

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"**

**CENTRO HOSPITALARIO**



**INFECCIONES BACTERIANAS, PERFIL DE RESISTENCIA Y USO DE  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CUBANOS HOSPITALIZADOS CON VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA. IPK, 2014 – 2017**

**Tesis presentada en opción al Grado Científico de**

**Doctor en Ciencias Médicas**

**Lilia María Ortega González**

**La Habana, 2021**

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"**  
**CENTRO HOSPITALARIO**

**INFECCIONES BACTERIANAS, PERFIL DE RESISTENCIA Y USO DE  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CUBANOS HOSPITALIZADOS CON VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA. IPK, 2014 - 2017**

**Tesis presentada en opción al Grado Científico de  
Doctor en Ciencias Médicas**

**Autor: Lilia María Ortega González**

Tutor: Dra. Dianelys Quiñones Pérez, Dr.C

Co tutores : Lic. Alberto Baly Gil, Dr.C

Dra. Sonia Resik Aguirre, Dr.C

**La Habana, 2021**

## DEDICATORIA

*A mi madre*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi padre,*

*A mi esposo,*

*A mi hija y mi nieta,*

*A mis compañeros de trabajo y amigos,*

*A todos aquellos que hicieron posible la realización de este trabajo, en especial a Alberto Baly,*

*A mis pacientes,*

*Al IPK por darme la oportunidad de crecer,*

## **ABREVIATURAS EMPLEADAS**

<b>AK</b>	Amicacina
<b>ATM</b>	Antimicrobianos
<b>ARV</b>	Antirretrovirales
<b>CAZ</b>	Ceftacidima
<b>CD</b>	Clindamicina
<b>CDC</b>	Centro para Control de Enfermedades
<b>CIP</b>	Ciprofloxacina
<b>CLSI</b>	Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico
<b>CN</b>	Gentamicina
<b>CRO</b>	Ceftriaxona
<b>CS</b>	Colistina
<b>CVC</b>	Catéter venoso central
<b>CVC-HD</b>	Catéter venoso central de hemodiálisis
<b>E</b>	Eritromicina
<b>EUCAST</b>	Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad
<b>FEP</b>	Cefepima
<b>IAAS</b>	Infecciones asociadas a la atención sanitaria
<b>IAC</b>	Infección adquirida en la comunidad
<b>IBL</b>	Inhibidores de betalactamasas
<b>IBS</b>	Infección bacteriana no asociada a sida
<b>IMI</b>	Imipenem
<b>IPPB</b>	Infección de piel y partes blandas
<b>ISQ</b>	Infección del sitio quirúrgico
<b>ITS</b>	Infección del torrente sanguíneo
<b>ITSCL</b>	Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio
<b>ITSS</b>	Infección del torrente sanguíneo secundaria
<b>ITU</b>	Infección del tracto urinario

<b>ITUCV</b>	Infección del tracto urinario con catéter vesical
<b>LEV</b>	Levofloxacin
<b>LNZ</b>	Linezolid
<b>MEN</b>	Meropenem
<b>MDR</b>	Multidrogorresistente
<b>MOXI</b>	Moxifloxacin
<b>NAC</b>	Neumonía Adquirida en la Comunidad
<b>NEU</b>	Neumonía
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OXA</b>	Oxacilina
<b>PDR</b>	Pandrogorresistente
<b>PTZ</b>	Piperacilina/sulbactam
<b>PVV</b>	Personas que viven con VIH
<b>QDA</b>	Quinupristina/dalfopristina
<b>RAM</b>	Resistencia antimicrobiana
<b>RIF</b>	Rifampicina
<b>SAM</b>	Amoxicilina/sulbactam
<b>SARM</b>	<i>S. aureus</i> resistente metilina
<b>sida</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>STX/TMP</b>	Sulfametoxazol/trimetropin
<b>T</b>	Tetraciclina
<b>TARGA</b>	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
<b>TARV</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>TIG</b>	Tigeciclina
<b>VAN</b>	Vancomicina
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia adquirida
<b>XDR</b>	Extremadamente resistente

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
Objetivos .....	6
Novedad científica.....	7
Valor teórico .....	7
Valor práctico .....	8
I. MARCO TEÓRICO .....	10
1.1 Virus Inmunodeficiencia Adquirida .....	10
1.2 Infecciones bacterianas en VIH.....	12
1.3 Infección Asociada a la Atención Sanitaria (IAAS) .....	18
1.4 Resistencia Antimicrobiana .....	21
1.5 Evaluación del uso de Antibióticos .....	25
II. MATERIALES Y MÉTODOS .....	32
2.1 Diseño general del estudio.....	32
2.2 Descripción del sitio de estudio.....	32
2.3 Población .....	33
2.3.1 Criterios de inclusión .....	33
2.3.2 Criterios de exclusión .....	33
2.4 Definición y operacionalización de variables.....	34
2.5 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información.....	38
2.5.1 Control de sesgos .....	45
2.6. Análisis de datos .....	45
2.7. Consideraciones éticas .....	47
III. RESULTADOS .....	50
IV. DISCUSIÓN .....	72
CONCLUSIONES .....	93
RECOMENDACIONES .....	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	97
ANEXOS .....	141

