

Boletín grupo GERMEN 2024

Información Personal del área de la salud

ISSN 2590-728X

Volumen 1 N° 5- 2024 Medellín- Colombia



Índice

- 01 → Editorial.
- 02 → Red de vigilancia de resistencia a los Antimicrobianos grupo GERMEN, departamento de Antioquia
- 03 → Frecuencia y distribución de los aislamientos involucrados en las infecciones del tracto urinario en adultos y valoración de las tendencias de la susceptibilidad a los antibióticos (**análisis de una década de información**) Grupo GERMEN
- 04 → Validación secundaria (**verificación**) de métodos cualitativos en el laboratorio de microbiología
- 05 → Análisis de los microorganismos y comportamiento de la sensibilidad a los antibióticos en aislamientos provenientes de pacientes pediátricos y neonatales en instituciones hospitalarias de Medellín, Envigado, Rionegro, Bello e Itagüí, Grupo GERMEN 2018-2022
- 06 → Eventos grupo GERMEN.
- 07 → Publicaciones recientes.

Editorial

Resistencia a los antibióticos la amenaza invisible, la vigilancia como pilar de la contención del fenómeno.

La resistencia a los antibióticos es una problemática, silenciosa pero letal, que se ha convertido en una de las mayores amenazas para la humanidad en el siglo XXI. Los antibióticos, esas estrategias terapéuticas milagrosas que revolucionaron la medicina en el siglo pasado, están perdiendo su eficacia. Las bacterias, nuestros antiguos enemigos microscópicos, se están adaptando y volviéndose resistentes a estos medicamentos, lo que pone en riesgo la vida de millones de personas.

¿Cómo llegamos a este punto?

Diversos factores contribuyen a la resistencia a los antibióticos, entre ellos:

- **El uso excesivo e inadecuado de antibióticos:** Tanto en el ámbito humano como en el animal, estos medicamentos se recetan y se consumen con demasiada frecuencia, incluso para tratar infecciones que no son de origen bacteriano.
- **La falta de higiene y el saneamiento deficiente:** La propagación de bacterias resistentes se ve favorecida por condiciones de higiene precarias, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.
- **El uso de antibióticos en la industria agropecuaria:** La práctica de agregar antibióticos a la alimentación del ganado para promover su crecimiento también contribuye a la resistencia bacteriana.

Las consecuencias de la resistencia a los antibióticos son devastadoras:

- **Aumento de las muertes por infecciones:** Si las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos, las infecciones que antes eran fácilmente tratables podrían volver a ser mortales.

- **Prolongación de la estancia hospitalaria:** Las infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos tardan más en curarse, lo que aumenta la complejidad de los eventos infecciosos de los pacientes y los costos de atención médica.
- **Mayor riesgo de complicaciones:** Las infecciones resistentes a los antibióticos pueden provocar complicaciones graves, como la sepsis o la disfunción orgánica.
- **Limitación de las opciones de tratamiento:** Si se pierden los antibióticos efectivos, los médicos tendrán menos herramientas para combatir las infecciones, lo que dificultará aún más su tratamiento.

¿Qué podemos hacer para controlar la resistencia a los antibióticos?

La lucha contra la resistencia a los antibióticos requiere un enfoque global y multisectorial que involucre a gobiernos, profesionales de la salud, la industria farmacéutica y la población en general.

Entre las medidas que podemos tomar se encuentran:

- **Promover el uso racional de antibióticos:** Los antibióticos solo deben usarse cuando sean realmente necesarios y bajo la supervisión de un médico.
- **Mejorar la higiene y el saneamiento:** Implementar medidas de higiene efectivas en hospitales, clínicas y comunidades es esencial para prevenir la propagación de bacterias resistentes.
- **Regular el uso de antibióticos en la industria agropecuaria:** Se deben establecer regulaciones más estrictas para el uso de antibióticos en la producción animal.
- **Invertir en investigación y desarrollo:** Se necesitan nuevos antibióticos y estrategias para combatir las bacterias resistentes, lo que requiere inversión en investigación y desarrollo.

- **Fortalecer la vigilancia:** Es fundamental establecer sistemas de vigilancia robustos para monitorear la resistencia a los antibióticos y detectar brotes de manera temprana.

La vigilancia como herramienta clave:

La vigilancia de la resistencia a los antibióticos es un componente esencial de la estrategia global para combatir esta amenaza. Esta vigilancia permite:

- Monitorear las tendencias de resistencia a los antibióticos en diferentes poblaciones y regiones.
- Identificar las bacterias más resistentes y los medicamentos que están perdiendo eficacia.
- Detectar brotes de infecciones resistentes a los antibióticos de manera temprana.
- Evaluar la efectividad de las intervenciones para controlar la resistencia a los antibióticos.

Un llamado a la acción:

La resistencia a los antibióticos es una amenaza real e inminente para la salud de todos. Es hora de actuar juntos para protegernos a nosotros mismos y a las generaciones futuras.

Unámonos a la lucha contra la resistencia a los antibióticos:

- Use los antibióticos solo cuando sean realmente necesarios y bajo la supervisión de un médico.
- Lávese las manos con frecuencia y practique una buena higiene personal.
- Exija a sus autoridades que implementen medidas para combatir la resistencia a los antibióticos.
- Infórmese y eduque a otros sobre este problema.

Juntos podemos proteger la eficacia de los antibióticos y garantizar que sigan siendo herramientas valiosas para salvar vidas.



Carlos Robledo Restrepo

Médico microbiólogo y patólogo clínico

Director del Laboratorio Médico de Referencia en Medellín –Colombia

www.labmedico.com Fundador del Grupo de Vigilancia de Resistencia a los antibióticos – GERMEN – Medellín – Colombia.

Jaime Robledo Restrepo

Médico, PhD.

Subdirector del Laboratorio Médico de Referencia en Medellín-Colombia.

Fundador del Grupo de vigilancia de la resistencia a los antibióticos – GERMEN – Medellín-Colombia.

Julián Camilo Galvis Ayala

Microbiólogo, MSc Epidemiología, Laboratorio médico de referencia

Coordinador Grupo GERMEN.

Red de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos

Grupo GERMEN

El programa de vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos consiste en la recolección anual de la información de los resultados de la identificación y pruebas de susceptibilidad a antibióticos de microorganismos aislados a partir 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 logrado recolectar y analizar la información de 16 años consecutivos de un total de 929177 aislamientos. Considerando sólo el primer aislamiento de cada paciente.

Información de microorganismos y su comportamiento en términos de susceptibilidad 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. 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 algunas, internacionales.

Recolección y auditoría de la información

La información se recolecta anualmente, aplicando sobre las bases de datos de cada institución un protocolo de auditoría 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 Clinical and Laboratories Standards Institute (CLSI)

Análisis de información

La información es analizada anualmente usando WHONET® versión 5.6, 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 (2023).

Estos análisis posteriormente son enviados a cada institución de la red con el fin de realizar un ejercicio comparativo entre el comportamiento del fenómeno en el contexto particular frente a las demás instituciones.

Divulgación de la 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. Así mismo, esta información se divulga periódicamente en la página web www.grupogermen.org, así como en eventos académicos, publicaciones en revistas indexadas y a través de otros medios de comunicación y redes sociales.

Frecuencia y distribución de los aislamientos involucrados en las infecciones del tracto urinario en adultos y valoración de las tendencias de la susceptibilidad a los antibióticos

Autores:

Faiver Ramírez Briñez - Infectólogo Clínica El Rosario sede Tesoro, MSc Epidemiología.
Julián Camilo Galvis Ayala - MSc Epidemiología, Coordinador grupo GERMEN.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano, afectando a millones de personas cada año. Estas se caracterizan por la presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario, que causan una variedad de síntomas, desde leves hasta graves. De acuerdo con la estructura comprometida, las ITU se pueden clasificar en infecciones del tracto inferior (ITUI) e infecciones del tracto superior (ITUS). Las ITUI afectan a la vejiga y la uretra, mientras que las ITUS afectan uréteres y riñones.

Estas infecciones suelen ser causadas por bacterias del tracto intestinal, siendo *Escherichia coli*, la más comúnmente encontrada. Los síntomas de las ITUI incluyen sensación de ardor y necesidad urgente de orinar, así como dolor en la parte baja del abdomen. En una importante proporción de los casos, las ITUI no requieren de una terapia antibiótica específica para su resolución.

En el ambiente hospitalario, estas infecciones se caracterizan por demandar una alta prescripción de antibióticos, lo cual produce selección de mecanismos de resistencia en el tracto gastrointestinal de estos pacientes; asociándose posteriormente con emergencia de resistencia antimicrobiana y en ocasiones, generando escenarios complejos para el manejo terapéutico de estas patologías.

El uso de antibióticos sin prescripción médica es una práctica habitual en la comunidad, que puede aumentar las dimensiones de este fenómeno. Con este ejercicio, se pretende divulgar información útil de nivel ecológico, que incluye la frecuencia y distribución de los aislamientos urinarios y sus perfiles de sensibilidad y tendencias durante los últimos 10 años del programa de vigilancia.

Estos datos, contribuyen a establecer estrategias que permitan optimizar el tratamiento empírico y dirigido de las ITU, disminuyendo las fallas de la terapia antibiótica inicial e impactando en mayor o menor medida en la resistencia a los antimicrobianos. A continuación, se presenta el análisis estadístico de la información obtenida en los últimos 10 años desde urocultivos realizados en población adulta y provenientes de 10 instituciones Clínicas del Valle de Aburrá de alto nivel de complejidad y características similares.

Su análisis se debe hacer desde el punto de vista ecológico y no representa la realidad de ninguna institución en particular. El método usado para valorar si existe una tendencia significativa, es la prueba de Mann Kendall (un valor p significativo $\leq 0,05$); la cual nos permite establecer la presencia de una tendencia positiva o negativa en la serie de datos. Además, se estimó la pendiente de Sen, la cual nos calcula la magnitud y dirección de la tendencia, sea positiva o negativa.

