



GERMEN

Información para el personal del área de la salud

ISSN 2590-728X

Volumen 1 N° 2- 2018
Medellín- Colombia

° Editorial

° Epidemiología de las Neumonías Asociadas al Ventilador, en adultos internados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Valle de Aburrá y Rionegro, Grupo GERMEN, años 2014 - 2016. Pag, 4.

° Endocarditis Infecciosa: Puntos clave para el diagnóstico por el laboratorio. Pag, 6.

° Utilidad de la Identificación directa de microorganismos a partir de muestras de orina y hemocultivos positivos utilizando la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight). Pag, 11.

° Características clínicas, epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina en Medellín. Pag, 13.

° Estudio comparativo de identificación de *Candida* spp. y determinación fenotípica y molecular de la sensibilidad a equinocandinas en 147 aislamientos de hemocultivos en 15 hospitales de Medellín, Colombia. Pag, 16.

-GERMEN- UNA EXPERIENCIA EXITOSA

Editorial

Hace cerca de 10 años, concebimos la idea de convertir los datos de los laboratorios de microbiología en algo de mayor impacto. En agosto del año 2008, creamos un grupo interinstitucional y multidisciplinario, conformado por 13 hospitales del área metropolitana del Valle de Aburrá en Antioquia – Colombia, con el fin de fortalecer el conocimiento de la resistencia a los antibióticos, vigilar la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y estandarizar los procedimientos en los laboratorios de microbiología.

Varios hechos ahora nos llenan de orgullo y satisfacción:

- ° Para el año 2017 participaron 34 instituciones hospitalarias y 8 laboratorios clínicos ambulatorios.
- ° La Organización Mundial de la Salud en sus últimas declaraciones define como prioritario para la contención del problema mundial de salud pública, trabajar en estas actividades que ya nosotros realizamos hace muchos años.
- ° GERMEN fue seleccionado como una de las experiencias exitosas a ser presentadas en el foro Anual de la Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas en el año 2017, recibiendo por parte de los asistentes un reconocimiento especial.
- ° Nuestro trabajo, visualizado a través de las publicaciones, ha trascendido fronteras y en el mes de Junio de 2017, fuimos invitados a Miami a presentar la experiencia de GERMEN en el foro “Development of the Regional Guidelines for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean, organizado por Florida International University.
- ° En el mes de octubre de 2017, igualmente nos invitaron a presentar la experiencia en el foro “Utilización de datos para incitar medidas sobre la implementación de la gestión de antibióticos en Sudamérica, realizado en Lima, Perú, con la participación de la OMS, OPS, CDC y representantes de los Ministerios de Salud de cada país.

Esperamos como grupo Multidisciplinario e Interinstitucional, continuar contribuyendo a nivel de cada hospital, y, en el ámbito local, regional y mundial, con la prevención y control de uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, la resistencia a los antibióticos.

Agradecemos a cada una de las personas de los Laboratorios e Instituciones que con su trabajo lo hacen posible.

Carlos Robledo R, MD.
Director GRUPO GERMEN



Comité Editorial:

- ° Carlos Robledo Restrepo, MD. Especialista en Microbiología y Parasitología Médicas, Especialista en Patología Clínica
- ° Jaime Robledo Restrepo, MD. Especialista en Microbiología y Parasitología Médicas, Doctor en Ciencias Médicas
- ° Natalia Maldonado Lizarazo, Microbióloga y Bioanalista, Magister en Epidemiología

Diseño y diagramación: Camila Narváez Cardona, Comunicadora Corporativa

Este boletín es propiedad del GRUPO GERMEN. Recibió apoyo económico irrestricto de bioMérieux para su realización.
La información presentada es independiente del ente financiador y las opiniones expresadas son responsabilidad de cada uno de los autores.

° Este boletín es de carácter gratuito y está prohibida su venta ° Medellín- Colombia

PROGRAMA DE VIGILANCIA DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA

El Programa de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos consiste en la recolección anual de la información de los resultados de identificación y pruebas de sensibilidad a antibióticos de los microorganismos aislados de muestras de pacientes atendidos en instituciones hospitalarias y laboratorios clínicos del Área Metropolitana del Valle de Aburrá y de la región del Oriente Antioqueño. A la fecha, El Grupo GERMEN ha colectado y analizado la información de 10 años consecutivos, para un total de 622.473 aislamientos.

1

°Información de microorganismos y su comportamiento de la sensibilidad a antibióticos

La información de los microorganismos y su sensibilidad a los antibióticos es obtenida en los laboratorios de microbiología de las instituciones hospitalarias empleando los procedimientos de rutina y mediante el uso de sistemas automatizados como: 78,1% Vitek 2 Compact (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia), 18,8% MicroScan WalkAway (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, Estados Unidos) y 3,1% BD Phoenix (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos); en dos laboratorios, se cuenta además con equipos de espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación de microorganismos. Todos los laboratorios tienen programas de control de calidad internos periódicos para las pruebas de sensibilidad a antibióticos empleando cepas ATCC® de referencia y participan en programas de control de calidad externos nacionales y/o internacionales.

2

°Recolección y auditoria de la información

La información es recolectada anualmente y a las bases de datos de cada institución se les aplica un protocolo de auditoria que contempla la revisión de campos de datos completos de cada registro, la normalización de los tipos de localización y la verificación vía telefónica de resultados infrecuentes de sensibilidad a antibióticos, con base en la guía para el análisis y la presentación de resultados acumulativos de pruebas de sensibilidad, M39-A4 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, en inglés).

3

°Análisis de información

La información es analizada anualmente usando WHONET®, un programa informático diseñado por Organización Mundial de la Salud para el manejo y análisis de la información de los laboratorios de microbiología (www.whonet.org). Para los perfiles de sensibilidad a antibióticos se analiza sólo el primer aislamiento por paciente y se excluyen los aislamientos obtenidos de cultivos de vigilancia epidemiológica (muestras de hisopado rectal, faríngeo y fosas nasales), así como controles de calidad o muestras ambientales. La interpretación de las concentraciones inhibitorias mínimas o halos de inhibición para cada antibiótico se realiza con los puntos de corte del CLSI vigentes para el periodo analizado.

4

°Divulgación de información

Se realizan reuniones académicas con el personal del laboratorio de microbiología y comités de control de infecciones de las instituciones participantes para la presentación y discusión de los perfiles de sensibilidad a antibióticos analizados en la región. Esta información se divulga periódicamente en la página web: www.grupogermen.org, en eventos académicos, publicaciones en revistas indexadas y a través de otros medios de comunicación y redes sociales.



El Grupo GERMEN ha colectado y analizado la información de 10 años consecutivos, para un total de 622.473 aislamientos

Epidemiología de las Neumonías Asociadas al Ventilador, en adultos internados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Valle de Aburrá y Rionegro, Grupo GERMEN, años 2014 - 2016

Elaborado por:

Francisco Molina Saldarriaga MD.
Médico Internista, Intensivista
Magister Epidemiología
Coordinador UCI - Clínica Bolivariana y SOMA
Medellín - Colombia

Se presentan los microorganismos relacionados con Neumonías Asociadas a la Ventilación Mecánica (NAV), que fueron aislados a partir de muestras del tracto respiratorio de pacientes adultos internos en las diferentes unidades de cuidado intensivo de instituciones hospitalarias del Área Metropolitana del Valle de Aburrá y del municipio de Rionegro, Antioquia, entre los años 2014 y 2016. Se consideró el primer aislado de cada paciente, y sólo se analizaron los microorganismos que según los lineamientos del protocolo de vigilancia de infecciones asociadas a dispositivo del Instituto Nacional de Salud fueron considerados agentes etiológicos de NAV.

El último informe del Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia – GRUVECO, publicado hace siete años (1), que incluyó información de 39 unidades de cuidado intensivo en ocho ciudades de Colombia

entre los años 2007 a 2009, reportó que los gérmenes más frecuentes en NAV fueron *Pseudomonas aeruginosa* (23,4%), *Klebsiella pneumoniae* (19,7%), *Staphylococcus aureus* (12,1%) y *Escherichia coli* (5%). Para los años 2014 y 2016, el Grupo GERMEN reporta que *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* siguen siendo los microorganismos más frecuentes. El tercer lugar en frecuencia lo ocupa *Staphylococcus aureus* pero comparativamente con informes previos ha disminuido en su proporción. *Stenotrophomonas maltophilia*, una bacteria que se caracteriza por resistencias intrínsecas a múltiples antibióticos, incluyendo carbapenémicos, se presenta en el cuarto lugar dentro de las etiologías de la NAV en esta población (Tabla 1).

Con relación al comportamiento de la sensibilidad a antibióticos, entre el 2014 y 2016, se encontraron diversos mecanismos de resistencia en los microorganismos analizados. Se encontró una alta proporción de aislamientos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae* (21%) y en *Escherichia coli* (31%). La sensibilidad de los antibióticos más usados para evitar el uso de carbapenémicos como son piperacilina/ tazobactam y cefepime en *Klebsiella pneumoniae* fue del 69,7% y 69,4%, respectivamente (Tabla 2). Esta sensibilidad ha caído de forma importante desde el informe publicado en el 2010, en el cual la sensibilidad fue del 76,37% para piperacilina/tazobactam y del 85,27% para cefepime, lo cual indica el incremento de aislamientos que expresan mecanismos de resistencia tales como la producción de enzimas BLEE y AmpC.