## SÍNTESIS

Se presenta un estudio observacional de corte transversal en personas VIH ingresadas en el Centro Hospitalario del IPK, entre 2014-2017, que anida una investigación evaluativa sobre el uso de antibióticos. Se exploran características de las infecciones bacterianas, factores de riesgo, perfil de resistencia y uso de antimicrobianos en esta población. Se constató predominio de pacientes blancos, masculinos, entre 30-39 años; con inmunodepresión severa y cargas virales elevadas. El 37,9 % de las infecciones fueron neumonías y el 71,9 % estuvieron asociadas a la atención sanitaria, con incidencia significativa de: *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Echerichia coli* y *Acinetobacter baumannii*. El uso de dispositivos médicos y las estadías hospitalarias prolongadas constituyeron factores de riesgo. Prevalcieron enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a cefalosporinas, penicilinas con inhibidores de las betalactamasas y quinolonas. El 46,7 % de los tratamientos antibióticos fueron evaluados como inapropiados. Las infecciones asociadas a la atención sanitaria o causadas por gérmenes multidrogorresistentes, se asociaron a riesgo de morir [3,2 (2,01-7,81)] y [1,8 (IC95 % 1,07-3,2)] respectivamente. Se concluye que las infecciones bacterianas, principalmente las asociadas a la atención sanitaria por gérmenes multidrogorresistentes representan un problema de salud en personas con VIH; además, originan un elevado uso inapropiado de antibióticos.



## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la transición epidemiológica a enfermedades crónicas no transmisibles, las enfermedades infecciosas constituyen a principios del siglo XXI una de las causas más importantes de muerte en la humanidad; son responsables del 26 % (15 millones) del total de los 57 millones de decesos anuales (OMS, 2019).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta, a finales del 2019, alrededor de 33 millones de muertes debido a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 38 millones de personas viviendo con el VIH (PVV) (OMS, 2019).

Indudablemente, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) aumenta la supervivencia de las PVV; en contraposición, se produce un incremento de las infecciones bacterianas no relacionadas con el VIH/sida (IBS), responsables del 25 % de las hospitalizaciones (Asensi-Diez y col., 2019; Collin y col., 2016).

A este escenario se suman las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) definidas como: “aquellas que son causadas por un agente infeccioso o su toxina a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que exista evidencia de infección activa o en incubación en el momento de la hospitalización” (Horan y col., 2008).

La literatura científica reconoce a la inmunodepresión (VIH), el uso previo de antibióticos, el uso de dispositivos médicos, las estadías hospitalarias prolongadas y los ingresos recurrentes como factores de riesgos de las IAAS (Mitchell y col.,

2018; Tchakoute, Liu, Cohen y Larson, 2017). Asimismo, advierte dentro de las causas más frecuentes de estas infecciones a las neumonías e infecciones del tracto urinario (UTI) causadas por bacterias gramnegativas (enterobacterias) y las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) provocadas por *Staphylococcus aureus* (Saleem y col., 2019; Taramasso y col., 2019).

El monitoreo de las IAAS ha permitido identificar un incremento progresivo de la multidrogorresistencia (MDR) en bacterias gramnegativas (Veeraraghavan y Walia, 2019). Entre los mecanismos moleculares implicados en la resistencia antimicrobiana (RAM) se encuentran: inhibición enzimática por  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, alteración de las porinas, impermeabilidad de la pared y activación de bombas de efusión (Quiñones, 2017). Estimaciones recientes sugieren que la falta de control de la RAM causará 10 millones de muertes anuales a nivel mundial para el 2050, superando las ocasionadas por cáncer. Esta crítica realidad ubica el fenómeno de la RAM, dentro de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo (Havenga, 2019).

Las tasas de infecciones asociadas a la atención sanitaria causadas por enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) productores de BLEE, en América Latina, han aumentado en las dos últimas décadas, con cifras superiores a las de otras regiones del mundo (Latorre-Barragan, Zurita-Leal y Gudiño Gomezjurado, 2019; Rodríguez y col., 2018).

Desde una perspectiva regional se ha visto comprometida la susceptibilidad de estas a cefalosporinas de tercera generación, cefepima, ampicilina/sulbactam,

aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam y quinolonas (Guzman–Blanco y col., 2014); igualmente, se observa una tendencia creciente a la resistencia a carbapenémicos lo que deja cada vez menos espacios a las estrategias terapéuticas (Graña-Miraglia y col., 2020; Ponce y col., 2020; Labarca y col., 2016).