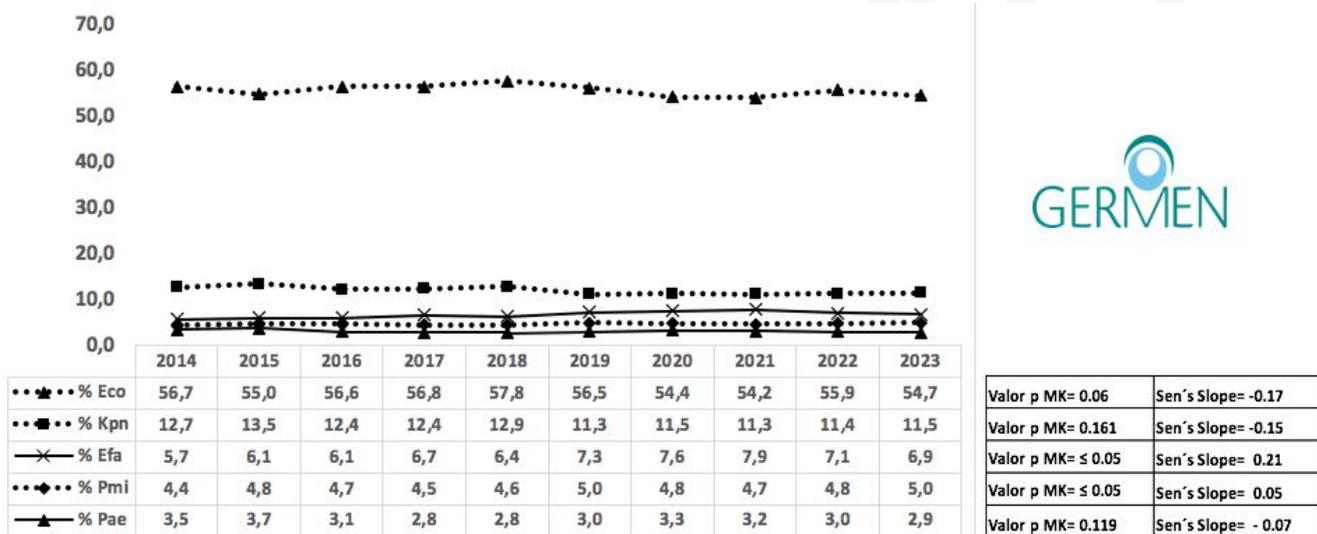
Tabla 1: Distribución por servicios de los aislamientos provenientes de urocultivos Grupo GERMEN 2014–2023

Microorganismo	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		Total	Valor p MK	Pendiente Sen	IC 95 %	
	n	(%)	inferior	superior																					
Urgencias	4435	40.4	4877	43.5	5417	46.7	5646	48.6	5665	49.5	6127	48.2	5206	41.8	5623	41.7	6669	47.9	6444	57.8	60411	0.283	0.94	-0.30	2.28
Ambulatorio	1653	15.0	1306	11.6	1225	10.6	2399	20.6	2421	21.1	2924	23.0	3589	28.8	3743	27.7	3362	24.1	1766	15.8	25564	0.07	1.59	-0.79	2.71
Hospitalizado no																									
UCI	4180	38.0	4187	37.3	3989	34.4	3202	27.5	2987	26.1	3221	25.4	2808	22.5	2867	21.2	3229	23.2	2467	22.1	37043	$\leq 0,05$	-1.81	-2.83	-0.90
UCI	722	6.6	851	7.6	962	8.3	376	3.2	376	3.3	432	3.4	862	6.9	1263	9.4	662	4.8	470	4.2	7728	0.999	0.05	-0.83	0.40
Total	10990	-	11221	-	11593	-	11623	-	11449	-	12704	-	12465	-	13496	-	13922	-	11147	-	130746	-	-	-	-

En La tabla 1 se describe la frecuencia y distribución por servicios del total de aislamientos obtenidos desde urocultivos cada año en la última década. La mayoría de los aislamientos urinarios provienen del servicio de urgencias (**2023=57,8 %, n= 6444**). Sin embargo, en el contexto de los aislamientos provenientes de pacientes atendidos en salas de hospitalización “no UCI “se observa una tendencia decreciente en la proporción de aislamientos (valor p <= 0,05, Pendiente de Sen -1,81).

Los aislamientos recuperados desde pacientes hospitalizados en UCI, han representado menos del 10 % (**2023 4,2 %, n=470**) del total de los microorganismos provenientes de urocultivos en la última década. Los urocultivos de muestras obtenidas en servicios ambulatorios y urgencias es una buena representación del comportamiento microbiológico en la comunidad.

Figura 1: Aislamientos más frecuentemente encontrados en muestras de orina de pacientes atendidos en instituciones del Grupo GERMEN 2014–2023



Eco (*Escherichia coli*), Kpn (*Klebsiella pneumoniae*), Efa (*Enterococcus faecalis*), Pmi (*Proteus mirabilis*), Pae (*Pseudomonas aeruginosa*).

En cuanto a la distribución por especies de los microorganismos más frecuentemente, podemos observar que; *Escherichia coli* continúa siendo el patógeno más prevalente, representando para el 2023 más de la mitad (**54.7 %**) del total de aislamientos encontrados, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, cuya proporción no ha cambiado significativamente en la última década (**valor p= 0,161**) representando para el 2023 el 11.5 % de los microorganismos (**figura 1**).

Los aislamientos identificados como *Enterococcus faecalis* desde urocultivos han venido incrementando durante los últimos 10 años (**valor p= <= 0.05, pendiente de Sen= 0.21**) superando a otros Gram positivos como *S. saprophyticus*. Para *Proteus mirabilis*, el incremento de la proporción no es tan marcado (**valor p= <= 0,05, pendiente de Sen= 0,05**). Adicionalmente, *P.aeruginosa* ha representado menos del 5 % del total de los microorganismos, durante el periodo de tiempo evaluado (**figura 1**).

Al analizar los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de los uropatógenos más prevalentes, podemos observar que, en la última década; la prevalencia de *E.coli* productora de BLEE se ha incrementado significativamente, tanto en la comunidad como en el contexto hospitalario; siendo más pronunciado en esta última (**valor p= <= 0,05, Pendiente de Sen= 1,17**) que en los servicios de urgencias y ambulatorios (**valor p= <= 0,05, Pendiente de Sen= 0,4**) (**figura 2**).

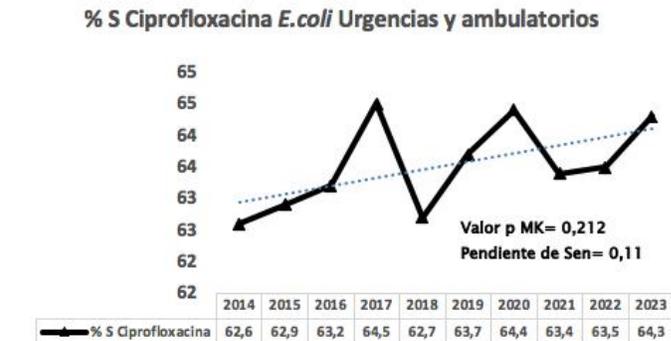
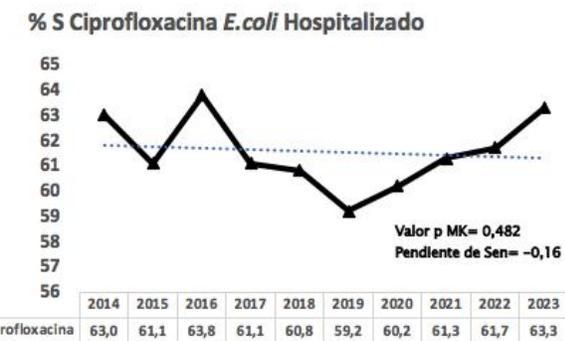
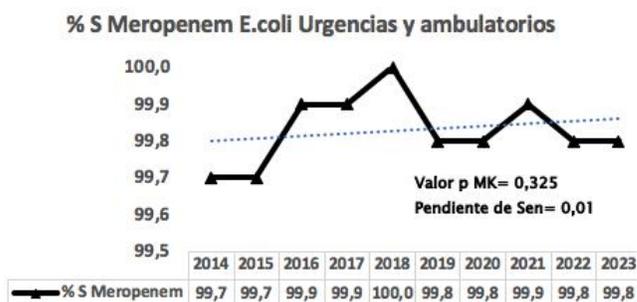
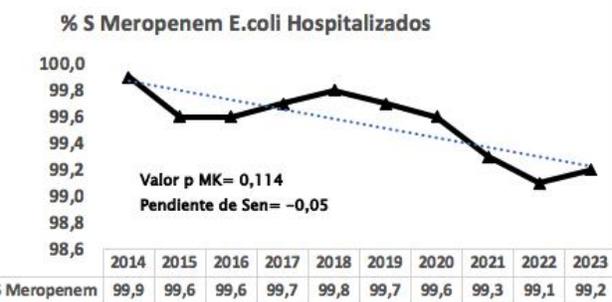
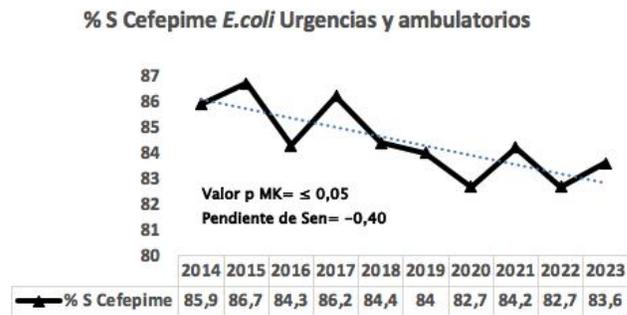
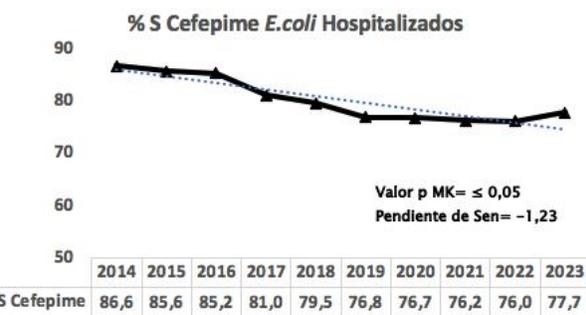
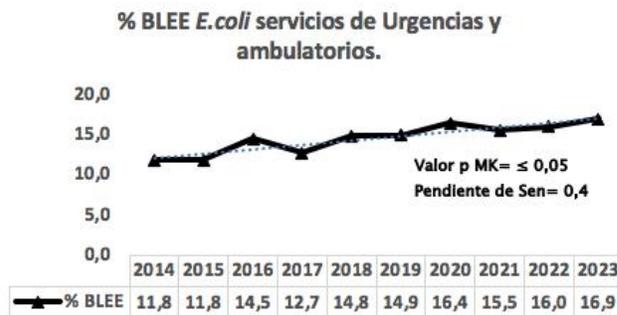
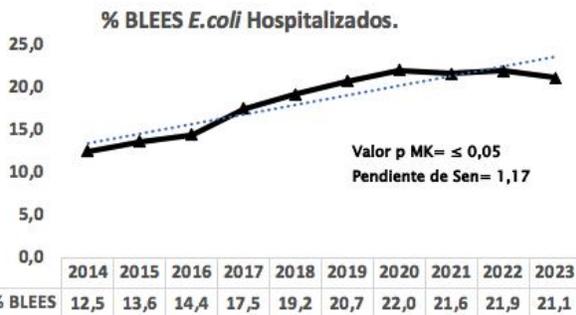
Por otro lado, este aumento de la prevalencia de *E.coli* BLEE y la posible hiperexpresión del mecanismo de resistencia; puede estar relacionada con la disminución de la sensibilidad a cefepime en ambos escenarios.

En la última década, la sensibilidad a este antibiótico disminuyó significativamente en un 8.9% y 2,3% en el ámbito hospitalario y comunitario, respectivamente.