Se observó una producción de enzimas carbapenemasas del 10,2% en *Klebsiella pneumoniae* y 11,7% en *Enterobacter cloacae*, determinada por un resultado positivo en la prueba de Hodge modificada y en la prueba de sinergismo con ácido borónico realizadas en los laboratorios de microbiología. Un 12,4% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* tuvieron un perfil de resistencia compatible con la producción de enzimas carbapenemasas, de los cuales sólo uno presentó un resultado positivo a la prueba de sinergismo entre el carbapenémico y ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, sugiriendo así la presencia de

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes aislados de pacientes adultos con Neumonías Asociadas al Ventilador en Unidades de Cuidados Intensivos del Valle de Aburrá y municipios vecinos Grupo GERMEN, años entre 2014 y 2016.

Microorganismo	Número de aislamientos	Porcentaje (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	68	25,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64	23,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	8,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	6,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	17	6,3
<i>Escherichia coli</i>	13	4,8
<i>Serratia marcescens</i>	11	4,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	3,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	2,2
Especies de <i>Candida</i>	5	1,9
<i>Proteus mirabilis</i>	5	1,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	1,9
Otros microorganismos	26	9,7
TOTAL DE MICROORGANISMOS	269	100,0

enzimas metalobetalactamasas. Frente al informe de GRUVECO, se observa entonces el incremento en la resistencia a los carbapenémicos en los últimos años, ya que entre 2007 y 2009 era menor del 9% en *Klebsiella pneumoniae*, pero en ese entonces se desconocía si tal comportamiento era por múltiples mecanismos de resistencia o por la producción de estas enzimas carbapenemasas.

En contraste, la proporción de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SAMR) fue del 13,6% en esta población, lo que significa que SARM sólo representa el 1,1% de los gérmenes causales de NAV. Comparado con el informe de GRUVECO de hace 7 años, se observa una disminución importante ya que, en ese entonces, SAMR representó el 4,1% del total de agentes causales de NAV. Estos hallazgos sugieren que el uso empírico inicial de la vancomicina puede no ser una conducta adecuada en este grupo de pacientes.

Teniendo en cuenta que los principales gérmenes aislados corresponden a bacterias gram negativas, con alto potencial de resistencia, se sugiere seguir las directrices de la Guía Nacional de Neumonía Asociada al Ventilador, la cual recomienda el uso de un betalactámico diferente a un carbapenémico, como piperacilina/tazobactam o cefepime de acuerdo al que tenga

mejor sensibilidad local, sumado a un aminoglucósido, este último a pesar de su regular penetración pulmonar, es el antibiótico con mayor sensibilidad y da mayor posibilidad de acierto terapéutico. Sólo en caso de encontrar cocos gram positivos en el gram de las muestras obtenidas para el diagnóstico, se sugiere la adición de vancomicina o linezolid. Una recomendación adicional, para las UCI que tengan *Stenotrophomonas maltophilia* como microorganismo causal en más del 20% de las NAV, se debe usar el trimetoprim-/sulfametoxazol de forma empírica. Se debe seguir implementando estrategias de de-escalamiento, con base en el microorganismo y las concentraciones inhibitorias mínimas encontradas en el antibiograma.

Finalmente, se deben reforzar las medidas de prevención de NAV, dentro de éstas se ha promovido la aplicación de un conjunto de intervenciones conocido como el "paquete de ventilador". Este paquete incluye varios componentes: 1.) elevación de la cabecera de la cama a entre 30 y 45 grados, 2.) la interrupción diaria de la sedación y la evaluación diaria de disposición a retirar la intubación, 3.) lavados bucales cada 8 horas con clorhexidina, 4.) La medición cada 6-8 horas de la presión del manguito traqueal, 5.) El uso de tubos de succión subglótica y 6.) La profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la úlcera péptica.

En conclusión, los bacilos gram negativos siguen siendo los microorganismos más frecuentes de la NAV, con un incremento importante de sus mecanismos de resistencia. El incremento en la proporción de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* observado, puede ser una consecuencia del alto uso de antibióticos.

Encuentre las referencias de este artículo al finalizar esta versión ampliada del Boletín Grupo GERMEN.

Tabla 2. Sensibilidad a antibióticos (%) de los dos microorganismos más frecuentes en Neumonías Asociadas al Ventilador en pacientes adultos en Unidades de Cuidados Intensivos del Valle de Aburrá y municipios vecinos. Grupo GERMEN- años entre 2014 y 2016		
Nombre del antibiótico	% <i>S Klebsiella pneumoniae</i> (n: 68)	% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n: 64)
Ampicilina/ sulbactam	58,3	-
Piperacilina/tazobactam	69,7	65
Ceftazidima	72,1	79,7
Ceftriaxona	71,6	-
Cefepima	69,4	81,2
Aztreonam	85,7	80
Doripenem	89,1	68,2
Ertapenem	90,2	-
Imipenem	88,7	76,3
Meropenem	89,7	68,3
Amicacina	97,1	93,8
Gentamicina	82,1	82,8
Ciprofloxacina	80,9	82,8
Trimetoprim/sulfametoxazol	100	-
Colistina	97,7	100
Tigeciclina	84,9	-

Endocarditis Infecciosa:

Puntos clave para el diagnóstico por el laboratorio

Elaborado por:

° Liliana Franco, Médica Microbióloga, Clínica Cardio VID.
° Cristian García Rincón, Médico Internista, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Clínica Universitaria Bolivariana.
° Gustavo Roncancio Villamil, Médico Internista, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Clínica Cardio VID.
Medellín- Colombia

La historia del diagnóstico por laboratorio de la Endocarditis infecciosa (EI) ha pasado por varias etapas, resumidas en la Tabla 1 (1, 2). A pesar del avance en el conocimiento de la etiología y fisiopatología de esta enfermedad, de la disponibilidad de antimicrobianos de amplio espectro, y de la mayor facilidad para acceder a recursos tecnológicos para su diagnóstico, la mortalidad hospitalaria, en general, se mantiene por encima del 15%, siendo superior a 30% en el primer año en series recientes (3), datos que señalan que no ha habido cambios significativos en el abordaje de esta enfermedad en las últimas 3 décadas (4). Al respecto, la tabla 2 ilustra algunos de los cambios en el perfil de la EI en el mundo que podrían explicar la poca mejoría de los desenlaces en esta entidad.

El diagnóstico de la EI requiere integrar datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos. Tal vez en ninguna otra enfermedad la presencia de cultivos positivos tiene tanta importancia como en la EI (7). El tipo de microorganismo detectado y sus patrones de susceptibilidad en la comunidad definen el tipo y duración de los antimicrobianos (menor tiempo en estreptococos y más tiempo en caso de infección micótica), pronóstico (peor pronóstico en infección por *S. aureus*), y necesidad de cirugía (mucho más necesaria en *S. aureus* y compromiso por *Candida*) (8). Para el diagnóstico, uno de los criterios mayores incluye la presencia de hemocultivos positivos. Los criterios actuales (Duke modificados) para determinar su positividad para un diagnóstico definitivo de endocarditis son (9):

1° Microorganismos típicos compatibles con EI con al menos 2 hemocultivos separados, como los siguientes: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), o grupo HACEK, o *Staphylococcus aureus*

Tabla 1: Hitos en la historia del diagnóstico de la endocarditis infecciosa

Año	Autor	Publicación	Hito
1674	Lazare Riviere	<i>Opera Médica Universa</i>	Primera descripción de vegetaciones y hallazgos clínicos de la enfermedad en válvula aórtica de necropsia.
1825	Jean Baptiste Bouillaud	<i>Traité cliniques des maladies du coeur et des gros vaisseaux</i>	Describe el término “endocarditis” y los estados anatomopatológicos de la misma
1870	Emanuel Fredrik Hagbarth Winge	'Endocarditis (Mycosis endocardii)', Nord. Med. Ark, 1870, 14: 15-16.	Plantea origen infeccioso de la endocarditis. Sugirió que “partículas parasitarias” pueden penetrar a través de la piel, entrar al sistema circulatorio y diseminarse a las válvulas cardíacas
1872	Hjalmar Heiberg	Virchows Arch Path Anat. 1872;56:407-14.	Describe cocos en “cadena” en vegetaciones en mujer de 22 años que muere por cuadro febril de 2 semanas de duración
1878	Theodor Albrecht Edwin Klebs	Weitere Beiträge zur Entstehungsgeschichte der endocarditis. Arch Exp Pathol Pharmacol. 1878;9:52	Propone que todos los casos de endocarditis son de etiología infecciosa
Siglo XIX	Louis Pasteur (1822-1895) y Robert Koch (1843-1910)		Desarrollo de la microbiología y técnicas para realización de hemocultivos, favoreciendo el entendimiento de la diseminación intravascular de muchos microorganismos
1900	William Osler	Gulstonian Lectures	Señala a la tinción de Gram como la mejor manera de identificar cocos gram positivos
1910	Hugo Schottmuller	Endocarditis lenta. Zugleich ein Beitrag zur Artunterscheidung der pathogenen Streptokokken. Munch med Wschr. 1910;57:617-20, 697-9.	Primero en aislar “ <i>Streptococcus viridans</i> ” en válvulas cardíacas de pacientes con endocarditis