Cuba, en particular, muestra alta circulación de BLEE en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de ambientes hospitalarios. Además, se detectan carbapenemasas en enterobacterias y BGNNF gracias al sistema de vigilancia conducido por el Laboratorio Nacional de Referencia para la resistencia antimicrobiana (Quiñones y col., 2014).

Estudios llevados en PVV muestran alta incidencia de infecciones por bacterias gramnegativas MDR, con impactos diferentes sobre la mortalidad (Oladimeji y col., 2020; Olaru y col., 2021; Castro-Lima y col., 2019).

En este contexto, la OMS diseña una lista de “patógenos prioritarios” (OMS, 2017) que comprende las 12 familias de bacterias más peligrosas para la humanidad, con el objetivo de promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (OMS, 2017; Babu y col., 2020).

Adicionalmente, investigaciones provenientes de países de ingresos altos y medianos altos acreditan un uso sustancial de antimicrobianos de amplio espectro en todos los países, con dominio del uso de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas (Saleem y col., 2020; Rupali y col., 2019; Bakhit y col., 2018; Machowska y col., 2018).

De forma general es habitual el uso inapropiado de estos fármacos en pacientes inmunodeprimidos (oncológicos, transplantados, neutropénicos y VIH); la

situación inmunológica sugestionan a los médicos, los que vulneran a menudo las guías antibióticas establecidas (Dumford y col., 2020).

Estudios nacionales en la población general recogen una prevalencia elevada de uso inadecuado de antibióticos por no adherencia a los protocolos hospitalarios (Guanche y col., 2011; Castillo-Meriño y col., 2019); mientras en las PVV se demuestra reiteración de la administración de esquemas con espectros excesivamente amplios (Mederos y col., 2018).

La profilaxis y terapia antibiótica empírica son estrategias empleadas en pacientes inmunodeprimidos y en especial en las PVV; estas influyen en la selección de organismos multidrogorresistentes (MDRO) y pueden estar asociadas con peores resultados y aumento de la mortalidad (Escrinhuela y col., 2019; Righi y col., 2017).

La situación de las IAAS, la RAM y el uso de antibióticos en pacientes con infección por el VIH revela investigaciones limitadas tanto a nivel nacional como internacional en comparación a las conducidas en la población no VIH (Castillo- Marshall y col., 2014; Gracia-Castellanos y col., 2010, Camargo y col., 2015). La repercusión de este tipo de infecciones (IAAS/MDR) en PVV presume un impacto negativo considerando su plataforma inmunológica.

El centro hospitalario del IPK tiene entre sus objetivos principales la asistencia de pacientes con VIH, estos constituyen más del 30 % de las admisiones anuales y aproximadamente un tercio de ellos presenta alguna infección bacteriana al momento o posterior a su ingreso, lo que resulta en un alto consumo de antibióticos y repercute en la mortalidad hospitalaria.

En los últimos 10 años, Cuba reporta una elevada prevalencia de la resistencia a los antirretrovirales en PVV (Alemán-Campos y col., 2018); esta situación favorece el deterioro inmune e induce el desarrollo de infecciones bacterianas.

- a) A nivel nacional se demuestra la circulación de patógenos gramnegativos productores de BLEE y carbapenemasas causantes de IAAS en la población general (Quiñones, 2014); este entorno representa una amenaza para las PVV, fundamentalmente aquellas con mayor inmunodepresión.
- b) Investigaciones cubanas indican un elevado uso inapropiado de los antibióticos; fármacos utilizados habitualmente en PVV debido a su predisposición a infecciones bacterianas por tanto mayor exposición a estos errores (Castillo-Meriño y col., 2019).

El IPK es una entidad de subordinación nacional y es el centro de referencia para la atención de pacientes con VIH/sida en Cuba; por lo que con este trabajo se puede deducir la problemática actual de las infecciones bacterianas en las PVV.

En la institución se han realizado investigaciones que abordan los tópicos de forma individualizada, pero hasta la fecha en Cuba no se han reportado estudios sistematizados acerca de la situación de las infecciones bacterianas considerando un enfoque que integre la enfermedad, el patógeno y el uso de los antibióticos en PVV. La presente tesis pretende abordar las temáticas antes referidas, por lo que se formulan las siguientes preguntas de investigación.

## **Preguntas de la investigación**

1. ¿Qué características clínico-epidemiológicas tienen los pacientes cubanos con VIH e infección bacteriana documentada, ingresados en el centro hospitalario del IPK?
2. ¿Cuáles son las principales infecciones bacterianas, factores de riesgo y perfil de resistencia de los patógenos asociados en los pacientes VIH estudiados?
3. ¿Se usan adecuadamente los antibióticos en los pacientes VIH con infección bacteriana?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Caracterizar las infecciones bacterianas, perfil de resistencia y uso de antibióticos en pacientes cubanos con virus de inmunodeficiencia humana, hospitalizados en el centro hospitalario del IPK entre 2014 y 2017.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes VIH con infección bacteriana documentada, ingresados en el centro hospitalario del IPK.
2. Explorar las infecciones bacterianas y factores de riesgo relacionados en los pacientes objeto de estudio.
3. Identificar el perfil de resistencia antimicrobiana de los patógenos causantes de las infecciones bacterianas.
4. Evaluar el uso de antimicrobianos en las infecciones bacterianas de los pacientes VIH estudiados.