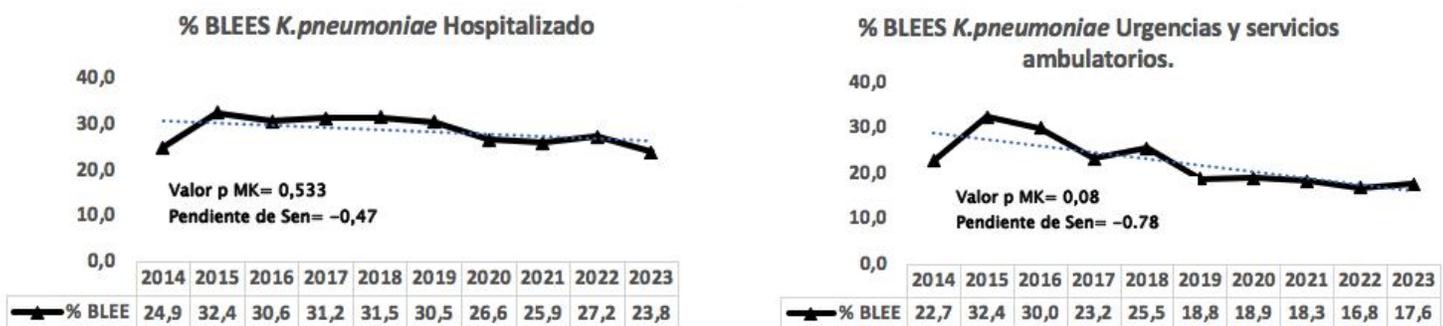
Figura 2. Producción de BLEES y sensibilidad a cefalosporinas, meropenem y ciprofloxacina en *E.coli* provenientes de urocultivos de pacientes adultos **GERMEN 2014–2023**

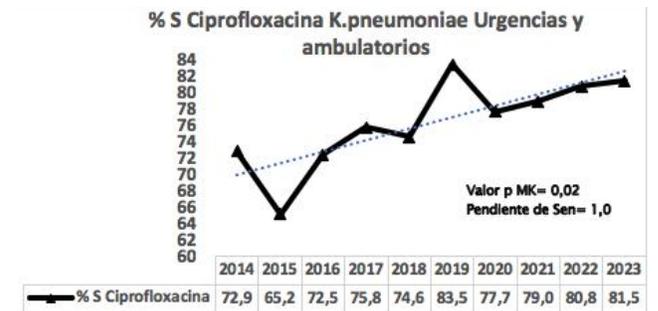
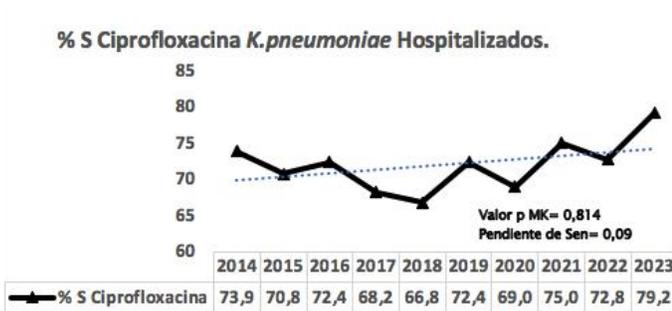
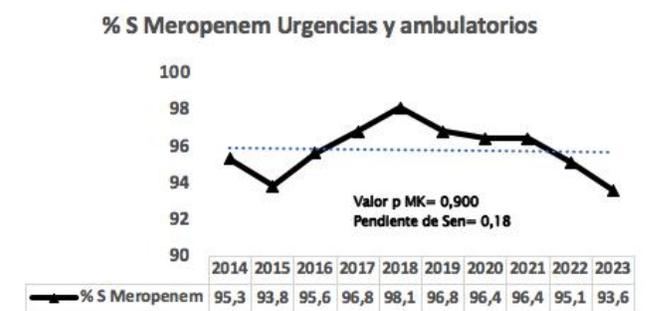
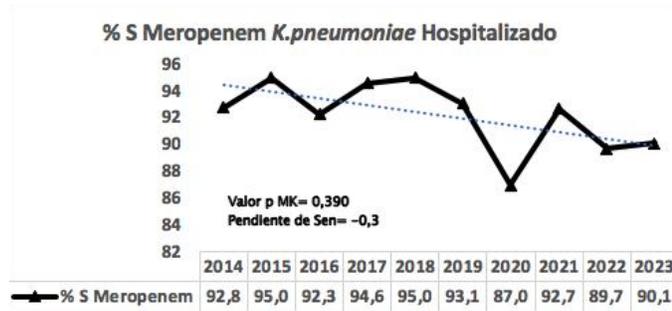
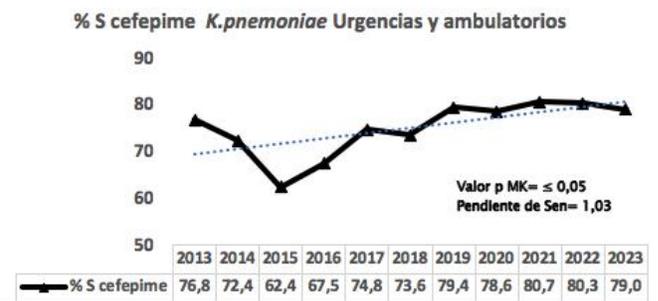
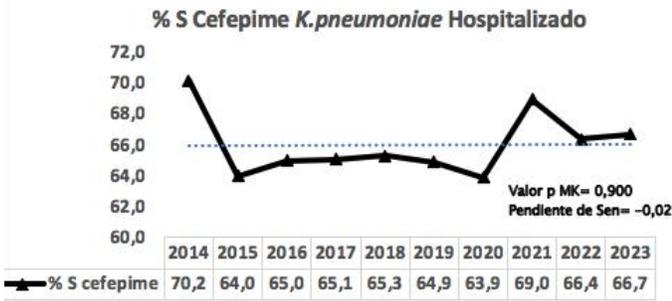


A diferencia de *E.coli*, la proporción de *K.pneumoniae* BLEE se ha mantenido estable durante los últimos años. Sin embargo, de forma general la prevalencia de este mecanismo de resistencia sigue siendo más alta con respecto a otras enterobacterias y particularmente más frecuente en el contexto del paciente hospitalizado en comparación al escenario comunitario (urgencias y servicios ambulatorios), 23.8 % vs 17.6 % en el año 2023.

La sensibilidad a meropenem en *K.pneumoniae* ha sido menor en comparación a lo que se observó en *E.coli*. Sin embargo; no se observa un cambio significativo de esta durante el período de tiempo evaluado. En el año 2023 la proporción de aislamientos sensibles a meropenem fue del 90,1 % en los provenientes de paciente hospitalizados y del 93,6 % en el escenario comunitario. Llamativamente, la sensibilidad a ciprofloxacina en la comunidad de *K.pneumoniae* ha venido incrementando durante los últimos años (valor $p = \leq 0,05$, pendiente de Sen= 1,03) llegando al 81,5 % durante el 2023. En la figura 3 se presentan los perfiles de sensibilidad de *K.pneumoniae* a diferentes antibióticos.

Figura 3. Producción de BLEES y sensibilidad a cefalosporinas, meropenem y ciprofloxacina en *K. pneumoniae* provenientes de urocultivos de pacientes adultos GERMEN 2014-2023

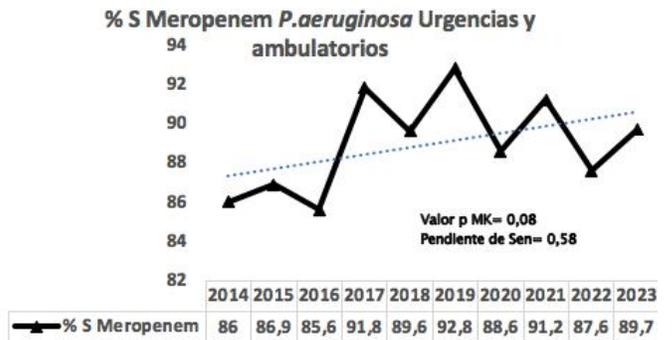
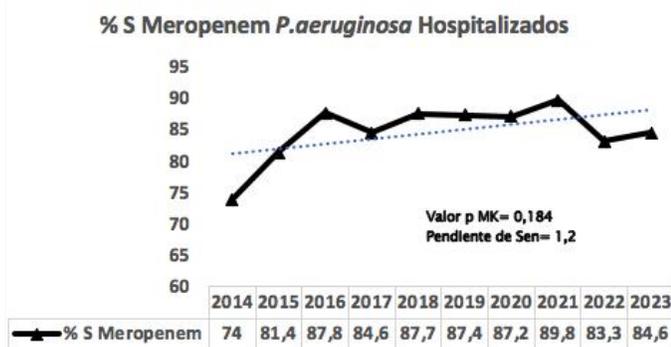
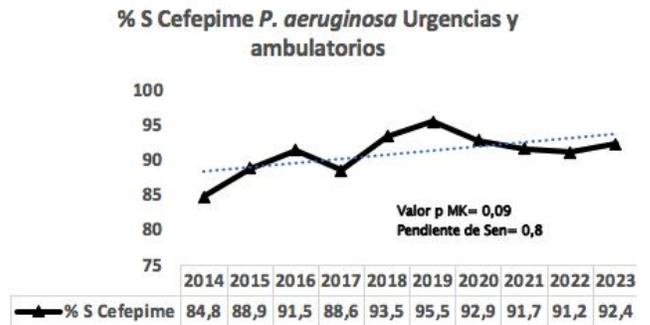
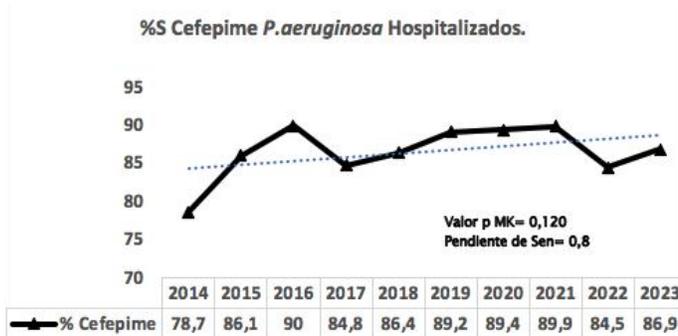




P.aeruginosa es el 5to aislamiento microbiológico más frecuentemente encontrado en urocultivos. Al analizar el perfil de sensibilidad para *P.aeruginosa*, se observa en general; que no existen cambios significativos en la sensibilidad a los antibióticos de presentación endovenosa y de mayor uso para su tratamiento.

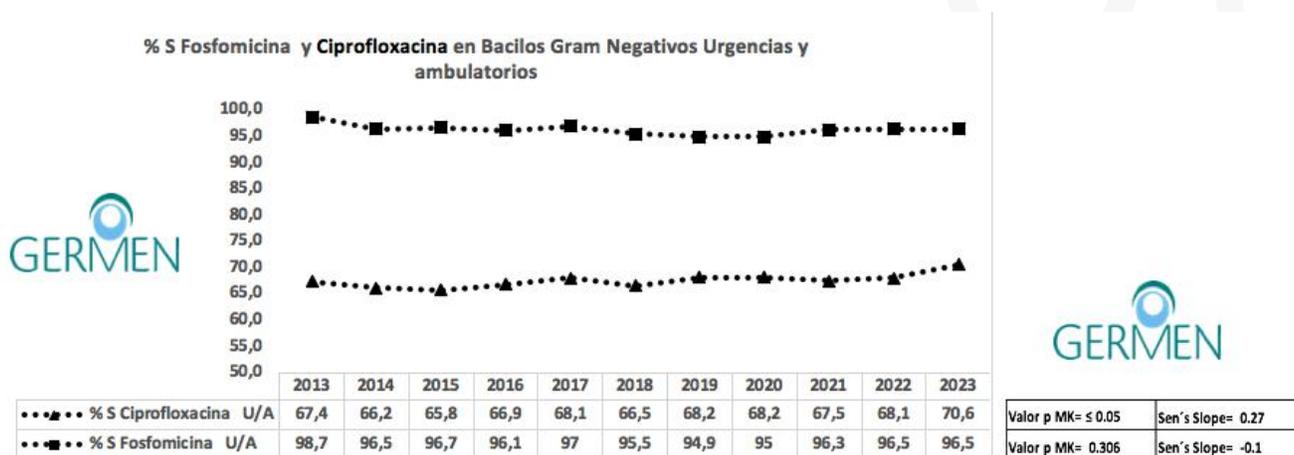
Adicionalmente, la sensibilidad a ciprofloxacina ha venido incrementando en ambos contextos (**valor p <= 0,05**), comportamiento que nos ayuda a tratar este microorganismo sobre todo en el escenario comunitario, donde las opciones orales son muy limitadas (figura 4).