Año	Autor	Publicación	Hito
1910	Emanuel Libman	The etiology of subacute infective endocarditis. Am J Med Sci. 1910;4:516-27. http://dx.doi.org/10.1097/00000441-191010000-00005	Propone el término endocarditis subaguda. Reconoce el valor de los hemocultivos para detectar " <i>Streptococcus viridans</i> "
1977	Pelletier LL Jr., Petersdorf RG.	Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington hospitals, 1963–1972. Medicine (Baltimore) 1977; 56:287.	Emite criterios diagnósticos de endocarditis
1981	Von Reyn CF,	Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981 Apr;94(4 pt 1):505–18.	Nuevas definiciones en endocarditis
1994	Durack DT	Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994 Mar;96(3):200–9.	Criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa
2000	Li JS	Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000 Apr;30(4):633–8. Epub 2000 Apr 3.	Se propone modificación a los criterios de Duke incluyendo a la bacteriemia por <i>S. aureus</i> y la serología positiva para <i>Coxiella</i> como criterios mayores
2001	Millar B	Scand J Infect Dis. 2001;33(9):673-80. Molecular diagnosis of infective endocarditis– a new Duke's criterion	Señala el papel de los estudios de biología molecular en el diagnóstico de la endocarditis
2005	Raoult D	J Clin Microbiol. 2005 Oct;43(10):5238-42. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis.	Señala las ventajas de usar en conjunto con hemocultivos, pruebas serológicas, biología molecular y estudio de las válvulas cardíacas

o enterococo adquirido en la comunidad, en ausencia de un foco primario; o

2° Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos persistentemente positivos definidos como:

- Al menos 2 muestras de hemocultivos positivos tomados en forma separada por >12 horas, o

- En tres o la mayoría de 4 hemocultivos separados (con la primera y la última muestra separados por 1 hora).

- 2- Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos persistentemente positivos.

3° Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800.

En general, en la EI predominan los cocos gram positivos como los microorganismos más frecuentes (10). En un estudio ambispectivo realizado en Medellín evaluando pacientes con endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos en varias instituciones de Medellín, entre 2012 y 2016 (11), se encontró en general que los microorganismos más frecuentes son los estreptococos sensibles a penicilina, tal como se reporta en la mayoría de series suramericanas (4, 10), sin embargo en algunas instituciones, dependiendo de su localización y complejidad, se encontró predominio de *S. aureus*. La tabla 3 reúne y contrasta los agentes etiológicos de EI según la localización. Se hace necesario tener un perfil epidemiológico local a la hora de

de establecer tratamientos empíricos, y se recomienda tener en cuenta que la etiología cambia de acuerdo al tipo de válvula comprometida (natural vs protésica)(12). En la tabla 4 se presentan los resultados de un estudio hecho en Medellín con respecto a la etiología y tipo de EI. Debe tenerse en cuenta que existen microorganismos de difícil cultivo o no cultivables como *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Tropheryma whipplei*, que representan entre 2 y 5% de las etiologías de las endocarditis (13).



Tabla 2: Cambios en el perfil de la endocarditis infecciosa

	Siglo XX	Transición Siglo XX-XXI	Siglo XXI →
Población más afectada	Jovenes	Anciano	Anciano fragil, inmunosuprimido
Principal factor de riesgo	Valvulopatía reumática previa, Mala Higiene dental	Pacientes sometidos a cambio valvular quirúrgico, marcapasos, usuarios de drogas IV, pacientes en hemodialisis e inmunosuprimidos	Mayor frecuencia de casos asociados a la atención de la salud, uso masivo de dispositivos de estimulación intracardíaca (resincronizadores, cardiodesfibriladores, marcapasos), aumento en las indicaciones y realización de TAVI (trans-aortic valve implantation) y otros procedimientos percutáneos, además de los dispositivos de asistencia circulatoria (ECMO, CENTRIMAG, etc)
Etiología principal	Estreptococos de la cavidad oral	Válvula nativa: <i>S. aureus</i> Válvula protésica: <i>S. aureus</i> y <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	Aumento en prevalencia de <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina en la comunidad, aumento de bacilos gram negativos
Base diagnóstica	Hallagos semiológicos típicos	Criterios de Duke modificados	Los criterios de Duke empiezan a perder relevancia ante la mayor frecuencia de endocarditis en dispositivos, en inmunosuprimidos, infección micótica, y en niños, situaciones en las que tienen menor sensibilidad.
Imágenes	Ecocardiograma transtorácico (usualmente tardío por la disponibilidad)	Ecocardiograma transtorácico (TT) Ecocardiograma transesofágico (TE)	Realización temprana de ecocardiograma TT/TE, uso de ecocardiografía 3D, angioTAC cardíaco, PET/CT y SPET/CT
Laboratorio clínico	Hemocultivos para aerobios	Hemocultivos para aerobios y anaerobios, serología para <i>Coxiella</i>	Hemocultivos, biología molecular, identificación por espectrofotometría de masas (MALDI-TOF)
Tratamiento médico	Principalmente con betalactámicos parenterales en tiempos prolongados (> 4-6 semanas).	Aumento en uso de cefalosporinas y vancomicina, nuevas opciones para gram positivos (linezolid, daptomicina, cefalosporinas de 5ª generación), incremento en el uso de la antibioticoterapia parenteral en casa para completar tratamiento (4 - 6 semanas).	Orientado y seguido por equipos multidisciplinarios, incluyendo cardiólogo, cirujano cardiovascular, ecocardiografista, microbiólogo e infectólogo. Uso de combinaciones a altas dosis para tratamiento de bacilos gram negativos multiresistentes, nuevas opciones para cocos gram positivos (lipoglicopéptidos), aumento en el número de pacientes que pueden recibir tratamiento oral por menor número de días
Tratamiento quirúrgico	Raras veces, usualmente después del tratamiento antibiótico	Aumento en el número de pacientes intervenidos quirúrgicamente, principalmente en indicaciones emergentes (falla cardíaca refractaria, sepsis refractaria, vegetaciones de gran tamaño, infección por <i>S. aureus</i>)	Mayor cantidad de pacientes. Puntajes de predicción de mortalidad e impacto disponibles.
Profilaxis antimicrobiana	Masiva	Restringida	Ajustada

Tabla 3: Etiología de la endocarditis infecciosa
Modificado de Murdoch et al., 2009, García et al, 2017 (10,11).

Características endocarditis	Cohorte Total N = 2781	Norte América N = 597	Sur América N=254	Europa N= 1213	Otros N=717	Medellín N=140
<i>S. aureus</i>	31%	43%	17%	28%	32%	33%
SCN	11%	12%	7%	13%	9%	11%
<i>Estreptococos</i>	28%	17%	40%	31%	32%	37%
<i>Enterococos</i>	10%	13%	8%	9%	10%	9%
HACEK	2%	0,3%	2%	2%	2%	5%
Hongos	2%	3%	1%	1%	1%	1%
Polimicrobiano	1%	1%	0,4%	1%	1%	3%
Cultivos negativos	10%	7%	20%	10%	9%	No aplica
Otros	4%	4%	5%	5%	4%	2%



La identificación de los agentes antimicrobianos es esencial para el tratamiento óptimo del paciente. La falta de identificación microbiológica puede llevar a un inicio tardío o inefectivo de la terapia antimicrobiana, influyendo en la morbilidad y mortalidad (5, 6).

De acuerdo a la localización geográfica y a la institución en donde se valora al paciente se pueden encontrar endocarditis con hemocultivos negativos (desde 10% hasta 60%), siendo la causa más frecuente el uso de terapia antimicrobiana previa antes de la toma de hemocultivos (5). Dado que el pronóstico y el tratamiento de la EI dependen en gran parte de encontrar el microorganismo responsable, deben realizarse todos los esfuerzos necesarios para definir la etiología (6, 14, 15), para esto se recomienda lo siguiente:

- ° Tener un volumen suficiente y adecuado de sangre en las botellas de hemocultivo. Esencialmente se recomienda 10 mL de sangre por botella.

Las guías americanas y europeas sugieren tomar 3 sets de hemocultivos (cada set con dos botellas aerobias y una anaerobia), mientras que las guías británicas sugieren dos sets, siempre previos al tratamiento antimicrobiano, no existe una recomendación clara y estándar en el intervalo requerido para la toma de los hemocultivos. Para niños, las guías IDSA sugieren tener en cuenta el peso corporal y la volemia para determinar el volumen de sangre a cultivar (16).

por 7 días y después tomar nuevos hemocultivos. Se recomienda este tiempo con el fin de que el inóculo bacteriano aumente y pueda ser detectado en los hemocultivos. Sin embargo, esta recomendación de autores británicos no ha sido probada en estudios clínicos (18).