## **Novedad científica**

La novedad científica de la presente investigación descansa en que:

- Muestra los primeros estudios clínicos-microbiológicos de infecciones bacterianas en PVV en Cuba con una visión integradora que incluye: la enfermedad, factores de riesgo asociados, perfil de resistencia antimicrobiana y uso de antibióticos.
- Describe, por primera vez, la asociación de las IAAS con diferentes factores de riesgos en pacientes cubanos seropositivos al VIH.
- Sistematiza el patrón de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacterias de interés clínico en PVV.

## **Valor teórico**

- La información generada en este documento puede ser un referente en el desarrollo de acciones en el Plan Nacional de lucha contra la RAM en el país.
- Aporta información y bibliografía para la capacitación de recursos humanos en el pregrado de carreras de medicina, enfermería y farmacia, y en posgrado para las especialidades médicas, diplomados, maestrías y doctorados.

Las publicaciones sobre el tema de tesis en revistas internacionales y nacionales, y la participación en eventos científicos han permitido divulgar los resultados parciales y finales de esta investigación, lo cual ha propiciado un entrenamiento y acercamiento de los médicos con la crítica situación de la resistencia antimicrobiana y el uso de antibióticos en la población con VIH.



## **Valor práctico**

La tesis posee, además, importantes aportes prácticos, dado que sus resultados son de posible implementación en la praxis médica cubana, en atención a:

- La identificación del perfil de resistencia de los patógenos causantes de infecciones bacterianas y la valoración del uso de antibiótico, ayudará a sentar bases experimentadas que sirvan de aval a futuras propuestas de protocolos de actuación y programas para el uso racional de antibióticos (PROA) en pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida.
- La elevada multidrogorresistencia detectada en las infecciones bacterianas de PVV, representa una alerta para las autoridades nacionales de salud.
- Adicionalmente, los resultados de la investigación sugieren la modificación de estrategias empíricas que, en última instancia pueden repercutir en términos económicos con la reducción de los costos de la salud pública.

## **I. MARCO TEÓRICO**

## **I. MARCO TEÓRICO**

La epidemia del SIDA es un constante desafío en la salud y el desarrollo a nivel mundial. A pesar del restablecimiento de la inmunidad con el uso del TARGA, las defensas de estos pacientes permanecen frágiles, lo que representa un factor predisponente a otras enfermedades, entre las que se destacan la sepsis por invasión bacteriana.

Una nueva perspectiva surge en el comportamiento de las infecciones bacterianas debido al creciente y desenfrenado fenómeno de la resistencia antimicrobiana, a lo que se añade el uso inadecuado de antibióticos.

Es evidente, que la presencia de uno o más de estos elementos influyen negativamente sobre los pacientes inmunodeprimidos, en particular las PVV, acarreando severas complicaciones y aumento de la mortalidad en ellas.

### **1.1 Virus Inmunodeficiencia Adquirida**

Han transcurrido casi cuatro décadas desde el descubrimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) y más de dos décadas del comienzo de las TARGA, sin embargo, la infección por el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial.

Aunque han sido numerosos los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la infección por el VIH, todavía no existe un tratamiento curativo. Mucho se ha

logrado en el campo de la investigación farmacológica alcanzando la producción de drogas antirretrovirales (ARV) que consiguen el control de la enfermedad y disminuyen su transmisión.

La destrucción de linfocitos TCD4 como consecuencia del efecto citopático viral, la destrucción por linfocitos T CD8, apoptosis celular y el bloqueo de la proliferación linfocitaria, resultan los eventos más sensibles de la infección por VIH (Reitz y Gallo, 2016).

El desarrollo de mecanismos de alta complejidad caracteriza la inmunopatogenia de esta enfermedad, dando lugar a numerosas alteraciones funcionales del sistema inmune, entre las que se destaca: el sistema GALT como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario y los mecanismos de escape del virus a la respuesta inmunitaria.

La inmunodeficiencia resultante, especialmente la disfunción de opsoninas séricas y el déficit en el número y funcionamiento de los neutrófilos, constituyen los elementos de mayor relevancia en la predisposición a las infecciones bacterianas.

En el cuadro 1 se exponen algunos sucesos inmunopatógenicos involucrados en la infección bacteriana en PVV (Montoya-Guarín, Moreno-Fernández y Rugeles-López, 2006).