Figura 4: Sensibilidad a cefalosporinas, meropenem, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam en *P.aeruginosa* provenientes de urocultivos de pacientes adultos GERMEN 2014-2023



Dos de los antibióticos orales que más frecuentemente son usados para el tratamiento empírico ambulatorio (en espera del resultado del urocultivo) de las infecciones urinarias de la comunidad, han sido las fluoroquinolonas y en los últimos años la fosfomicina. En la figura 5, observamos la probabilidad de administrar un antibiótico sensible, en el caso que escojamos el uso de uno u otro antibiótico. La sensibilidad a fosfomicina en los BGN más prevalentes se ha mantenido por encima del 94 % durante la última década, aspecto que permite el uso oral de este antibiótico como terapia empírica ante infecciones urinarias principalmente que afecten el tracto urinario inferior.

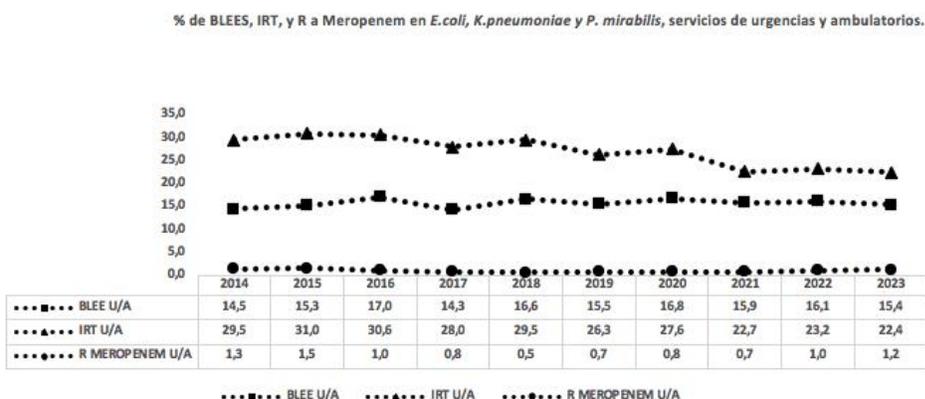
Figura 5: Porcentaje de sensibilidad a la ciprofloxacina y fosfomicina en los Bacilos GRAM negativos más frecuentemente encontrados en muestras de orina provenientes de pacientes adultos atendidos en urgencias y servicios ambulatorios de la red GERMEN 2013–2023



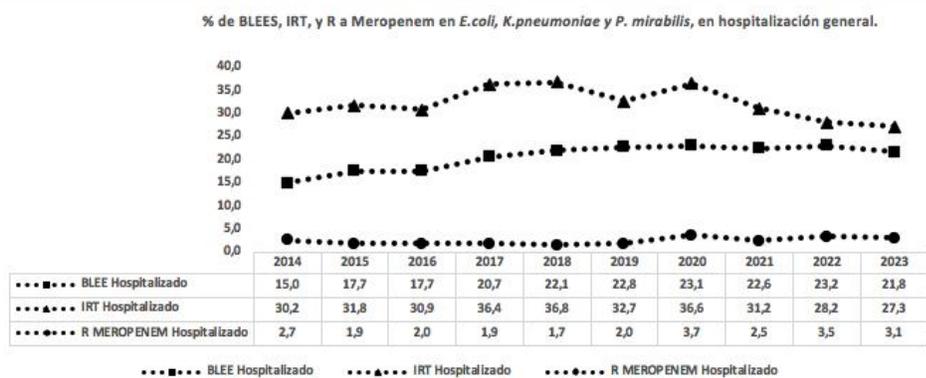
Uno de los mecanismos de resistencia que poco se estudia su prevalencia, es el fenotipo de resistencia a inhibidores de betalactamasa. Este tipo de fenotipo puede ser explicado principalmente por la presencia de betalactamasas TEM-resistentes a inhibidores (**siglas en ingles IRT**) o por la producción de algunos tipos de enzima OXA (**OXA-1**). En la Figura 6, se compara la prevalencia del fenotipo de resistencia a inhibidores (**Ampicilina/sulbactam resistente con Piperacilina/tazobactam intermedio o resistente y sensibilidad a cefalosporinas**), la prevalencia de BLEE y la prevalencia de resistencia meropenem, en aislamientos microbiológicos en muestras de orina de origen comunitario e intrahospitalario.

Obsérvese que es más probable encontrar el fenotipo de resistencia a inhibidores, que la presencia BLEE o resistencia a carbapenémicos en cualquiera de los dos escenarios, poniendo un interrogante sobre el uso de Piperacilina-tazobactam como terapia empírica inicial en ambos escenarios.

Figura 6: Proporción de BLEES, Betalactamasas resistentes a inhibidores (IRT) y resistencia a Carbapenémicos en Bacilos GRAM negativos más frecuentemente encontrados en muestras de orina provenientes de pacientes adultos atendidos en urgencias, servicios ambulatorios y salas de hospitalización de la red GERMEN 2013-2023



Valor p MK= 0.348	Sen's Slope= 0.20
Valor p MK= ≤ 0.05	Sen's Slope= -0.96
Valor p MK= 0.203	Sen's Slope= -0.07

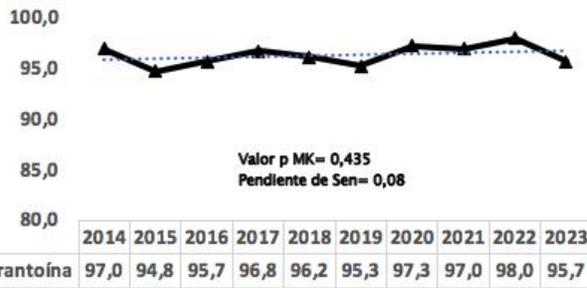


Valor p MK= ≤ 0.05	Sen's Slope= 1.00
Valor p MK= 0.917	Sen's Slope= 0.06
Valor p MK= 0.341	Sen's Slope= 0.10

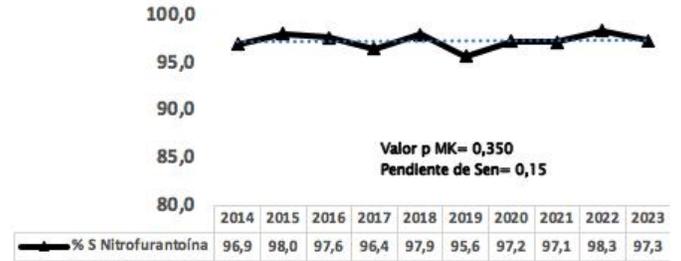
Para el caso de los aislamientos identificados como *E. faecalis*, la sensibilidad a ampicilina y nitrofurantóina se ha mantenido por encima del 95 % durante la última década, aspecto fundamental que permite sustentar el uso de estos antibióticos como terapia empírica ante infecciones por Cocos Gram Positivos tanto en ITU complicadas y no complicadas. (figura 7).

Figura 7: Sensibilidad a nitrofurantoína y ampicilina en *E.faecalis* provenientes de urocultivos de pacientes adultos GERMEN 2014–2023

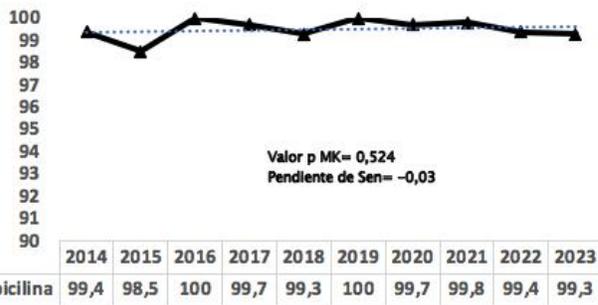
% S Nitrofurantoína *E.faecalis* Hospitalizados



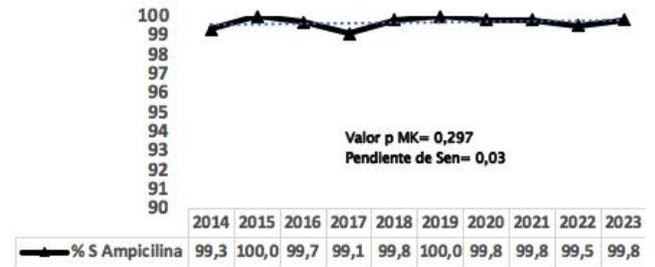
% S Nitrofurantoína *E. faecalis* Urgencias y ambulatorios



% S Ampicilina *E.faecalis* Hospitalizados



% S Ampicilina *E.faecalis* Urgencias y ambulatorios



La información presentada en este informe proporciona un panorama general sobre el perfil de sensibilidad a los antibióticos de los principales microorganismos involucrados en las ITU, en el área metropolitana y municipios vecinos que pertenecen a la red GERMEN, con el fin de generar algoritmos o pautas de manejo de estas patologías tanto en el contexto clínico, cómo ambulatorio. Sin embargo, este ejercicio investigativo no es ajeno a limitaciones. Dentro de las más relevantes se encuentra la imposibilidad de recolectar datos acerca de las comorbilidades que presentan los individuos de quienes provienen los aislamientos analizados, presencia de factores de riesgo para la aparición de bacterias MDR, calidad de la muestra de orina y tipo de recolección de la misma.

Validación secundaria (verificación) de métodos cualitativos en el laboratorio de microbiología

Julián Camilo Galvis Ayala, MSc Epidemiología, Coordinador grupo GERMEN.

Patricia Tirado, Bacterióloga - Coordinadora de calidad.

(Laboratorio médico de referencia)

La microbiología como disciplina científica, juega un papel fundamental en diversos campos, como la medicina, la industria alimentaria, medio ambiente y la agricultura. Los métodos microbiológicos son herramientas esenciales para el diagnóstico de enfermedades, el control de calidad de productos alimenticios y la evaluación de la salud ambiental.

La confiabilidad y desempeño de estos métodos es crucial para garantizar la precisión de los resultados y la toma de decisiones adecuadas.

La validación de métodos es un proceso fundamental para asegurar la calidad de los datos obtenidos en microbiología. La validación primaria se realiza típicamente por el laboratorio o la organización que desarrolla el método (**Casa matriz, fabricante**). Sin embargo, cuando un laboratorio diferente desea implementar un método validado previamente, es necesario realizar una validación secundaria.

La validación secundaria también se conoce como revalidación, validación parcial o verificación. Esta se define como el proceso de evaluar el desempeño de un método validado previamente en un laboratorio diferente al que lo desarrolló originalmente.

El objetivo de la validación secundaria es garantizar que el método sea transferible y que pueda producir resultados confiables en el nuevo entorno.