- ° Los estudios actuales señalan que la recomendación de extender el tiempo de incubación de los hemocultivos por más de 5 días, no debe continuarse, pues alargar la incubación más allá de este tiempo no ha demostrado que aumente el aislamiento de bacterias, hongos y microorganismos exigentes, como los del grupo HACEK (5).

- ° Ante la emergencia de estreptococos nutricionalmente deficientes, y variantes de colonias pequeñas de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas*, los laboratorios de microbiología deben tener protocolos estandarizados que permitan utilizar los medios de cultivos para la detección de estos microorganismos. Para esto es indispensable una comunicación con el médico (5, 7, 13).

- ° Muchos microorganismos no pueden ser detectados

Tabla 4: Etiología de la endocarditis infecciosa en 5 instituciones de Medellín, 2012-2016 (11)				
	Total	Adquirida en comunidad	IAAS Hospitalaria	IAAS no Hospitalaria
SCN	7,9%	4,3%	0,7%	2,9%
<i>S. aureus</i>	33,6%	17,1%	5,7%	10,7%
SAMS	28,6%	14,3%	5,7%	8,6%
SAMR	5,0%	2,9%	0,0%	2,1%
Estreptococos	37,9%	33,6%	0,0%	4,3%
Enterococos	10,0%	5,7%	1,4%	2,9%
BGN	10,0%	6,4%	2,1%	1,4%
<i>Candida albicans</i>	0,7%	0,0%	0,0%	0,7%
TOTAL	140 (100%)	67,1%	10,0%	22,9%

- ° Una sola botella positiva, en la mayoría de los casos no permite hacer el diagnóstico definitivo de endocarditis y siempre debe correlacionarse estrictamente con la clínica. Ante la duda en el diagnóstico, lo ideal es aumentar la sensibilidad de los hemocultivos tomando más muestras del paciente. Un aislamiento en un hemocultivo no siempre significa que la bacteria está causando una infección. La tabla 5 muestra el significado clínico del valor de un hemocultivo positivo para especies de cocos gram positivos.

- ° En casos de endocarditis subaguda o crónica algunos autores proponen suspender los antimicrobianos por los hemocultivos, dentro de estos se encuentran

bacterias intracelulares y varias especies de hongos. En estos casos, debe tenerse en cuenta que existe disponibilidad en el medio de estudios serológicos y de biología molecular que permiten su detección. El algoritmo adjunto señala la indicación para la realización de estas pruebas. Cuando se emplean pruebas serológicas, estas aumentan la posibilidad de encontrar el diagnóstico etiológico en 8% de las situaciones clínicas. Si se emplean cuando los hemocultivos son negativos, identifican 77% de las causas (13-15).

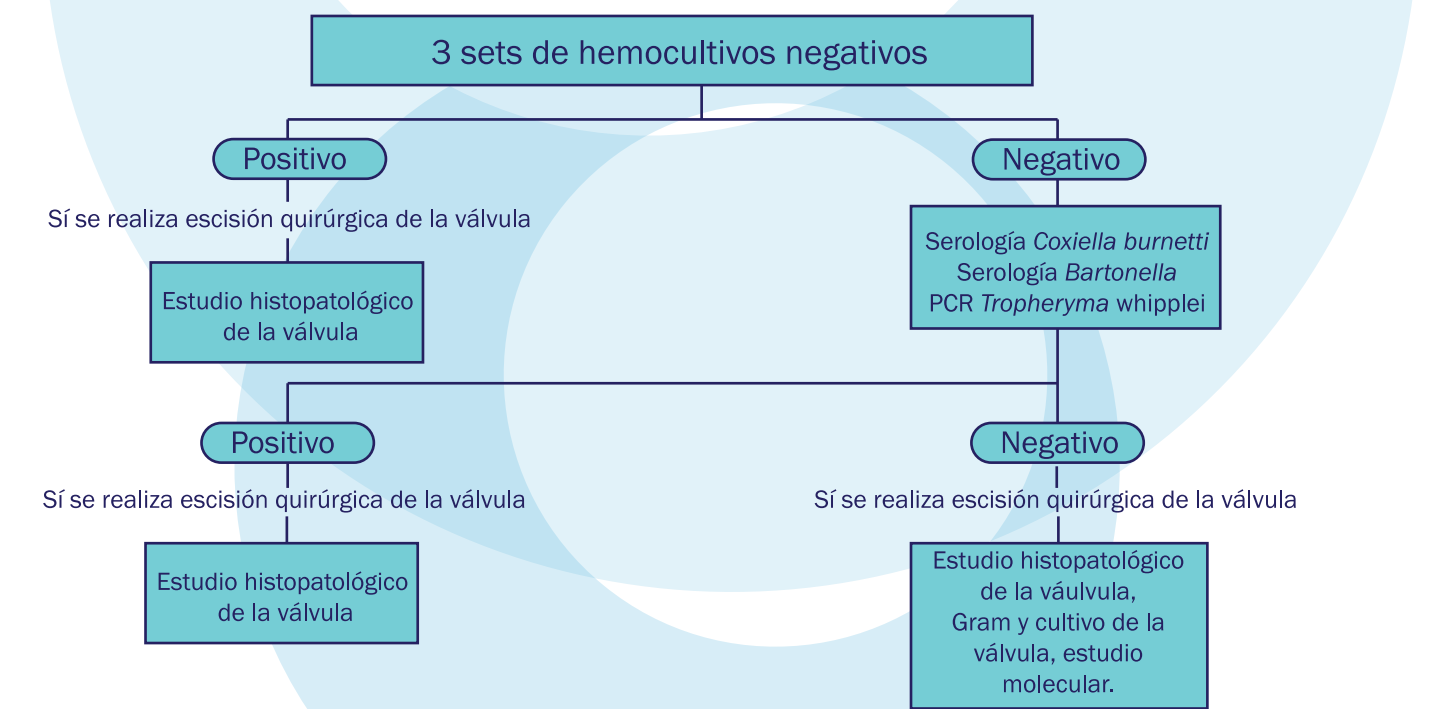
Tabla 5: Significado clínico de los hemocultivos positivos Modificado de Weinstein et al, 1997 (17).			
Microorganismo	Porcentaje de aislamientos por categoría		
	Verdadero patógeno	Contaminante	Desconocido
<i>Staphylococcus aureus</i>	87.2%	6.4%	6.4%
Estafilococos coagulasa-negativa	12.4%	81.9%	5.8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100%	0 %	0 %
Estreptococos del grupo Viridans	38,0%	49.3 %	12.7%
Otros estreptococos	67.7%	19.4%	12.9%
<i>Enterococcus</i> spp.	69.9%	16.1%	14.0%

° Ocasionalmente los microorganismos pueden quedar secuestrados dentro de las vegetaciones o en los émbolos sépticos. Si estas se extraen en cirugía deben enviarse a cultivo, a sabiendas de que el rendimiento de estos cultivos es bajo (5).

° Existen causas no infecciosas de endocarditis como la endocarditis trombótica no infecciosa (NITE por sus siglas en idioma inglés), también conocida como endocarditis marántica, y la endocarditis de Libman-Sacks de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (4).

° Algunas recomendaciones adicionales señaladas por IDSA en el contexto de bacteriemia y endocarditis incluyen: desinfección del sitio de venopunción con clorhexidina al 2%, tener en cuenta que los retrocultivos (hemocultivos tomados a través de catéteres) tienen tasas altas de falsos positivos; y no se recomienda refrigerar la sangre antes de la incubación (16).

Algoritmo diagnóstico en endocarditis infecciosa
Modificado de Liesman et al. (5)



Utilidad de la Identificación directa de microorganismos a partir de muestras de orina y hemocultivos positivos utilizando la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight)

Elaborado por:

Elizabeth Sierra Álzate
Microbióloga y Bioanalista
Estudiante de Microbiología Clínica
LABMÉDICO - Laboratorio Médico de Referencia
Medellín - Colombia

La espectrometría de masas MALDI-TOF (Desorción/Ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo), es un sistema que permite el análisis de proteínas para la identificación exacta de bacterias (incluyendo micobacterias), mohos y levaduras, a partir del cultivo puro. Su principal ventaja es la identificación rápida de un microorganismo, su bajo costo por prueba (aunque la inversión en el equipo puede ser considerable), además de la utilización de pocos reactivos y consumibles, lo que la hace amigable con el medio ambiente.

Su utilidad para la identificación de microorganismos ha sido demostrada, lo cual hace de esta tecnología una opción de uso cada vez más frecuente en los laboratorios de microbiología alrededor del mundo. Más recientemente, diferentes estudios han evaluado el rendimiento y la utilidad del MALDI-TOF para la identificación de microorganismos directamente de muestras biológicas, como orinas, sangre y líquido cefalorraquídeo. Las ventajas de la identificación directa desde las muestras van desde la rapidez en proporcionar un resultado de identificación hasta el potencial impacto en la instauración de una terapia antimicrobiana temprana y adecuada, en la disminución de la morbi-mortalidad y la disminución de los días de estancia hospitalaria de los pacientes.