**Cuadro 1. Resumen de los principales mecanismos utilizados por el VIH-1 para alterar la producción y función de los elementos involucrados en la respuesta inmune.**

<b>Respuesta inmune adaptativa</b>	<b>Respuesta inmune innata</b>
Eliminación crónica de linfocitos TCD4+	Número circulante reducido de plasmacitoides y mieloides, y baja producción de IFN- $\alpha$
Disminución en el número y función anormal de las células TCD8 citotóxicas	Número reducido en sangre periférica de células TCD8
Hiperactivación crónica de las células TCD4+ y TCD8+	Hiperactivación de células de inmunidad innata
Disminución de la respuesta proliferativa anti antígenos(ag), aloantígenos y mitógenos	Respuesta anormal de las células NK: aumento de receptores inhibidores (KIR) y disminución de receptores activadores de citotoxicidad (NCR)
Expresión anormal de moléculas de superficie: CD28, CD40L, CD25	Baja expresión de perforina en los gránulos de las células citotóxicas de los tejidos linfoides
Inadecuada regulación de citoquinas -Aumento de citosinas pro inflamatorias -Respuesta Th1 disminuida (IL-2, IFN $\gamma$ ) -Aumento en la respuesta Th2	Defectos en la presentación antigénica por las CD y los macrófagos y baja expresión de moléculas coestimuladoras: CD80, CD86
Producción anormal de anticuerpos (ac)	Alteraciones funcionales en los neutrófilos: alteración en la respuesta quimiotáctica y en la explosión respiratoria

## **1.2 Infecciones bacterianas en VIH**

Se considera que las infecciones bacterianas no asociadas a sida (IBS) han aumentado paulatinamente y es probable que este comportamiento responda a la disminución simultánea de las infecciones oportunistas debido al uso de TARGA y de profilaxis (Skrzat-Klapaczyńska y col., 2019, Collin, 2016).

Estas infecciones bacterianas pueden ser clasificadas considerando el sitio de adquisición en dos tipos: Infecciones Adquiridas en la Comunidad (IAC), procesos infecciosos originados en la comunidad o detectados dentro de las primeras 48 horas de la hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido y las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) referidas a las que tienen lugar después de transcurridas 48 horas de la admisión hospitalaria (CDC, 2017).

Sin embargo, el concepto de infección relacionada con la asistencia sanitaria ha traspasado el marco del hospital. La prolongación de la vida hasta edades muy avanzadas han conducido a la asistencia sanitaria hacia entornos no estrictamente hospitalarios; además, se practican técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas de cirugía mayor de forma ambulatoria, se realizan hemodiálisis ambulatorias, tratamientos endovenosos en el domicilio, o ingresos en centros sanitarios para enfermos crónicos en los que se prestan atenciones sanitarias de una cierta complejidad (CDC, 2017).

La literatura médica ilustra, de forma universal, la relación entre las infecciones y el estado inmune; no obstante, se recogen diversos criterios acerca del recuento de linfocitos TCD4 y el riesgo de IBS en PVV (Declercq y col., 2015; Low y col., 2016; Osorio y col., 2016).

Por ejemplo, el estudio randomizado-controlado que incluyó PVV de Europa e Israel confirma que la reparación de la inmunidad, específicamente el aumento del conteo de linfocitos TCD4 constituye el factor cardinal para disminuir el riesgo de infección bacteriana severa ( O'Connor y col., 2017).

Por otro lado, se ha señalado que la población infectada por el VIH no alcanza la condición de estado inmune adecuado hasta que el recuento de linfocitos T CD4 (CD4) no se encuentra por encima de 750 células/mm<sup>3</sup>, recuentos de CD4 por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> mantienen el riesgo de enfermedades infecciosas en comparación con la población general. Además, se reconoce que las PVV perduran como una población "quebradiza", incluso después de alcanzar un estado inmunológico aceptable con supresión de la carga viral durante 6 años o más (Mocroft y col., 2013).

Diferentes autores fundamentan la predisposición de las PVV a las infecciones bacterianas y demuestran un riesgo de neumonía adquirida comunidad (NAC) hasta diez veces mayor en relación con la población no VIH (Azoulay, Castro y Barbier, 2020; Amin-Chowdhur y col., 2019; Currier y Havlir, 2019; Figueiredo y col., 2018). Desde las primeras referencias del VIH /sida, el pulmón ha sido el órgano afectado con mayor frecuencia; la mayoría de los pacientes desarrollan una complicación pulmonar durante la evolución de la enfermedad, básicamente infecciosa (Cillóniz y col., 2018).

El uso del TARGA y de profilaxis de las infecciones oportunistas también originó cambios en la epidemiología de las infecciones pulmonares relacionadas con el VIH. De forma escalonada se reconocen en primer lugar a las neumonías bacterianas neumocócicas, seguidas de las neumonías por *Pneumocystis* y la tuberculosis. La perspectiva en África podría resaltar a la tuberculosis como la enfermedad más habitual (Benito y col., 2012; Murray, 2013).