Existen diversas razones por las que se requiere la validación secundaria:

- **Diferencias en el equipo y los materiales:** Los diferentes laboratorios pueden tener acceso a equipos y materiales distintos, lo que puede afectar el rendimiento del método.
- **Variaciones ambientales:** Las condiciones ambientales, como la temperatura y la humedad, pueden variar entre laboratorios y afectar el crecimiento de los microorganismos.
- **Experiencia del personal:** La experiencia y las habilidades del personal del laboratorio pueden influir en la ejecución del método.

La validación secundaria implica realizar una serie de pruebas para evaluar los parámetros de desempeño del método, como la precisión, la exactitud, la sensibilidad, la especificidad y la robustez.

Los resultados de estas pruebas se comparan con los obtenidos en la validación primaria para determinar si el método es transferible al nuevo laboratorio. La realización de una validación secundaria adecuada es esencial para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos en microbiología.

Esto es particularmente importante en entornos donde los resultados de los análisis microbiológicos tienen implicaciones significativas para la salud pública o la seguridad alimentaria.

En el laboratorio de microbiología, la mayoría de métodos utilizados son de naturaleza cualitativa. Estos se caracterizan por sus respuestas o "salidas" categóricas mutuamente excluyentes como "presencia o ausencia", "positivo o negativo" y "Detectado o No detectado".



La verificación de estos métodos a menudo se realiza mediante la comparación de métodos, que se define cómo la demostración experimental que un resultado de un método establecido es semejante al resultado del método de referencia. Los métodos de referencia son aquellos que se han investigado a fondo, describen con claridad y exactitud las condiciones y los procedimientos necesarios para medir los valores de una o más propiedades, y que ha demostrado tener un desempeño adecuado para su uso, de manera que pueda utilizarse para evaluar el desempeño de otros métodos empleados para realizar la misma medición o evaluación y en particular para caracterizar un material de referencia. En general se trata de un método normalizado nacional o internacionalmente.

Para dar cuenta del desempeño de un método de diagnóstico, se usan algunos parámetros dentro de los que se destacan:

- **Sensibilidad:** indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto con la condición, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la condición. En términos de probabilidad condicional la sensibilidad puede expresarse cómo **(S = P (T+/Enf))**. Es decir, la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.
- **Especificidad:** Indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son (verdaderos negativos). En términos de probabilidad condicional la especificidad puede expresarse cómo **(E=P (T-/No Enf))**. Es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está. Estimación de la sensibilidad y especificidad.

A partir de la comparación de métodos (**método a evaluar vs Método de referencia**), podemos construir una tabla de 2x2, que servirá como insumo importante para la estimación de los parámetros de desempeño.

		Criterio de verdad		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	a+b
	Negativos	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

En esta tabla podemos identificar los siguientes valores:

a= Verdaderos positivos (VP)

c= Falsos negativo (FN)

b= Falsos positivos (FP)

d= Verdaderos negativos (VN)

A partir de estos valores podemos obtener los parámetros de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de no enfermos}} = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{d}{b + d}$$

A pesar de que la sensibilidad y especificidad son los parámetros más ampliamente usados para dar cuenta del desempeño de un método diagnóstico de naturaleza cualitativa, existen otros parámetros que proporcionan información relevante sobre el método, tal como las razones de verosimilitud.

La razón de verosimilitud positiva $RV+$, se define matemáticamente de la siguiente forma.

$$RV+ = \frac{\textit{Sensibilidad}}{1 - \textit{Especificidad}} \qquad RV+ = \frac{P(T+ \mid \textit{Enf})}{P(T+ \mid \textit{No Enf})}$$

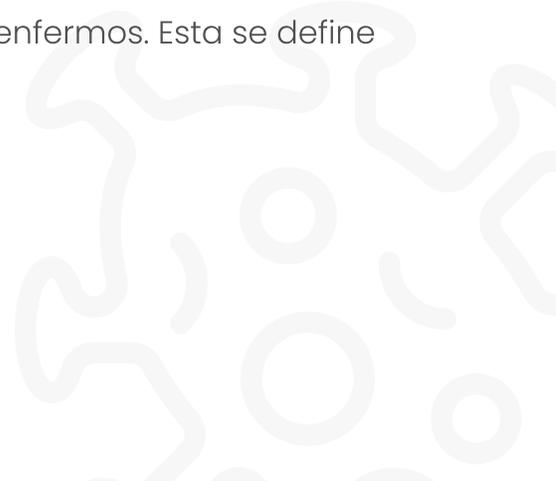
A continuación, se expone con un ejemplo el uso y aplicación de estos parámetros en el contexto de una verificación de un método en el área de microbiología clínica.

En el escenario de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, el laboratorio médico de referencia de la ciudad de Medellín, decidió utilizar una PCR multiplex anidada para la detección de material genético del virus, dadas sus características operativas

(muestra de hisopado nasofaríngeo, resultado en una hora, detección de múltiples patógenos, entre otras).

Esta expresión responde a la pregunta de cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en los enfermos que en los no enfermos **(una aproximación interpretativa al riesgo relativo en estudios longitudinales).**

El concepto anteriormente expuesto tiene su complemento. La razón de verosimilitud negativa $RV-$, que responde a la pregunta de cuantas veces es más probable que la prueba sea negativa entre los enfermos, respecto a los no enfermos. Esta se define matemáticamente así.



$$RV- = \frac{P(T-| Enf)}{P(T-| No Enf)}$$

A continuación, se expone con un ejemplo el uso y aplicación de estos parámetros en el contexto de una verificación de un método en el área de microbiología clínica.

En el escenario de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, el laboratorio médico de referencia de la ciudad de Medellín, decidió utilizar una PCR multiplex anidada para la detección de material genético del virus, dadas sus características operativas **(muestra de hisopado nasofaríngeo, resultado en una hora, detección de múltiples patógenos, entre otras)**. Sin embargo, previo al uso de la prueba, fue imprescindible realizar el proceso de verificación. Este proceso se llevó a cabo a partir de la comparación respecto al método de referencia **(PCR método Charité-Berlín)** usando un total de 52 muestras. Después de tabular los resultados, se obtuvieron los siguientes valores.

Nivel de confianza (%)

		Prueba de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Prueba diagnóstica	Positivo	25	1	26
	Negativo	1	25	26
Total		26	26	52

Los parámetros de desempeño estimados a partir de estos valores fueron:

Sensibilidad %= 96,2 (IC 95%=86,8-100)

RV+= 25 (IC 95%= 3,7-171,1)

Especificidad%= 96,2 (IC 95%=86,8-100)

RV-= 0,04 (IC 95%= 0,01-0,27)

En síntesis, podemos observar que en el escenario particular en que fue evaluada la prueba, su capacidad de detectar verdaderos positivos y verdaderos negativos (sensibilidad y especificidad) fue del 96,2% (cercano al valor reportado por el fabricante en su proceso de validación). Adicionalmente, por cada individuo que presenta la prueba positiva, sin estar enfermo (falso positivo), se presentan 25 casos en los que aparece la prueba positiva en quienes si tienen la condición (**verdaderos negativos**) según los valores de la RV+.

Las estimaciones de la mayoría de parámetros que permiten dar cuenta del desempeño de una prueba están influenciadas directamente por la prevalencia de la condición en la población de estudio.

El concepto anteriormente expuesto tiene su complemento. La razón de verosimilitud negativa RV-, que responde a la pregunta de cuantas veces es más probable que la prueba sea negativa entre los enfermos, respecto a los no enfermos.

Análisis de los microorganismos y comportamiento de la sensibilidad a los antibióticos en aislamientos provenientes de pacientes pediátricos y neonatales en instituciones hospitalarias de: Medellín, Envigado, Rionegro, Bello e Itagui – Grupo GERMEN 2018 – 2022

Autores:

Claudia Beltrán, infectóloga Pediatra, Clínica el Rosario, Clínica del Prado, Universidad de Antioquia.

Julián Camilo Galvis Ayala, MSc Epidemiología, Coordinador grupo GERMEN.

En esta sección se presentan los perfiles de sensibilidad a antibióticos de los aislamientos más frecuentemente recuperados desde muestras biológicas provenientes de pacientes pediátricos y neonatos, que fueron atendidos en 10 instituciones clínicas de **la RED GERMEN**, entre el 2018 al 2022.

Para los análisis se consideró el primer aislamiento de cada paciente y no se incluyeron aquellos especímenes que fueron obtenidos para los tamizajes relacionados con los procesos de la vigilancia epidemiológica intrainstitucional.

Para la interpretación de los resultados de sensibilidad se emplearon los criterios establecidos por **el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI, M100 de 2023 Ed. 33.**



Tabla 1: Distribución por servicios de los aislamientos provenientes de pacientes pediátricos grupo GERMEN 2018–2022

Microorganismo	2018		2019		2020		2021		2022		Total	p	Pendiente Sen
	n	(%)											
Urgencias	2824	42,4	3378	45,6	2598	44,8	2391	41,6	3398	46,6	14589	0,871	0,59
Ambulatorio	1779	26,7	1625	22,0	1312	22,6	1113	19,4	1180	16,2	7009	0,09	-2,54
Hospitalizado no UCI	1377	20,7	1622	21,9	1267	21,9	1581	27,5	1864	25,5	7711	0,221	1,23
UCI	684	10,3	777	10,5	621	10,7	663	11,5	857	11,7	3602	0,03	0,33
Total	6664	-	7402	-	5798	-	5748	-	7299	-	32911	-	-

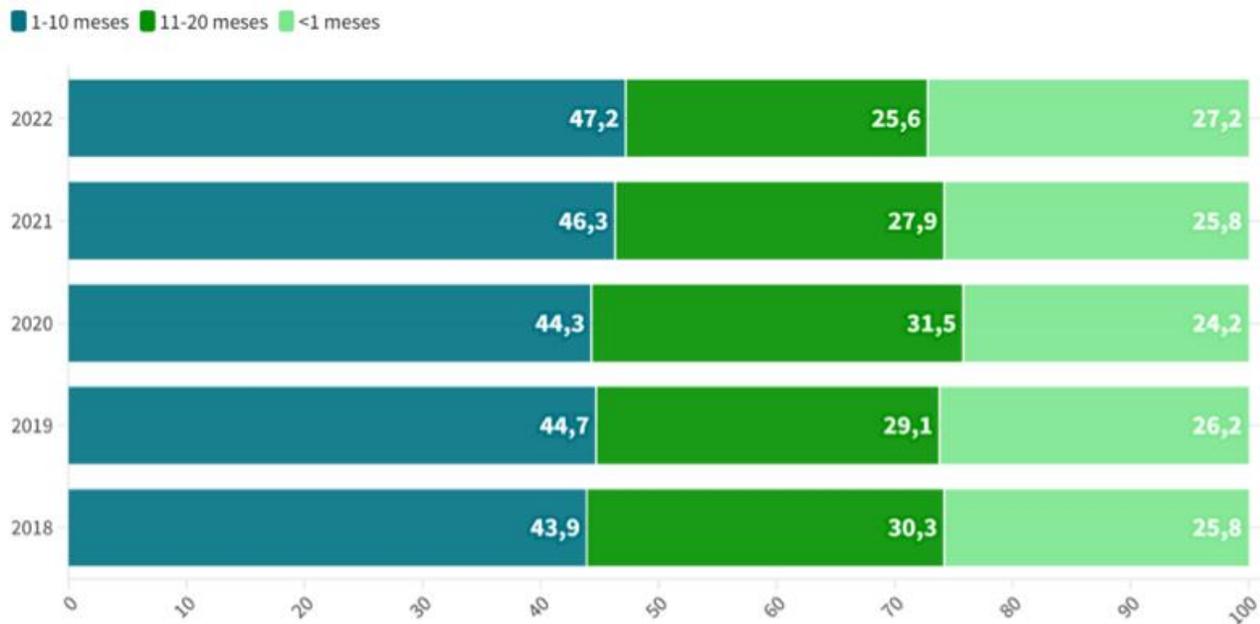
La tabla 1: Describe la frecuencia y distribución por servicios de los aislamientos provenientes de pacientes pediátricos de la red GERMEN, durante los últimos 5 años. Un total de 32911 aislamientos fueron analizados durante este periodo de tiempo. La mayoría de ellos provienen de urgencias, servicios ambulatorios y hospitalización no UCI (**sin cambios significativos en los últimos 5 años, valor $p \geq 0,05$**).