Una evaluación de la identificación directa de microorganismos a partir de muestras de orina y hemocultivos positivos de pacientes de la Clínica El Rosario – Medellín se realizó en LABMÉDICO, utilizando la tecnología MALDI-TOF (VITEK® MS, bioMérieux) siguiendo procedimientos de preparación de muestra ya descritos. Desde febrero de 2017 a septiembre de 2017 se han procesado 115 orinas (91 positivas y 24 negativas), y 110 hemocultivos positivos directamente por MALDI-TOF. De forma paralela estos resultados se compararon con la identificación a partir del cultivo puro utilizando la misma tecnología.

° Orinas

Del total de orinas positivas para cultivo, el 79,1% de los aislamientos fueron identificados por el método directo. De los urocultivos negativos, el 100% fueron negativos por el método directo. El 100% de las orinas con identificación directa tuvieron un resultado concordante con respecto a los resultados del cultivo.

El 83,3% de las bacterias gram negativas y el 28,5% de las bacterias gram positivas tuvieron una identificación de forma directa por MALDI-TOF (Tabla 2). El 100% de las orinas que se identificaron directamente, presentaban un recuento de más de 100.000 UFC/mL.

Tabla 1. Microorganismos identificados directamente por MALDI-TOF MS	n (%)
Bacterias gram negativas	70/84 (83,3)
<i>Escherichia coli</i>	51/61 (83,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10/11 (90,9)
<i>Enterobacter cloacae/asburiae</i>	1/1 (100)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1/1 (100)
<i>Morganella morganii</i>	1/1 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	4/4 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/2 (50)
<i>Citrobacter freundii</i>	0/1 (0)
<i>Citrobacter koseri</i>	0/1 (0)
Mixto* <i>E. coli</i> / <i>K. pneumoniae</i>	1/1 (100)
Bacterias gram positivas	2/7 (28,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/1 (100)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/3 (33,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0/3 (0)
Total	72/91 (79,1)

Se midieron 2 tiempos durante el proceso de identificación en 35 muestras de orina: 1) el tiempo promedio de identificación directa, es decir, desde la fecha/hora en que el urocultivo fue ingresado en el laboratorio hasta el reporte de la identificación el cual fue de 7,2 horas, y 2) el tiempo promedio de identificación a partir del cultivo, es decir, a partir de la fecha/hora en que se ingresó el urocultivo al laboratorio hasta el reporte de fecha/hora en que el urocultivo fue ingresado en el laboratorio hasta el reporte de la identificación el cual fue de 7,2 horas, y 2) el tiempo promedio de identifica-

ción a partir del cultivo, es decir, a partir de la fecha/hora en que se ingresó el urocultivo al laboratorio hasta el reporte de la identificación final a partir del urocultivo, el cual fue de 30,2 horas. La diferencia en los tiempos indica que utilizando el método directo puede generar un resultado de identificación 23 horas antes que el método que utiliza la identificación por MALDI-TOF a partir del cultivo.

° Hemocultivos

El 72,7% de los hemocultivos positivos tuvo una identificación utilizando el método directo, el 26,3% no fueron identificados. El 98,8% de los hemocultivos con identificación directa tuvieron un resultado concordante con respecto a la identificación hecha a partir del cultivo.

El 91,4% de las bacterias gram negativas y el 39,5% de las bacterias gram positivas tuvieron una identificación correcta al utilizar el MALDI-TOF directamente desde la botella de hemocultivo (Tabla 2).

Se evaluaron 2 tiempos durante el proceso de identificación en 50 hemocultivos procesados: 1) el tiempo promedio de identificación directa, es decir, calculado desde la fecha/hora en que el sistema BacT/ALERT® 3D detectó el hemocultivo como positivo hasta el

reporte de la identificación directa fue de 5,9 horas, y 2) el tiempo promedio de identificación a partir del cultivo, es decir, a partir de la fecha/hora calculado desde la fecha/hora en que el sistema BacT/ALERT® 3D detectó el hemocultivo como positivo hasta el reporte de la identificación final desde el cultivo, fue 28,8 horas. Esto indica que utilizando el MALDI-TOF de forma directa desde la botella de hemocultivo que indicó positividad, se pueden reportar resultados de identificación 22.9 horas más rápido comparado con el proceso de identificación a partir del subcultivo.

Los datos presentados, aunque preliminares, confirman la utilidad del sistema MALDI-TOF para generar identificaciones más rápidas cuando se utiliza directamente en muestras de orina y hemocultivos. Los datos también muestran que su utilización tiene un mejor desempeño en la identificación de bacterias gram negativas. La incorporación de MALDI-TOF en la identificación de microorganismos directamente desde las muestras clínicas en los laboratorios de microbiología mejora la oportunidad en el diagnóstico, y tiene el potencial de generar un impacto positivo en el manejo adecuado del paciente.

Tabla 2. Microorganismos identificados directamente por MALDI-TOF MS	n (%)
Bacterias gram negativas	64/70(91,4)
<i>Escherichia coli</i>	28/32 (87,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19/19 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/6 (83,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	3/3 (100)
<i>Enterobacter cloacae/asburiae</i>	1/1 (100)
<i>Burkholderia arboris</i>	0/1 (0)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1/1 (100)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5/5 (100)
Bacterias gram positivas	15/38 (39,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9/14 (64,2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0/5 (0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2/4 (50)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0/1 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2/2 (100)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0/6 (0)
<i>Streptococcus gallolyticus ssp. Pasteurianus</i>	0/1 (0)
<i>Streptococcus constellatus</i>	0/1 (0)
<i>Streptococcus anginosus</i>	0/1 (0)
<i>Micrococcus luteus</i>	0/1 (0)
Mixto* * <i>E. faecalis</i> / <i>S. aureus</i>	2/2 (100)
Levaduras	
<i>Candida albicans</i>	1/2 (50)
Total	80/110 (72,7)

Características clínicas, epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina en Medellín

Elaborado por:

Astrid V. Cienfuegos G. y J. Natalia Jiménez Q
Línea de Epidemiología Molecular Bacteriana
Grupo de Investigación en Microbiología
Escuela de Microbiología- Universidad de Antioquia
Medellín- Colombia

El aumento de la resistencia a carbapenémicos en bacilos gram-negativos ha renovado el interés por el uso de la colistina en la práctica clínica, debido a que este antibiótico es una de las últimas alternativas eficaces para el tratamiento de infecciones multi-resistentes. Sin embargo, la re-introducción de la colistina ha promovido la emergencia de la resistencia a este antibiótico. Inicialmente, se reconoció que la resistencia a colistina estaba mediada por mecanismos cromosómicos relacionados con mutaciones, inserciones y delecciones en el gen *mgrB*, un regulador negativo del sistema de dos componentes denominado PhoPQ. La activación de PhoPQ conduce a la adición de moléculas cargadas positivamente en el lípido A, lo que disminuye la afinidad de la colistina por su blanco [1]. Sin embargo, en el 2015 se reportó un mecanismo de resistencia a colistina mediado por un plásmido portador del gen *mcr* (por su sigla en inglés- *mobile colistin resistance*). Este gen codifica una fosfoetanolamino-transferasa que al modificar el lípido A conduce a la pérdida de afinidad por el antibiótico [2]. El descubrimiento de este mecanismo de resistencia adquirida generó una alerta global, debido a que resistencia mediada por plásmidos presenta un mayor potencial de diseminación entre bacterias. Considerando la situación de la resistencia a carbapenémicos en Medellín, y la emergencia de resistencia a colistina, el propósito de este trabajo es describir las características clínico-epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina en instituciones hospitalarias de Medellín.

En un estudio transversal realizado en cuatro instituciones hospitalarias de la ciudad durante 2012-2014 [3], se detectaron 32 pacientes infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina. Entre estos, 27 aislados pertenecían al grupo clonal (GC) 258, que incluye los ST258 y ST512, ambos clones asociados a la resistencia a carbapenémicos y reportados frecuentemente a nivel mundial y en Colombia,

particularmente en la ciudad de Medellín [3,4]. Con relación a los mecanismos de resistencia a carbapenémicos, se detectó la carbapenemasa KPC-3 (n=26, 81,25%) y KPC-2 (n=4, 12,50%).

Con respecto a los mecanismos de resistencia a colistina no se detectó el gen plasmídico *mcr-1*. Para estudiar el mecanismo de resistencia a colistina cromosómico, se realizó secuenciación del gen *mgrB* en los 32 aislados y se encontró que cinco presentaron diferentes mutaciones e inserciones en *mgrB* relacionadas con resistencia a colistina (Tabla 1). La secuenciación de genoma completo en tres aislados identificó la presencia de un fragmento de 8.1 Kb insertado en la secuencia del gen *mgrB*, que posteriormente fue confirmada por PCR en 19 aislados [5]. La inactivación de *mgrB* debido a elementos de inserción (IS) ha demostrado ser una causa frecuente de resistencia a colistina en *K. pneumoniae* en otros estudios [6–8]. El análisis de la secuencia del fragmento de 8.1 Kb identificó un elemento de inserción denominado ISKpn25 presente en diversos plásmidos, incluyendo pKpQIL, reconocido por su capacidad de albergar el gen KPC. Estos resultados sugieren que la inserción de ISKpn25 en *mgrB* ocurrió probablemente mediante transposición o recombinación homóloga entre el plásmido pKpQIL portador de KPC y el cromosoma de *K. pneumoniae*.