De manera global se muestran las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) como las infecciones más frecuentes en PVV con TARGA; asimismo, se registran los conteos elevados de linfocitos TCD4 y las cargas virales indetectables como elementos protectores (Lamas y col., 2017).

Estudios contenidos en una revisión sistemática y meta-análisis relativa a pacientes inmunodeprimidos señalan prevalencia elevada de Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en PVV (van Aalst y cols., 2018); igualmente, otros trabajos identifican alta incidencia de ENI y NAC entre PVV en comparación con la población general, incluso en aquellas con supresión viral y recuentos altos de linfocitos TCD4 (García-Garrido y col., 2020).

Publicaciones internacionales acerca de los patógenos responsables de las IBS indican que los aislamientos más frecuentes como causa de NAC en PVV no difieren con respecto a los obtenidos de pacientes inmunocompetentes; dentro de los microorganismos habituales se encuentran: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*; con tendencia al aumento creciente de la proporción de *Pseudomonas aeruginosa* (Di Pasquale y col., 2019; Zifodya y Crothers, 2019).

Las investigaciones médicas muestran al pulmón como órgano de choque en enfermos inmunodeprimidos, especialmente en PVV; no obstante a sus diferencias metodológicas, estas realzan los recuentos bajos de linfocitos TCD4 como factor predisponente capital de las infecciones bacterianas (González-Villarreal y col., 2018; Head, Mao, Keynan y Rueda, 2019).



Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) figuran como otra de las entidades más frecuentes en pacientes con VIH (Taramasso, Tatarelli y Di Biagio, 2016); confirmación sostenida por una revisión sistemática que muestra mayor incidencia de ITS adquiridas en la comunidad en PVV (20 %) en comparación con pacientes no VIH (9 %); además, reconoce entre los patógenos responsables a *Salmonella no typhi*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *S. aureus*; con diferencias regionales especialmente en los aislados de *S. pneumoniae* (Hunson y col., 2014).

Investigaciones de países europeos señalan a las ITS como causa principal de morbilidad a pesar de la disminución de su incidencia en pacientes VIH, al mismo tiempo reafirman la presencia de conteos bajos de linfocitos T CD4, cargas virales elevadas y las comorbilidades como los factores de riesgo primordiales; estas identifican a las enterobacterias como los microorganismos prevalentes con un 29,8 %, seguidas de los estafilococos coagulasa negativos 21,4 % y *S. aureus* con 2,7 % (Franceschini E y col., 2020; Collin y col., 2016).

Estudios comprendidos en una revisión sistemática del continente africano revelan *Salmonella entérica* (29,1 %), específicamente *Salmonella no typhi* como el patógeno dominante causante de ITS adquiridas en la comunidad en PVV (Reddy, Shaw y Crump, 2010). En tanto, países del Medio Oriente como Irán muestran una tasa general de infecciones bacterianas entre individuos VIH del 48,6 % e indican las gastrointestinales (59,5 %) como las más frecuentes (Khademi y col., 2018).

De la misma manera, las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) resultan afecciones habituales en pacientes con VIH; entre ellas se distinguen los furúnculos,

celulitis, foliculitis y ántrax; estas se caracterizan por ser recurrentes con tasas de hasta el 27,0 % en un período de seis meses (Shehu, Harxhi y Simaku, 2019).

Diferentes autores reportan tasas de incidencia de IPPB en PVV significativamente más altas que en pacientes no infectados por el VIH, así como tasas de incidencia de IPPB por *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) en PVV seis veces mayor, que en las personas no infectadas por el VIH durante un año y 18 veces mayor durante tres años (Morgan y col., 2019; Chelidze y col., 2019).

En América Latina, la situación de las infecciones bacterianas en esta población refleja hallazgos similares al resto del mundo tanto en la localización de las infecciones bacterianas como en los patógenos responsables (Sánchez-Pardo y cols., 2018).

En Cuba, las neumonías también constituyen las infecciones bacterianas más frecuentes en las PVV, con una prevalencia alta de aislamientos de *S. pneumoniae* y enterobacterias (Castellanos y cols., 2010); estas últimas se han identificado igualmente entre los patógenos de mayor incidencia en las ITS (Castillo-Marshall y col., 2014).

En criterio propio, el panorama de las enfermedades infecciosas de causa bacteriana no está resuelto en PVV, observándose un crecimiento de su prevalencia (Azoulay, Castro y Barbier, 2020); hecho que constituye en la actualidad un serio problema de salud, si se consideran el entorno microbiológico y las opciones terapéuticas vigentes.

### **1.3 Infección Asociada a la Atención Sanitaria (IAAS)**

Las IAAS abarcan unos 2500 años de historia. Entre los científicos que más aportaron al conocimiento de estas, se encuentran: Sir John Pringle (1780); K. Ignaz Semmelweis (1847) y, posteriormente, el eminente médico húngaro Semmelweis (1861), quien publicó sobre el origen nosocomial de la fiebre puerperal, con el logro de una considerable reducción en la mortalidad materna a través del lavado adecuado de las manos por el personal asistencial, pilar fundamental en que se asienta hoy la prevención de la IAAS (Forder, 2007).