Sin embargo, a pesar de que la UCI representa el servicio de menor proporción de procedencia de estos microorganismos, se ha venido evidenciando un incremento significativo de estos durante el periodo de tiempo evaluado (**valor $p = \leq 0,05$, pendiente de Sen = 0,33**).

En cuanto a la distribución por grupos etarios de los individuos de donde provienen los aislamientos analizados, podemos observar que el grupo más representativo corresponde a los niños con edades pediátricas entre 1 a 10 meses (**% 2022 = 43,9**) y de 11 a 20 meses (**% 2022 = 30,3**), los neonatos representan un poco más de una cuarta parte del total (**% 2022 = 25,8**).

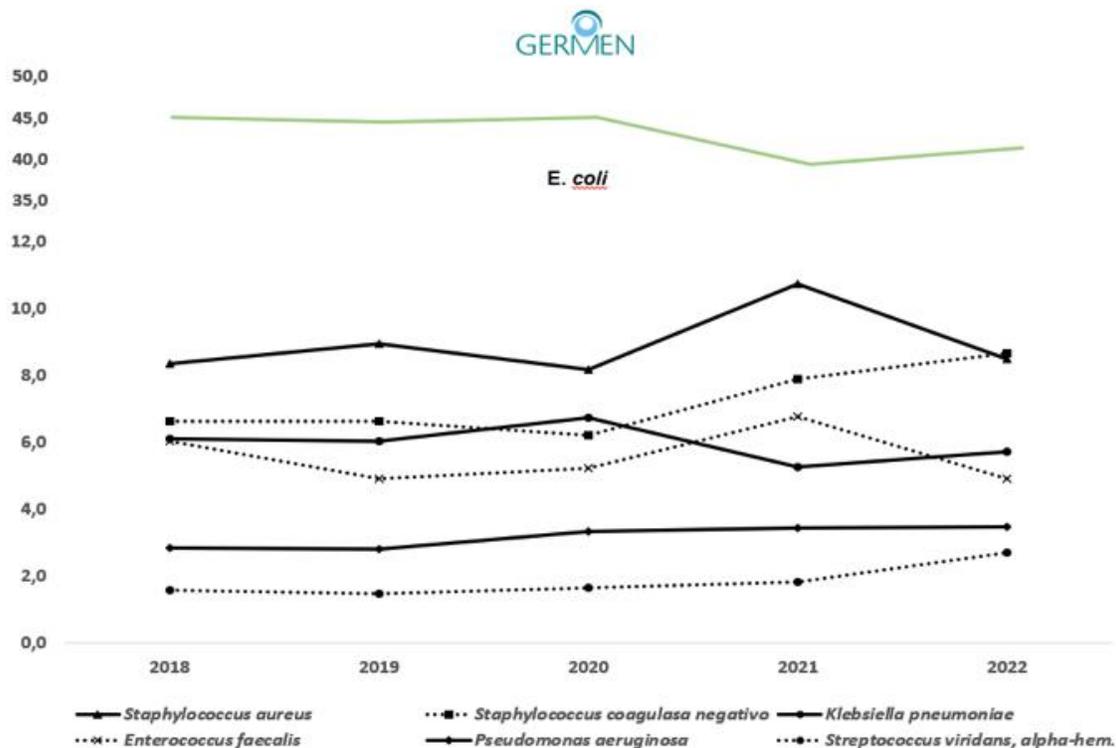
Estas proporciones se han mantenido estables durante los últimos 5 años (**ver figura 1**)

Figura 1: Distribución por grupos etarios de los individuos de quienes provienen los aislamientos analizados, **GERMEN 2018–2022**



En la población pediátrica y neonatal, el patógeno más frecuentemente aislado durante los últimos 5 años es *E.coli*, representando el 41,4 % del total de los aislamientos para el 2022, seguido de *S.aureus* y los *Staphylococcus coagulasa negativo* (representando cerca del 18 % del total). Respecto a la frecuencia de otros bacilos Gram negativos podemos observar que *P.mirabilis* (2022= 6 %), *K.pneumoniae* (2022= 5,7 %) y *P.aeruginosa* (2022= 3,5%), son los más prevalentes. *E.faecalis*, es uno de los cocos Gram positivos de mayor frecuencia en el contexto de los pacientes pediátricos y neonatales, representando para el 2022 el 4,9 % por ciento del total de microorganismos. Adicionalmente, los *estreptococos del grupo viridans* han venido en aumento; particularmente durante los últimos años (2022= 2,7%). Según las valoraciones de las tendencias a 5 años no hay cambios significativos en la proporción de ninguna de las especies bacterianas analizadas (**valor p= >= 0,05**) (**figura 2**).

Figura 2: Frecuencia y distribución por especies de los aislamientos provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018–2022**

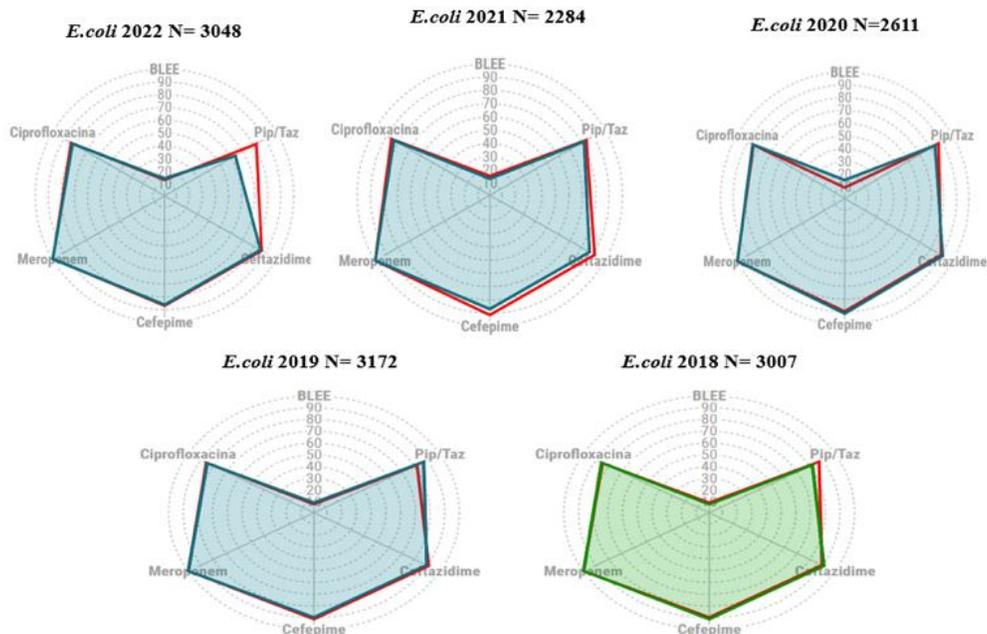


Al analizar los perfiles de sensibilidad de los principales bacilos Gram-negativos aislados desde muestras provenientes de la población pediátrica y neonatal.

Podemos observar que para *E.coli*, los cambios más significativos son:

la producción de BLEE que año tras año ha venido aumentando (**valor $p \leq 0,05$**) pasando de un 8,1 % (**del total de las *E.coli***) durante el 2018 a un 14,5 % para el 2022 y la disminución de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam (**valor $p = \leq 0,05$**) con una reducción aproximada de 18 puntos porcentuales desde el 2018 al 2022. Adicionalmente, se presentó una sensibilidad a amikacina del 99.6% y para cefazolina del 82.2% para el año 2022 (**ver figura 3**). La mayoría de estas han sido recuperadas desde muestras de orinas (**2022= 88,1 %**), hemocultivos y líquidos abdominales (**2,6 y 2,7 respectivamente**) (**figura 4**).

Figura 3: Perfiles de sensibilidad a los antibióticos en *E.coli* provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018–2022**



Respecto a *K.pneumoniae*, podemos encontrar una reducción del 11,5 % de la sensibilidad a ceftazidima en el 2022 con respecto a hace 4 años, consecuentemente se observa un incremento marcado en la producción de BLEE durante el periodo observado (**2022= 25,6 %**), también es importante la disminución de la sensibilidad a cefepime y meropenem, estableciéndose en un 73,1 % 94,2 % para el año 2022 respectivamente (**fenómeno intrínsecamente relacionado con la aparición de bacterias productoras de Carbapenemasas**).

Adicionalmente, cada año el porcentaje de sensibilidad a ciprofloxacina ha venido decreciendo considerablemente (**2018= 90,9 %, 2022= 83,4 %**) (figura 5).

Figura 4: Frecuencia y distribución de *E.coli* según tipo de muestra provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018-2022**

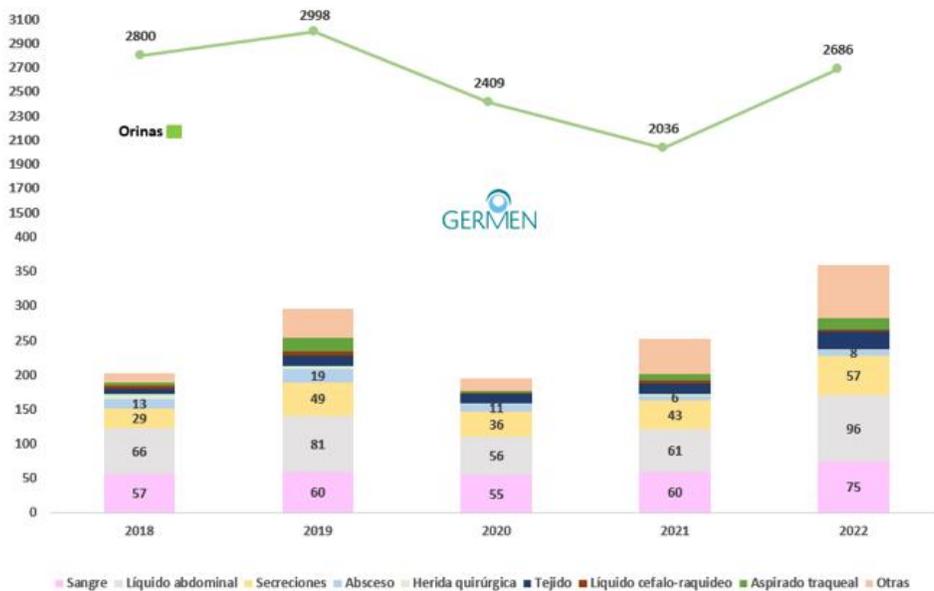


Figura 5: Perfiles de sensibilidad a los antibióticos en *K. pneumoniae* provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018-2022**