Es importante resaltar que los 19 aislados con la inserción ISKpn25 en *mgrB*, pertenecieron al GC258, se recuperaron de la misma institución hospitalaria (Hospital C) entre 6/2012 y 5/2014 (Figura 1), y el análisis mediante PFGE reveló que los aislados tuvieron patrones estrechamente relacionados. Este hallazgo sugiere que la inactivación de *mgrB* pudo haber sido un evento único que posteriormente se diseminó de manera exitosa en una institución hospitalaria. Consistente con los resultados de este estudio, brotes importantes de *K. pneumoniae* ST258 y ST512 portadores de KPC-3 resistente a colistina han sido reportados en Italia, Grecia y Estados Unidos [9–11].

Al comparar las características clínicas de los pacientes infectados por el clon con la inserción ISKpn25 y

los pacientes infectados por otros clones resistentes a colistina se encontró que en general las características clínicas fueron similares. Se resalta que los pacientes infectados por el clon ISKpn25 eran adultos mayores (mediana de edad 63 años, RIC 54 – 76 vs 46 años RIC 26 – 62, $p=0,04$) y tenían una mayor frecuencia de ventilación mecánica (42% vs 7.69%, $p=0,05$). Al comparar las características clínicas de los pacientes infectados por el clon resistente a colistina con la inserción ISKpn25 ($n=19$) y pacientes con infecciones por aislados sensibles a colistina recuperados en la misma institución hospitalaria durante el período de estudio ($n=34$), se observó un mayor número de días de hospitalización previo a la toma de muestra, mayor frecuencia de estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso de dispositivos médicos (Tabla 2).

Los resultados de este trabajo demostraron que la resistencia a colistina en *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue consecuencia principalmente de

la expansión de un clon ST512 (o SLV) que adquirió el elemento móvil ISKpn25 en *mgrB*, probablemente mediante recombinación con un plásmido portador de KPC (pKpQIL) presente en los aislados. Estos hallazgos, sumado a estudios anteriores [6,7], sugieren que *mgrB* es un sitio frecuente de recombinación, en dónde la inserción de diferentes elementos móviles origina resistencia a colistina. Se recomienda mantener el monitoreo de cepas resistentes a colistina y carbapenémicos usando métodos genotípicos que contribuyen a la rápida identificación de clones de alto riesgo y la caracterización de los pacientes infectados para reconocer los factores responsables de la diseminación clonal. Los hallazgos de este trabajo resaltan la importancia de fortalecer las medidas de control de infecciones para evitar nuevos casos de transmisión.

Tabla 1. Características de los aislados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos y colistina, Medellín, años 2012-2014

Aislado	Hospital	Fecha de toma de muestra (mes/año)	ST	Variante KPC	Genotipo <i>mgrB</i>	Co-resistencias	Infección
KL004	C	06/2012	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip	Tracto urinario
KL008	C	07/2012	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Intra-abdominal
KL011	C	08/2012	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KL015	C	11/2012	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KL026	C	03/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KL027	C	03/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Sitio quirúrgico
KL029	C	04/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Pneumonia
KL030	C	04/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip	Sitio quirúrgico
KL038	C	07/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Bacteriemia
KL041	C	08/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Bacteriemia
KL043	C	10/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Intra-abdominal
KL046	C	10/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Gen-Cip-Tig	Bacteriemia
KL050	C	11/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Tracto urinario
KL051	C	12/2013	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Bacteriemia
KL052	C	01/2014	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip	Bacteriemia
KL053	C	01/2014	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Tracto urinario
KL056	C	02/2014	512	KPC-2	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Tracto urinario
KL061	C	05/2014	512	KPC-3	ISKpn25	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KL064	C	05/2014	868*	KPC-3	ISKpn25	Amk-Gen-Cip-Tig	Intra-abdominal
KP018	B	11/2012	512	KPC-3	desplazamiento marco de lectura	Amk-Gen-Cip-Tig	Osteomielitis
KP032	B	04/2013	14	KPC-2	codón de parada	Gen-Cip-Tig	Intra-abdominal
KL014	C	11/2012	512	KPC-3	IS5-like (+74 nt)	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KP001	B	06/2012	512	KPC-3	IS5-like (+74 nt)	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KP008	B	09/2012	ND	Negative	IS903 (+83 nt)	Cip-Tig	Intra-abdominal
KH036	A	01/2014	512	KPC-3	Silvestre	Amk-Gen-Cip-Tig	Tracto urinario
KL016	C	11/2012	512	KPC-3	Silvestre	Amk-Cip-Tig	Tracto urinario
KL039	C	07/2013	512	KPC-3	Silvestre	Amk-Cip	Bacteriemia
KL045	C	10/2013	512	KPC-3	Silvestre	Amk-Gen-Cip-Tig	Intra-abdominal
KP007	B	08/2012	1708	KPC-2	Silvestre	Ciip	Intra-abdominal
KP011	B	09/2012	636	Negative	Silvestre	Gen-Cip-Tig	Bacteriemia

ST: sequence type; Amk: amikacina; Gen: gentamicina; Cip: ciprofloxacina; Tig: tigeciclina. *Variante de un solo locus del ST512

Variables	Sensible a colistina (n=34) n(%)	Resistente a colistina (ISKpn25-mgrB) (n=19) n(%)	valor p
Edad en años (mediana, RIC)	60 (45-77)	63 (54-76)	0,435
Sexo masculino	23 (67,65)	12 (63,16)	0,741
Remitido	9 (26,47)	6 (31,58)	0,692
Tiempo a riesgo ^a	8,5 (1 - 26)	23 (12 - 85)	0,012
Infección asociada a la atención en salud ^b	32 (94,12)	19 (100)	0,531
Hospitalización en UCI ^c	6 (17,65)	9 (47,37)	0,021
Dispositivos médicos ^d	20 (48,82)	16 (84,21)	0,072
Sonda vesical	14 (41,18)	12 (63,16)	0,125
Catéter de diálisis vascular	4 (11,76)	8 (42,11)	0,017
Nutrición parenteral	0	3 (15,79)	0,041
Ventilación mecánica	5 (14,71)	8 (42,11)	0,026
Nutrición enteral	7 (20,59)	8 (42,11)	0,095
Catéter venoso central	13 (38,24)	13 (68,42)	0,035
Diálisis	7 (20,59)	7 (36,84)	0,198
Terapia inmunosupresora	7 (20,59)	2 (10,53)	0,463
Antecedentes			
Cirugía previa (1 año)	15 (44,12)	12 (68,42)	0,089
Hospitalización previa (6 meses)	27 (79,41)	15 (78,95)	1,000
Hospitalización en UCI previa (6 meses)	7 (20,59)	8 (42,11)	0,095
Uso previo de antibióticos (6 meses)	32 (94,12)	18 (94,74)	1,000
Colistina	0	1 (5,26)	0,358
Fluoroquinolonas	5 (14,71)	7 (36,84)	0,065
Carbapenémicos	14 (41,18)	11 (57,89)	0,242
Piperacilina/Tazobactam	22 (65,71)	7 (36,84)	0,051
Aminoglicósidos	7 (20,59)	5 (26,32)	0,633
Colonización ^e	13 (39,39)	10 (58,82)	0,192
Comorbilidades	31 (91,18)	17 (89,47)	1,000
Trauma	4 (11,76)	3 (15,79)	0,691
Cáncer	8 (23,53)	3 (15,79)	0,726
EPOC	4 (11,76)	5 (26,32)	0,255
Diabetes mellitus	11 (32,35)	7 (36,84)	0,741
Falla renal crónica	4 (11,76)	5 (26,32)	0,255

^a Número de días entre la admisión al hospital y la fecha de toma de muestra para cultivo.

^b Definida de acuerdo a los criterios CDC (*CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*, 2014)

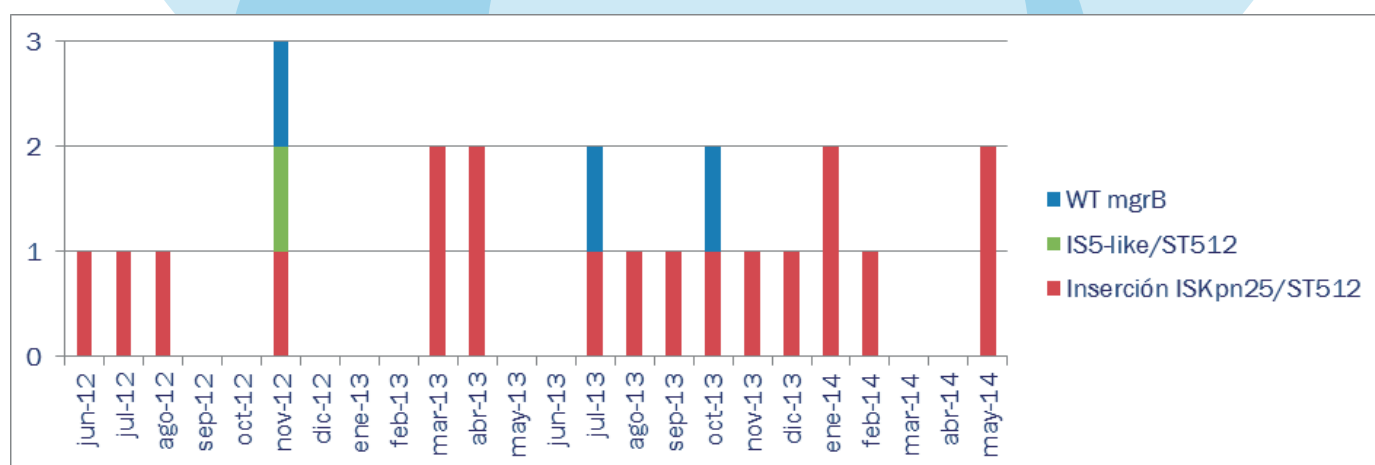
^c Paciente hospitalizado en UCI al momento de la toma de muestra

^d Dispositivos presentes al momento o 48 horas antes de la toma de muestra.