En la cuarta conferencia internacional de Atlanta (CDC, 2008) se establece el término de IAAS, teniendo en cuenta los cambios experimentados en la asistencia médica, los que ahora incluyen centros de cuidados crónicos y servicios hospitalarios externos. Así, se le define como la infección que aparece con posterioridad a las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que existiera evidencia de infección activa o en incubación en el momento de la hospitalización. Se excluyen las complicaciones o la diseminación de las infecciones ya presentes en el momento del ingreso, excepto cuando la sintomatología o aislamiento microbiológico sugiere la adquisición de una nueva infección (CDC, 2008).

Estas infecciones se pueden asociar a factores de riesgos intrínsecos y extrínsecos. Los factores de riesgos intrínsecos son aquellos inherentes al paciente y que suponen una mayor probabilidad de padecer una IAAS: inmunosupresión, trasplante de órgano, edades extremas, desnutrición y enfermedades crónicas. Los factores de riesgos extrínsecos son factores externos al paciente que se adquieren durante la hospitalización: uso de antimicrobianos, cirugías, uso de dispositivos

invasivos, nutrición parenteral, neutropenia, estadía hospitalaria y métodos de depuración extra renal (CDC, 2008).

El Centro de Prevención y Control de enfermedades (siglas en inglés CDC, 2017) las clasifica en infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical (ITUCV), infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso central (ITSCVC), condición asociada al respirador mecánico [neumonía asociada al respirador o ventilador (NAR o NAV)], infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) e IPPB (Anexo 2).

En las últimas décadas, las IAAS se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública mundial. Su prevalencia puede oscilar entre 6 y 13 % de acuerdo a las características del centro o servicio de salud. Los países desarrollados reportan una incidencia entre el 5 % y 10 %, mientras se consideran cifras entre dos y veinte veces mayores en los países en vías de desarrollo (Pujol y Limón, 2013).

Un estudio multicéntrico en 183 hospitales de los EE.UU., con 11 282 pacientes, evidenció que el 4,0 % de los enfermos desarrollan una o más IAAS durante la hospitalización. Las neumonías (21,8 %), ISQ (21,8 %) e infecciones gastrointestinales (17,1 %) resultan habituales; el *Clostridium difficile* predomina como agente causal (Magill y col., 2014). El mismo autor en un estudio ulterior en 199 hospitales y 12 299 pacientes, encuentra IAAS en el 3,2 % de los enfermos, cifras inferiores a las primeras. Las neumonías, las infecciones gastrointestinales (por *Clostridium difficile*) y las ISQ resultan las más comunes (Magill y col., 2018).

Por otro lado, investigaciones científicas como la revisión sistemática y meta-análisis realizada en el continente asiático indicó una prevalencia de 9,0 % con

elevadas tasas de incidencia de NAV, ITSCVC e ITUCV en el sudeste de Asia; la mortalidad atribuida y el exceso de estancia hospitalaria de los pacientes infectados oscilaron entre el 7 y el 46 %, y entre 5 y 21 días, respectivamente (Ling y col., 2015); resultados consolidados en otra revisión sistemática y meta-análisis que envuelve tanto a países de bajos como de altos ingresos; además, señalan una alta incidencia de NAV en los países de menos recursos en comparación con los de elevados recursos (Bonell y col. , 2019).

Estudios implícitos en una revisión sistemática que involucra 35 investigaciones en Europa, 21 en Asia, 9 en América y 2 en África registran la prevalencia más alta de IAAS en las UCI para adultos de 75 regiones de Europa (51,3 %). Sobresalen las ITUCV, las NAV e ITSCVC. Los aislamientos más incidentes fueron *Klebsiella spp*, *P. aeruginosa* y *E. coli* (Saleem y col., 2019).

Los resultados del estudio de vigilancia del Consorcio Internacional para el Control de Infecciones Nosocomiales en 523 UCI de 45 países de América Latina, Europa, Mediterráneo Oriental, Sudeste de Asia y Pacífico Occidental, reflejan tasas elevadas de IAAS asociadas al uso de dispositivos en comparación con las UCI que representaron el mundo desarrollado (Rosenthal y col., 2020).

En América Latina, las tasas de IAAS causadas por Enterobacteriaceae productoras de BLEE se incrementaron del 2005 hasta la fecha, alcanzando tasas superiores a otras regiones del mundo (Guzmán-Blanco, Labarca, Villegas y Gotuzzo, 2014).

Cuba revela una incidencia entre 2,4 y 3,1 % de infecciones hospitalarias del 2001-2007, según datos de la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud

Pública (Izquierdo y col., 2009). Cifras más elevadas se reflejan en el estudio Denunci (Abdo y cols., 2013) en el contexto de cuidados intensivos.