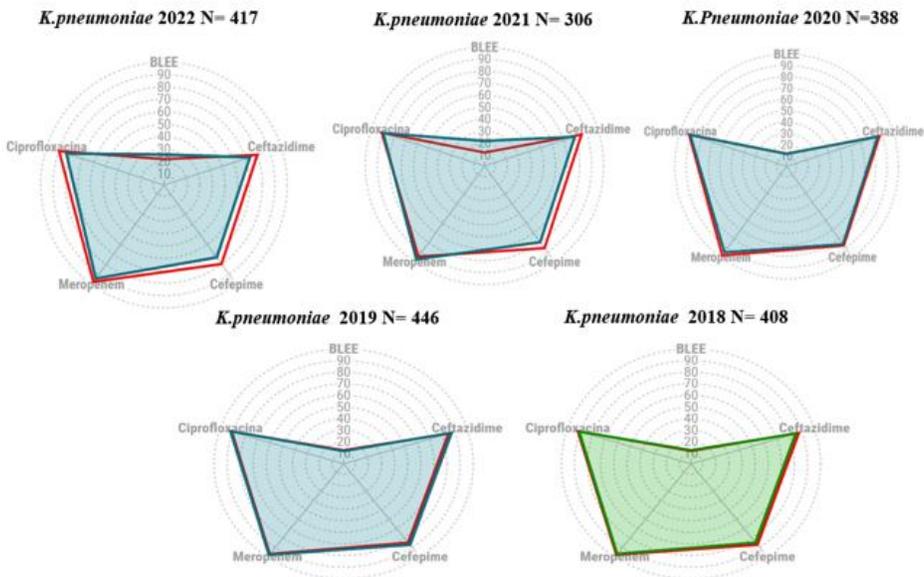
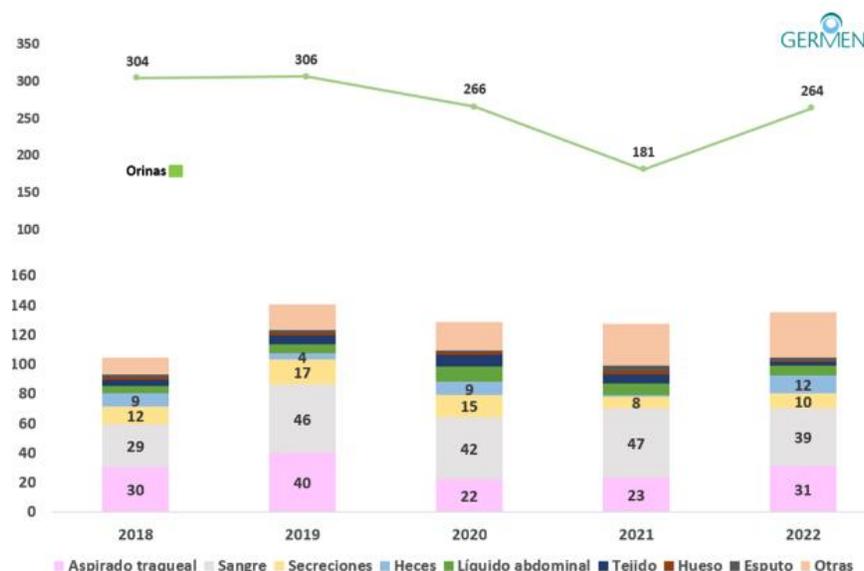


Figura 6: Frecuencia y distribución de *K. pneumoniae* según tipo de muestra provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, GERMEN 2018-2022



En *P.aeruginosa* no se observan cambios significativos en los 5 años evaluados para los antibióticos denominados como “antipseudomónicos”. manteniéndose por encima del 90 % para todos ellos, aspecto que configura un escenario favorable respecto a las opciones terapéuticas empíricas y dirigidas particularmente en el caso de las infecciones graves, escenario donde comúnmente se usan estos antibióticos (figura 7). En el año 2022 se analizaron un total de 252 aislamientos; la mitad de ellos provienen desde muestras de orina (30,5%) y aspirados traqueales (19,5%) (figura 8).

Figura 7: Perfiles de sensibilidad a los antibióticos en *P.aeruginosa* provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, GERMEN 2018-2022

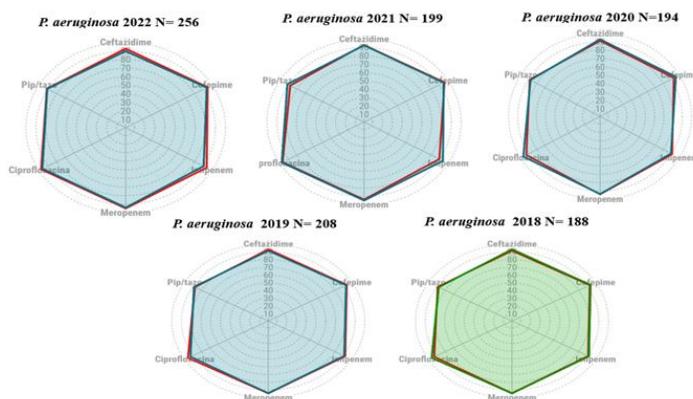
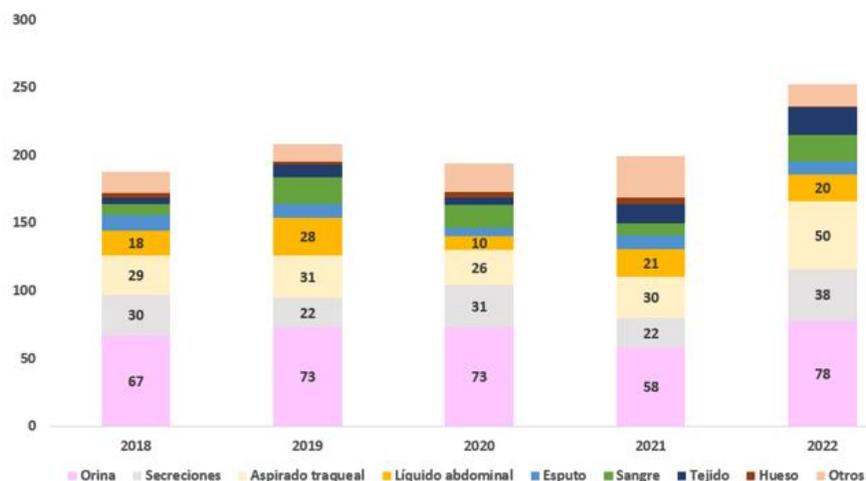


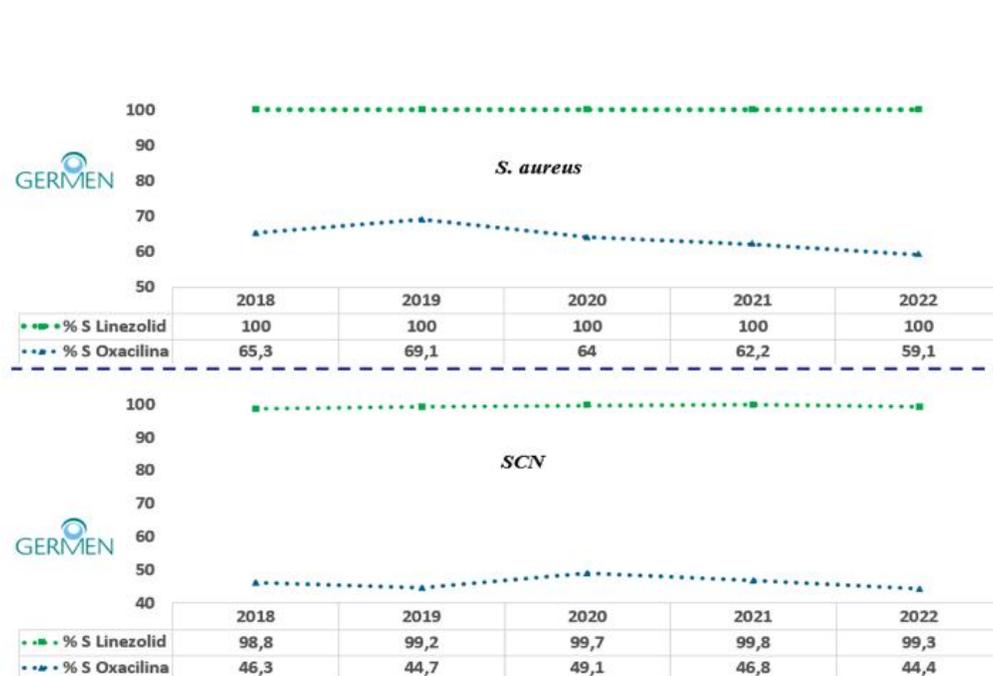
Figura 8: Frecuencia y distribución de *P.aeruginosa* según tipo de muestra provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, GERMEN 2018–2022



Acerca de los cocos Gram positivos, hemos podido observar que la sensibilidad a oxacilina ha venido disminuyendo fijándose para el 2022 en un 59,1 % para *S. aureus* y 44,4 % para los *Staphylococcus coagulasa negativo (SCN)*. La sensibilidad a linezolid en *S. aureus* se ha mantenido estable en el periodo comprendido entre el 2018 al 2022, con valores que varían levemente entre el 98,8 % y el 100 %. La sensibilidad a TMP ha mostrado un descenso y se ubica para el 2022 en 84-85% mientras que la sensibilidad a clindamicina permanece en 90%. En nuestro contexto regional, no se han presentado aislamientos de *Staphylococcus spp* resistentes a vancomicina (figura 9).

La mayoría de aislamientos de *S. aureus* durante el 2022, provienen de muestras de sangre (22,8%), secreciones (21,2%) aspirados traqueales (13,1%) y tejidos (10,5%), mientras que más del 70 % de los aislamientos de SCN provienen desde hemocultivos, pero su significancia clínica teniendo en cuenta que son los principales microorganismos que contaminan estas muestras, no se puede determinar con el alcance de este boletín.