^e Colonización previa por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 1. Distribución de aislados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina, según el mecanismo de resistencia a colistina, en el Hospital C durante el período de estudio 2012-2014.



Encuentre las referencias de este artículo al finalizar esta versión ampliada del Boletín Grupo GERMEN.

Estudio comparativo de identificación de *Candida* spp. y determinación fenotípica y molecular de la sensibilidad a equinocandinas en 147 aislamientos de hemocultivos en 15 hospitales de Medellín, Colombia

Elaborado por:

Indira Berrio ^{a,b}, Natalia Maldonado ^c, Catalina De Bedout ^b, Karen Arango ^b, Luz Elena Cano ^{b,d}, Yorlady Valencia ^b, Cristina Jiménez-Ortigosa ^e, David S. Perlín ^e, Beatriz L. Gómez ^{b,f}, Carlos Robledo ^c, Jaime Robledo ^{b,c,g}

Grupo GERMEN

a. Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

b. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia

c. LABMÉDICO- Laboratorio Médico de Referencia, Medellín, Colombia

d. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

e. Public Health Research Institute-NJMS Rutgers University, Newark, NJ

f. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rosario, Bogotá, Colombia

g. Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia

Introducción

La candidiasis invasiva representa más del 70% de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados, con un alto impacto en la morbilidad y mortalidad. Debido a la importancia de las equinocandinas como antifúngicos de primera línea en infecciones graves por *Candida* spp., es crucial conocer la epidemiología de estas infecciones y la precisión de los métodos de laboratorio disponibles para identificar y discriminar las diferentes especies, así como de aquellos empleados para determinar la sensibilidad a las equinocandinas. Este estudio se realizó con el fin de establecer la concordancia entre los resultados de identificación de especies obtenidos por espectrometría de masas MALDI-TOF y la identificación molecular; comparar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para caspofungina y anidulafungina obtenidas por dilución en caldo e Etest, y finalmente, determinar la presencia de mutaciones en las regiones denominadas “hot spots” de los genes *FKS* en *Candida* spp. que pueden resultar en CIM elevadas para estos antifúngicos y posteriores fallos terapéuticos.

Materiales y métodos

Se analizaron 147 aislamientos de *Candida* spp. provenientes de pacientes con candidemia que fueron recolectados en un estudio previo realizado por el

Grupo GERMEN en 15 instituciones hospitalarias de Medellín, en 2010-2011. La identificación de las especies se realizó por espectrometría de masas MALDI-TOF (Vitek MS®) empleando la base de datos IVD version 2.0, así como por secuenciación de los dominios D1/D2 del gen 28S rARN.

Para determinar la sensibilidad a equinocandinas se empleó el método de referencia de dilución en caldo del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, en inglés), y el método epsilométrico de difusión en agar Etest®. Para la interpretación de las CIM se utilizaron los puntos de corte del CLSI del 2012 (M27-S4). El control de calidad se realizó con las cepas de referencia ATCC *C. krusei* 6258 y *C. parapsilosis* 22019. La secuenciación del ADN en busca de mutaciones en *FKS1* y *FKS2*, implicadas en la resistencia a equinocandinas, se realizó en el Instituto de Investigación en Salud Pública de la Universidad Rutgers en Nueva Jersey, Estados Unidos.

Resultados

Las especies más frecuentes fueron *Candida albicans* (40,8%), *Candida parapsilosis* (23,1%) y *Candida tropicalis* (17,0%). Se encontró una concordancia global del 99,3% entre los resultados de identificación de especies; ya que MALDI-TOF MS no pudo identificar *Candida auris* (Tabla 1).

La sensibilidad global para anidulafungina y caspofungina por dilución en caldo fue de 98% y 88,4% respectivamente, mientras que por el método Etest fue de 93,9% y 98,6%. Se encontraron diferencias en el comportamiento de sensibilidad a anidulafungina por ambos métodos para *C. parapsilosis* con un 97,1% por microdilución en caldo y 79,4% por Etest. En contraste, la sensibilidad a caspofungina de *C. glabrata* fue superior por Etest comparado con el método de referencia, con 100% vs. 20% respectivamente (Tabla 2).

La concordancia general por categorías entre ambos métodos fue del 91,8% para anidulafungina y 89,9% para caspofungina. Sin embargo, se observaron diferencias importantes en la concordancia de acuerdo a la especie de *Candida* y a la equinocandina probada (Tabla 3).

Tabla 1. Desempeño de MALDI-TOF MS frente a la identificación molecular por secuenciación del ARN ribosomal (region D1/D2) en *Candida* spp.

Candida spp. identificada por secuenciación	No .	(%)	ID por MALDI TOF	No.	% Concordancia
<i>C.albicans</i>	60	40,8	<i>C. albicans</i>	60	100
<i>C.parapsilosis</i>	34	23,1	<i>C. parapsilosis</i>	34	100
<i>C. tropicalis</i>	25	17,0	<i>C. tropicalis</i>	25	100
<i>C. glabrata</i>	10	6,8	<i>C. glabrata</i>	10	100
<i>C. guilliermondii</i>	7	4,7	<i>C. guilliermondii</i>	7	100
<i>C. krusei</i>	3	2,04	<i>C. krusei</i>	3	100
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> complex (<i>Meyerozyma guilliermondii</i> / <i>M. caribbica</i>)	3	2,04	<i>C. guilliermondii</i>	3	100
<i>C. lusitaniae</i>	2	1,3	<i>C. lusitaniae</i>	2	100
<i>C. intermedia</i>	1	0,68	<i>C. intermedia</i>	1	100
<i>C. auris</i>	1	0,68	Sin ID	1	0,00
<i>Candida duobushaemulonii</i> / <i>pseudohaemulonii</i>	1	0,68	<i>C. haemulonii</i>	1	100
Todas las especies					99,3

Tabla 2. Resultados de sensibilidad a anidulafungina y caspofungina por microdilución en caldo (MIC) e Etest

Especies de Candida	Categoría de interpretación	(%) Sensibilidad			
		Anidulafungina		Caspofungina	
		MIC	Etest	MIC	Etest
<i>C. albicans</i> (n=60)	S	100	100	95	100
	I	0,0	0,0	5	0,0
	R	0	0,0	0,0	0,0
<i>C. parapsilosis</i> (n=34)	S	97	79,4	100	100
	I	3	11,7	0,0	0,0
	R	0,0	8,8	0,0	0,0
<i>C. tropicalis</i> (n=25)	S	100	100	92	100
	I	0,0	0,0	8,0	0,0
	R	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>C. glabrata</i> (n=10)	S	90	100	20	100
	I	10	0,0	60	0,0
	R	0,0	0,0	20	0,0
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> complex (n=10)	S	100	80	100	100
	I	0,0	20	0,0	0,0
	R	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>C. krusei</i> (n=3)	S	100	100	66,7	66,7
	I	0,0	0,0	33,3	33,3
	R	0,0	0,0	0,0	0,0
Otras <i>Candida</i> spp. ** (n=5)	S	100	100	60	80
	I	0,0	0,0	40	20
	R	0,0	0,0	0,0	0,0
Total de <i>Candida</i> (n=147)	S	98	93,9	88,4	98,6
	I	1,4	4,1	10,2	1,36
	R	0,7	2,0	1,36	0,0

* Susceptible (S), Intermedio(I), Resistente (R).

