVID-19 pandemic. Antibiotics. 2021;10:1-9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020182>
16. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? J Med Virol. 2020;92:1699-700. <https://doi.org/10.1002/jmv.25953>
17. Guerra-Sarmiento Marlene, Ruiz-Martin-Leyes Fernando, Arzuza-Ortega Laura, Maestre-Serrano Ronald. Caracterización de bacilos Gram negativos multirresistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). Rev. Chil. infectol. 2021; 38(2): 189-196. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200189>
18. Castro LT, Torres MI, Castañeda LM, López DP, Prada CF. Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Revista Investig. Salud Univ. Boyacá. 2015;2:116-130. Disponible en: <https://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/132>
19. Erazo M, Cerón JL, Vela Valencia CM, Mejía Ortíz LG, Burbano Rosero EM. Caracterización de la resistencia antimotíca de aislados de Klebsiella pneumoniae causante de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) en el Departamento de Nariño. NOVA [Internet]. 2025 Jul. 1 [cited 2025 Aug. 22];23(44). Available from: <https://revistas.universidadmayor.edu.co/index.php/nova/article/view/2490-->
20. Ferreira RL, Rezende GS, Damas MSF, Oliveira-Silva M, Pitondo-Silva A, Brito MCA, Leonardez E, de Góes FR, Campanini EB, Malavazi I, da Cunha AF, Pranchevicius MDS. Characterization of KPC-Producing *Serratia marcescens* in an Intensive Care Unit of a Brazilian Tertiary Hospital. Front Microbiol. 2020 May 20; 11: 956. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00956>
21. González Norma Enid, Zapata Alejandro Cuartas, Sánchez-Henao Diego Fernando, Chávez-Vivas Mónica. Resistencia a antibióticos β-lactámicos y eritromicina en bacterias de la cavidad oral. Nueva [Internet]. Diciembre de 2020 [consultado el 16 de septiembre de 2025]; 18(34): 27-45. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000200027&lng=en. Publicación electrónica del 4 de enero de 2021. <https://doi.org/10.22490/24629448.3928> .
22. Castañeda Jeimmy, Gómez Karen, Corrales Lucía, Cortés Sebastián. Perfil de resistencia a antibióticos en bacterias que presentan la enzima NDM-1 y sus mecanismos asociados: una revisión sistemática. Nova [Internet]. 2016 June [cited 2025 Sep 17]; 14(25): 95-111. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702016000100008&lng=en.

23. Remolina G, Sergio Andrés, Conde M, Carlos Enrique, Escobar C, José Camilo, Leal C, Aura Lucia, Bravo O, Juan Sebastián, Saavedra R, Sandra Yamile et al. Carbapenemases produced in *Klebsiella* spp., and *Pseudomonas aeruginosa* in six hospitals in Bogotá - Colombia. *Rev. chil. infectol.* 2021 Oct; 38(5): 720-723. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000500720>
24. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 22 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemas>
25. Thomson GK, Snyder JW, McElheny CL, Thomson KS, Doi Y. Coproduction of KPC-18 and VIM-1 Carbapenemases by *Enterobacter cloacae*: Implications for Newer β-Lactam-β-Lactamase Inhibitor Combinations. *J Clin Microbiol.* 2016 Mar;54(3):791-4. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02739-15>
26. Costa Jandira S, Tomás da, Lima Celia A, Vera-Leiva Alejandra, San Martín Magdalena Iván, Bello-Toledo Helia, Domínguez Yévenes Mariana et al. Carbapenemases en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos aisladas en hospitales de Chile. *Rev. Chil. infectol.* 2021 Feb; 38(1): 81-87. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000100081>
27. Merchán Reyes Jenny Jackeline, Gerardo Ortiz Jonnathan. Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. *Vive Rev. Salud.* 2021 Dic; 4(12): 9-22. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.105>
28. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, Cober E, Garner OB, Jacob JT, Satlin MJ, Fries BC, Garcia-Diaz J, Doi Y, Dhar S, Kaye KS, Earley M, Hujer AM, Hujer KM, Domitrovic TN, Shropshire WC, Dinh A, Manca C, Luterbach CL, Wang M, Paterson DL, Banerjee R, Patel R, Evans S, Hill C, Arias R, Chambers HF, Fowler VG Jr, Kreiswirth BN, Bonomo RA; Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun; 20(6): 731-741. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30755-8)
29. Wang Q, Wang X, Wang J, Ouyang P, Jin C, Wang R, Zhang Y, Jin L, Chen H, Wang Z, Zhang F, Cao B, Xie L, Liao K, Gu B, Yang C, Liu Z, Ma X, Jin L, Zhang X, Man S, Li W, Pei F, Xu X, Jin Y, Ji P, Wang H. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016). *Clin Infect Dis.* 2018 Nov 13; 67(suppl_2): S196-S205. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy660>
30. Sader HS, Carvalhaes CG, Arends SJR, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacteriales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Feb 11; 76(3): 659-666. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa504>
31. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13; 69(Suppl 7): S565-S575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
32. Pillonetto M, Wink PL, Melano RG, Jiménez-Pearson MA, Melgarejo Touchet NL, Saavedra Rojas SY, Kulek DNO, Abreu AL, Peral RT, Miorando R, Sati H, Thomas GR, Galas M, Pardo PR, Kiffer CRV, D'Alincourt Carvalho Assef AP; CARBA-LAC Group. Carbapenemases producing gram-negative bacteria surveillance in Latin America and the caribbean: a retrospective observational study from 2015 to 2020. *Lancet Reg Health Am.* 2025 Jul 15;49:101185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101185>
33. Congreso de la República de Colombia. Ley 2506 de 2025. Por medio de la cual se fomenta la investigación científica y tecnológica para combatir microorganismos multirresistentes y prevenir la resistencia antimicrobiana y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 53200, 2 agosto 2025. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=261756>
34. Camacho Silvas Luis Arturo. Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2023; 97: e202302013. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272023000100307&lng=es&tlang=es

35. Guevara Agudelo Fredy Alexander, Muñoz Molina Liliana Constanza, Navarrete Ospina Jeannette, Salazar Pulido Luz Mary, Pinilla Bermúdez Gladys. Innovaciones en la terapia antimicrobiana. Nova [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 Oct 02] ; 18(34): 9-25. <https://doi.org/10.22490/24629448.3921>

© 2025 – Andrey Ucros-Álvarez, Sandra Galeano-Ariza, Diana Paola López-Velandia, Sandra Helena Suescún-Carrero.



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). Use, distribution, or reproduction in other forums is permitted, provided that the original author and copyright owner are credited and the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution, or reproduction is permitted that does not comply with these terms.