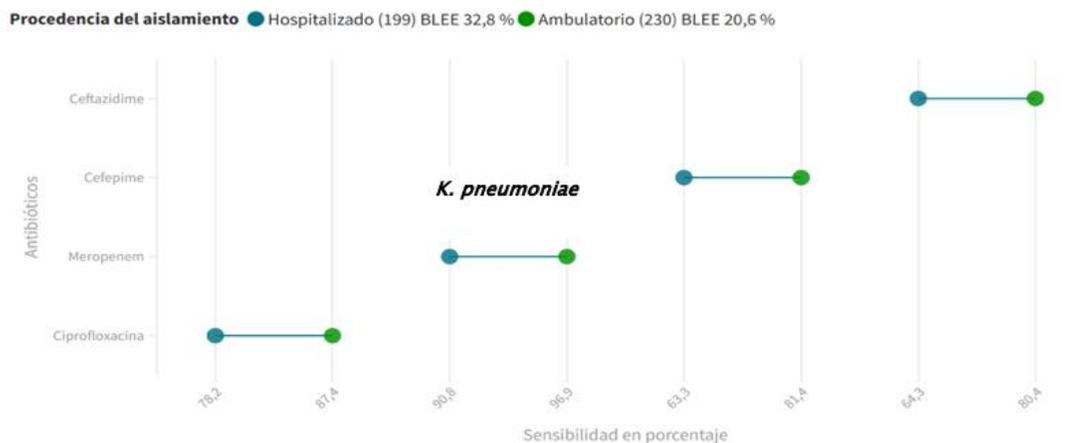
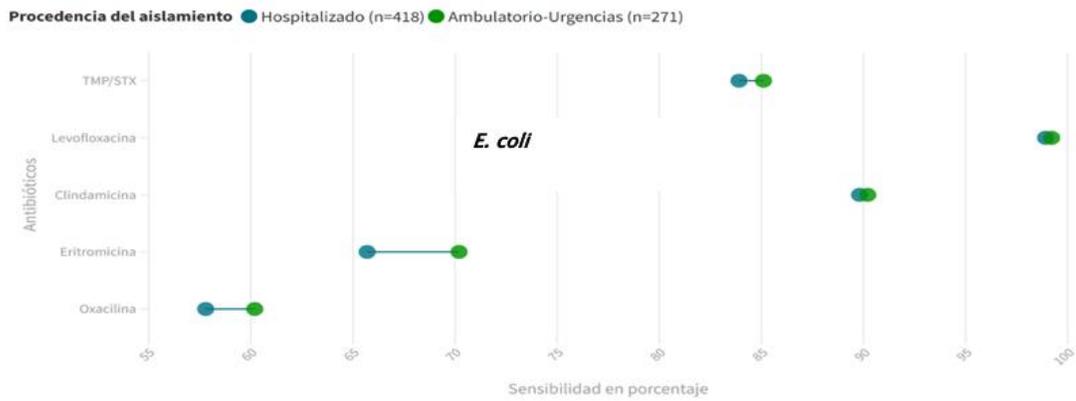
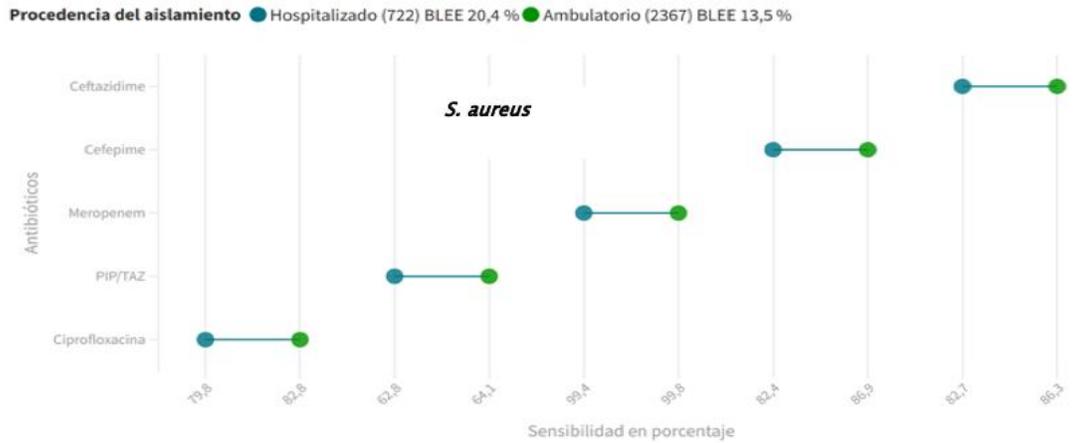
Figura 9: Perfiles de sensibilidad a linezolid y oxacilina en *S.aureus* y SCN provenientes de pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018-2022**



Al realizar la discriminación de los aislamientos de acuerdo con el servicio de procedencia, hay un patrón repetitivo, en el cual las bacterias (*S.aureus*, *E. coli*, *K.pneumoniae*) obtenidas desde individuos atendidos en los servicios de urgencias y ambulatorios presentan porcentajes de susceptibilidad más altos en comparación a los presentados en el contexto de los hospitalizados.

Esto puede estar relacionado con la presión antibiótica que se ejerce en la práctica clínica y la posterior selección de las bacterias resistentes en el ámbito intrahospitalario (**figura 10**).

Figura 10: Comparativo de los perfiles de sensibilidad para *S.aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* provenientes de los servicios de urgencias y ambulatorios, respecto a los servicios de hospitalización en pacientes pediátricos y neonatales, **GERMEN 2018-2022**



En conclusión, la información presentada en esta sección ofrece una oportunidad única de realizar una valoración general sobre algunos marcadores de resistencia de los aislamientos obtenidos en población pediátrica y neonatal atendidos en instituciones clínicas de la red GERMEN, permitiendo según los datos regionales, establecer guías de manejo de las principales infecciones que afectan estos grupos poblacionales.

Sin embargo, la generalización de estos hallazgos está sujeta a particularidades cómo el número de instituciones a la que pertenece la información analizada, el desconocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de la población, entre otras.



Referencias

- 01 → **Septimus EJ:** Antimicrobial resistance: an antimicrobial/diagnostic stewardship and infection prevention approach. *Medical Clinics*. 2018;102(5):819-29.
- 02 → **Diagnostic stewardship:** a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/251553>.
- 03 → Cantón R, Oliver A, Alós JI, de Benito N, Bou G, Campos J, et al. Recommendations of the Spanish Antibiogram Committee (COESANT) for selecting antimicrobial agents and concentrations for in vitro susceptibility studies using automated systems. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2020;38(4):182-7.
- 04 → Yagüe-Muñoz A, Arnedo-Pena A, Herrera-León S, Meseguer-Ferrer N, Vizcaíno-Batlés A, Romeu-García MÀ, et al. Epidemiología descriptiva de infección por *Yersinia enterocolitica* en un área de alta incidencia durante 8 años, 2006-2013. Proyecto EDICS. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de agosto de 2019;37(7):441-7.
- 05 → Del Sol CRH, Hernández GV, Delgado ZM, alemán RIB, Rodríguez YS, Hernández GV. Bacterias enteropatógenas asociadas a enfermedad diarreica aguda en niños. *Acta Médica del Centro*. 2017;11(2):28-34.
- 06 → Vigilancia Enfermedades Transmisibles [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/Paginas/Transmisibles.aspx>.
- 07 → Jesús HR, Morales Aguirre C, Núñez Martínez M. Impacto de una PCR múltiple en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con gastroenteritis infecciosa. *Contenido/Contents*. 2020;67(3):129-41.

Eventos GERMEN 2022-2023

Curso de aprendizaje basado en problemas usando plataforma Whonet.

Este curso tuvo como objetivo principal, mejorar las competencias en la recolección y análisis de la información obtenida desde los laboratorios de microbiología, utilizando el programa Whonet 5.6. Los participantes se enfrentaron a diferentes situaciones que requerían análisis de la frecuencia y distribución de los patógenos que circulan en sus instituciones, valoraciones de los perfiles de sensibilidad a los antibióticos, cambios en función del tiempo de los patrones de sensibilidad a los antibióticos y ocurrencia de brotes.

El evento se realizó en el Hotel Dann Carlton de la ciudad de Medellín, Colombia en el mes de octubre del 2022. Con un total de 35 participantes de manera presencial.



Reunión anual red para la vigilancia y control de la resistencia a los antimicrobianos del valle de Aburrá y municipios vecinos.

El objetivo principal de este evento fue presentar los resultados de la red de vigilancia (**Frecuencia y distribución de los patógenos, patrones de sensibilidad a los antibióticos y modelos predictivos de la resistencia bacteriana**) durante una década del programa.

Adicionalmente, se realizó una actualización de los puntos de corte para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos según guía CLSI 2023. El evento se realizó en el hotel Four points by Sheraton de la ciudad de Medellín, Colombia en el mes de julio del 2023. Con un total de 40 participantes de manera presencial y 24 de manera virtual.



Presentaciones en congresos

Participación XIII encuentro nacional de investigación en enfermedades infecciosas. Y III encuentro latinoamericano de investigación en enfermedades infecciosas, Cali, Colombia 2022.

- **Trabajos modalidad presentación oral:** Outbreak of gastrointestinal infections caused by *Yersinia enterocolitica* in children, Medellín, Colombia.
- **Trabajos poster:** Evaluación del Sistema Vitek MS[®] en la identificación de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas tipo KPC. Factores predictores del tiempo hasta la muerte en pacientes con COVID-19, en una clínica de alto nivel de complejidad, Medellín - Colombia.

Publicaciones

Gutierrez-Tobar, I. F., Beltran-Arroyave, C., Rojas-Hernandez, J. P., Arias-Sanchez, A. F., Londoño, J. P., & Galvis-Ayala, J. C. **(2024)**. *Mycoplasma pneumoniae* in Colombian Pediatric Patients Post-Pandemic. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, piae011.

Robledo J, Maldonado N, Robledo C, Ceballos Naranjo L, Hernández Galeano V, Pino JJ, Germen Antimicrobial Surveillance network. Changes in Antimicrobial Resistance and Etiology of Blood Culture Isolates: Results of a Decade **(2010–2019)** of Surveillance in a Northern Region of Colombia. *Infect Drug Resist.* 2022; 15:6067–79. **DOI:10.2147 IDR.S375206.**

Galvis JC, Beltrán C, Sierra E, Montaña AM, Ramírez F, Villa P, Alejandro Diaz, Robledo C, Robledo J. Outbreak of Gastrointestinal Infections Caused by *Yersinia enterocolitica* in Children, Medellín, Colombia. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 11 de agosto de 2023 [citado 22 de agosto de 2023]; **Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1772209>**



Instituciones que conforman el grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín (Germen)

Valle de Aburrá - Oriente Antioqueño

- Clínica Antioquia Sede Bello
- Fundación Clínica del Norte
- E.S.E. Hospital Mental de Antioquia
- Clínica EMMSA
- E.S.E. Hospital Marco Fidel Suárez
- E.S.E. Hospital Manuel Uribe Ángel
- Clínica San Juan de Dios de la Ceja
- Hospital San Vicente Fundación de Rionegro
- Clínica SOMER
- E.S.E. Hospital San Juan de Dios de Rionegro

Laboratorios Clínicos

- LABMÉDICO -Laboratorio Médico de Referencia
- Laboratorio Clínico VID
- Laboratorio Gonzalo Aristizabal
- Laboratorio Clínico UNLAB S.A.S.
- Prolab S.A.S.
- Dinámica IPS
- Laboratorio Médico Echavarría



Instituciones que conforman el grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín (GERMEN)

Medellín

- Clínica El Rosario Centro
- Clínica El Rosario Sede Tesoro
- Clínica CES
- Clínica Central Fundadores – PROMEDAN
- Clínica Medellín Sede Poblado
- Clínica Medellín Sede Occidente
- Clínica Las Américas
- Clínica SOMA
- Clínica Las Vegas
- Clínica El Prado
- Clínica Conquistadores
- Clínica Universitaria Bolivariana
- Clínica Cardio VID
- Clínica Sagrado Corazón
- Clínica VIDA – Fundación Colombiana de Cancerología
- Corporación para Investigaciones Biológicas
- E.S.E. Metrosalud
- E.S.E. Hospital General de Medellín – Luz Castro de Gutiérrez
- E.S.E. Hospital La María
- Hospital Pablo Tobón Uribe
- Hospital Infantil Concejo de Medellín
- IPS Universitaria – Clínica León XIII
- Instituto Neurológico de Colombia



www.grupogermen.org