***C. lusitaniae*, *C. intermedia*, *C. auris*, *C. duobushaemulonii*/ *pseudohaemulonii*

Tabla 3. CIM ₅₀ , CIM ₉₀ porcentaje de concordancia por categorías para equinocandinas por microdilución en caldo (MIC) y Etest						
	Anidulafungina			Caspofungina		
	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% Concordancia	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% Concordancia
<i>C. albicans</i> (n=60)						
MIC	0.03	0.064	98.3	0.125	0.25	93.3
Etest	0.002	0.004		0.012	0.064	
<i>C. parapsilosis</i> (n=34)						
MIC	0.5	2	76.5	0.5	1	100
Etest	1	3		0.5	0.5	
<i>C. tropicalis</i> (n=25)						
MIC	0.03	0.03	100	0.125	0.25	92.0
Etest	0.012	0.016		0.023	0.094	
<i>C. glabrata</i> (n=10)						
MIC	0.03	0.03	90.0	0.25	0.5	40.0
Etest	0.004	0.008		0.023	0.094	
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> complex (n=10)						
MIC	0.5	1	80.0	0.5	0.5	100
Etest	1	3		0.38	1	
<i>C. krusei</i> (n=3)						
MIC	0.064	0.064	100	0.25	0.5	33.3
Etest	0.012	0.023		0.25	0.5	
<i>Otras especies</i> (n=5)						
MIC	0.032	0.032	100	0.25	0.5	80.0
Etest	0.012	0.023		0.25	0.38	
Total						
MIC	0.03	1	91.8	0.25	1	89.8
Etest	0.008	2		0.064	0.5	

No se encontraron mutaciones que condujeran a cambios de aminoácidos en genes *FKS*; sin embargo, 54 aislamientos presentaron polimorfismos en los *hot spots* secuenciados; 46 (85%) tenían mutaciones silentes principalmente en el *FKS1* HS1 y ocho (15%) en *FKS1* HS2. La mayoría de las mutaciones sinónimas *FKS1* HS1 se encontraron en *C. albicans* (82%), mientras que las mutaciones en el *FKS1* HS2 se encontraron sólo en aislamientos de *C. tropicalis*.

Discusión y conclusiones

La identificación de especies de *Candida* es importante debido a las diferencias en los perfiles de sensibilidad antifúngica que dependen de la especie, con consecuencias directas en la elección del tratamiento antifúngico. Según este estudio, MALDI-TOF es una excelente alternativa para la identificación rutinaria de aislamientos clínicos de *Candida* spp. en laboratorios de microbiología diagnóstica. La única especie que no pudo ser identificada por el método MALDI-TOF fue *C. auris* pues en el momento del estudio no estaba incluida en la base de datos IVD versión 2.0 acoplada

al programa Myla (bioMérieux, Durham, NC). Recientemente, la compañía lanzó una nueva versión de la base de datos (VITEK® MS RUO SARAMIS V.4.14.0) que incluye *C. auris* en el sistema RUO.

Con respecto a los métodos de sensibilidad a antifúngicos, las discrepancias globales encontradas entre el método de microdilución estándar y el E-test fueron inferiores a lo que CLSI establece como aceptable ($\leq 1.5\%$ para errores muy importantes y $\leq 3\%$ para errores importantes), lo que apoya el uso de Etest de forma rutinaria debido a su fácil integración en el flujo de trabajo de laboratorio; sin embargo, se debe tener precaución al interpretar los resultados de sensibilidad a equinocandinas cuando los aislamientos de especies diferentes de *C. albicans* son predominantes.

Finalmente, se necesitan estudios prospectivos para conocer la evolución de la resistencia a equinocandinas en aislamientos clínicos de *Candida* spp., ya que su uso creciente podría tener un impacto en las tasas de resistencia.

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS ACADÉMICOS NACIONALES E INTERNACIONALES

El Grupo GERMEN participó en la reunión de trabajo: “Desarrollo de las Directrices Regionales para la Implementación de Programas de Administración Antimicrobiana en América Latina y el Caribe”, que se llevó a cabo el 29 de junio de 2017 en Miami, Florida, organizada por la Universidad Internacional de La Florida, la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud y que contó con la participación de expertos en el tema de varios países de América Latina y el Caribe.



FIU FLORIDA INTERNATIONAL UNIVERSITY

Organización Panamericana de la Salud

World Health Organization

El Grupo GERMEN: una estrategia para la vigilancia, prevención y control de la resistencia a antibióticos en el Departamento de Antioquia” fue seleccionada como una solución exitosa por la Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas y participó como ponente en el V Foro Soluciones Exitosas e Innovación en salud que se llevó a cabo entre los días 21 y 22 de septiembre en la ciudad de Medellín, Colombia.



ACIC
Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas

de soluciones exitosas e innovación en salud
21y22 de septiembre 2017
Hotel Dann Carlton - Salón Gran Chablis
Carrera 43A #7-50, Medellín, Antioquia
www.acic.org.co

El GRUPO GERMEN fue invitado a presentar la experiencia en el foro “Utilización de datos para incitar medidas sobre la implementación de la gestión de antibióticos en Sudamérica, realizado en Lima, Perú, con la participación de la OMS, OPS, CDC y representantes de los Ministerios de Salud de cada país.



Contáctenos

Si tiene alguna opinión acerca del boletín del GRUPO GERMEN, comuníquese con nosotros:
investigaciones@labmedico.com

Grupo Germen



www.grupogermen.org



Apoya:



REFERENCIAS AMPLIADAS -ARTÍCULOS BOLETÍN GRUPO GERMEN-

Epidemiología de las Neumonías Asociadas al Ventilador, en adultos internados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Valle de Aburrá y Rionegro, Grupo GERMEN, años 2014 - 2016

1. G Ortiz, N Fonseca, F Molina (GRUVECO). Epidemiología de la neumonía asociada a ventilador en 39 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2009). Informe año 2010. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2011; 11(1): 12-19.
2. Consenso Colombiano de neumonía nosocomial 2013. Alí A, Ortiz G, Dueñas C, Rubio A, De Vivero C, Parra A, Alarcón A, Leal A, Saavedra C, Bonilla D, Varón F, Benítez F, Rosso F, Naranjo F, Molina F, Montufar F, Esparza G, Osorio J, Cortés J, Julio LC, Garay M, Granados M, Maya M, Pérez MC, Florián MC, Fonseca N, Pérez N, Martínez R, Contreras R, Valderrama S. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. Volumen 13 Número 2 / Mayo de 2013. Pág. 249-318.

Endocarditis Infecciosa: Puntos clave para el diagnóstico por el laboratorio

1. Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2011;57(2):228-33.
2. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. Autops Case Rep. 2013;3(4):5-12.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):325-44.
4. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Tellez A, Pericas J, Falces C, Tolosana JM, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. Curr Infect Dis Rep. 2017;19(5):21.
5. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. J Clin Microbiol. 2017;55(9):2599-608.
6. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med. 2003;115(7):529-35.
7. Auckenthaler RW. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. Eur Heart J. 1984;5 Suppl C:49-51.
8. Washington JA, 2nd. The role of the microbiology laboratory in the diagnosis and antimicrobial treatment of infective endocarditis. Mayo Clin Proc. 1982;57(1):22-32.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128.
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169(5):463-73.
11. García C, Restrepo C, Agudelo C, Hidrón A, Jaramillo N, González N, et al. Caracterización de la población con endocarditis infecciosa y de la aplicabilidad de guías internacionales en su tratamiento empírico en centros hospitalarios de Medellín 2012-2016. Medellín, Colombia: Universidad Pontificia Bolivariana; 2017.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-86.
13. Subedi S, Jennings Z, Chen SC. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. Heart Lung Circ. 2017;26(8):763-71.
14. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis—a new Duke's criterion. Scand J Infect Dis. 2001;33(9):673-80.
15. Syed FF, Millar BC, Prendergast BD. Molecular technology in context: a current review of diagnosis and management of infective endocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2007;50(3):181-97.
16. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr., et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious

Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). Clin Infect Dis. 2013;57(4):e22-e121.

17. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997;24(4):584-602.

18. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2012;67(2):269-89.

Características clínico epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistina en Medellín.

1. Kidd TJ, Mills G, Sá-Pessoa J, Dumigan A, Frank CG, Insua JL, et al. A *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and promotes virulence. EMBO Mol Med 2017;9:e201607336. doi:10.15252/emmm.201607336.

2. Liu Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2015;3099:1-8. doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

3. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos A V, Roncancio G, Chavda KD, Kreiswirth BN. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Distinct Clinical Characteristics 2016;60:332-42. doi:10.1128/AAC.01775-15.Address.

4. Ocampo AM, Vargas CA, Sierra PM, Cienfuegos A V, Jiménez JN. Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia. [Molecular characterization of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a tertia. Biomédica 2015;35:24.

5. Cienfuegos A V., Chen L, Kreiswirth BN, Jiménez JN. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediated by chromosomal integration of plasmid DNA. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00404-17.

6. Cannatelli A, Giani T, D'Andrea MM, Pilato V Di, Arena F, Conte V, et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *klebsiella pneumoniae* of clinical origin. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5696-703. doi:10.1128/AAC03110-14.

7. Poirel L, Jayol A, Bontron S, Villegas MV, Ozdamar M, Turkoglu S, et al. The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2015;70:75-80. doi:10.1093/jac/dku323.

8. Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, Di Pilato V, Arena F, Ambretti S, et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:5521-6. doi:10.1128/AAC.01480-13.

9. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, Perez F, Hujer AM, Rudin S, et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Metropolitan Detroit, Michigan. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:593-9. doi:10.1128/AAC.01020-10.

10. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Petrolito V, Sciortino D, Sciacca A, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. Clin Microbiol Infect 2011;17:1444-7. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03572.x.

11. Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, De Angelis LH, et al. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an mgrb deletion mutant. J Clin Microbiol 2015;53:3341-4. doi:10.1128/JCM.01017-15.

GERMEN

INSTITUCIONES QUE CONFORMAN EL GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE MEDELLÍN (GERMEN)



www.grupogermen.org