La autora ratifica la relación entre los principales tipos de IAAS y los procedimientos médicos invasivos además, les reconoce como la causa más prevenible de eventos adversos graves en pacientes hospitalizados con indiscutible repercusión en la mortalidad y los gastos económicos del país.

#### **1.4 Resistencia Antimicrobiana**

La resistencia antimicrobiana (RAM) es la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie (Alós, 2015). Se han detectado múltiples mecanismos de resistencia capaces de desafiar los más potentes antimicrobianos, lo que convierte este fenómeno de una amenaza en una increíble realidad.

La susceptibilidad de los microorganismos se puede medir con métodos fenotípicos y / o genotípicos. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos con métodos fenotípicos se basan en la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM en mg/L) y en los puntos de corte para clasificar las bacterias y hongos en categorías: susceptibles [S], intermedio [I] y resistente [R], según criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) en los EE.UU. (CDC, 2018) y el *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (Humphries y col., 2018).

Los analizadores automatizados como el Vitek compac 2®, agilizan la identificación del germen y proporcionan resultados de susceptibilidad confiables; además, identifican mecanismos de resistencia presentes en las cepas en cuestión, lo que permite decisiones más acertadas y éxito terapéutico (Barry y col., 2003). Las

limitaciones en la detección de carbapenemasas pueden ser superadas con la aplicación de técnicas suplementarias estandarizadas por el CLSI.

Se describen tres categorías generales que intentan homogenizar los fenotipos de cepas resistentes, atendiendo a los grupos de antibióticos afectados por los mecanismos de resistencia implicados, denominadas: multirresistencia (MDR, del inglés multidrug-resistance), resistencia extendida (XDR, del inglés extensively drug-resistance) y panresistencia (PDR, del inglés pandrug-resistance) (Jiménez Pearson y col., 2019).

Se clasifica como MDR cuando el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres de los grupos de antibióticos explorados; XDR si el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos; y PDR cuando el aislamiento bacteriano es resistente a todos los antibióticos (Jiménez Pearson y col., 2019).

La creciente resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación incorporada a la asentada por las fluoroquinolonas originó a principios del siglo XXI una crisis en el manejo de las infecciones bacterianas; escenario que se agrava con la reciente diseminación de enzimas carbapenemasas a nivel mundial (Nordmann y Poirel, 2019); De igual forma, se registran infecciones por microorganismos MDR en PVV, responsables de una mayor morbilidad y mortalidad, especialmente en los grupos con inmunodepresión severa (Adhanom y col., 2019).

La OMS listó un número de bacterias con mecanismos de resistencia que dejan poco espacio a la intervención farmacológica. Cuadro 2 (OMS, 2017).

**Cuadro 2. Lista de la Organización Mundial de la Salud de patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos**

Prioridad 1: CRÍTICA	Prioridad 2: ELEVADA	Prioridad 3: MEDIA
<i>A. baumannii</i> , resistente a los carbapenems	<i>E. faecium</i> , resistente a la vancomicina	<i>S. pneumoniae</i> , sin sensibilidad a la penicilina
<i>P. aeruginosa</i> , resistente a los carbapenems	<i>S. aureus</i> , resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina	<i>H. influenzae</i> , resistente a la ampicilina
Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenems, productoras de ESBL	<i>H. pylori</i> , resistente a la claritromicina	<i>Shigella</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas
	<i>Campylobacter</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas <i>Salmonella</i> , resistentes a las fluoroquinolonas <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas	

Además, este contexto incitó a la OMS a establecer el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos denominado GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System); programa que actualmente reporta la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500 000 personas provenientes de más de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas, lo que corrobora la grave situación de la RAM en todo el mundo (GLASS, 2017).

En los EE. UU., cada año al menos 2, 8 millones de personas contraen una infección resistente a los antibióticos y mueren más de 35 000 personas (CDC, 2019). Por



otro lado, Europa demuestra presencia de carbapenemasas (KpC) en más del 50 % de los aislamientos de *K. pneumoniae* (WHO, 2014). Mientras aislados de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) han sido señalado por países de todos los hemisferios (*Center for Disease Dynamics*, 2014).

En los países latinoamericanos, el problema de la resistencia bacteriana está incrementándose aceleradamente. Estudios recientes en la región indican altas tasas de prevalencia de gérmenes gramnegativos resistentes (BLEE y carbapenemasas) entre los que sobresalen: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Estos microorganismos expresan resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas, ampicilina/sulbactam, aminoglucósidos y piperacilina/tazobactam. También se reportan *Enterococos* resistentes a vancomicina (Rodríguez, Nastro y Famiglietti, 2018).

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana en Cuba detecta una progresiva aparición de cepas de bacterias gramnegativas con elevada producción de BLEE mayor del 50 % además, la circulación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (*K. pneumoniae*), alto porcentaje de resistencia de *Acinetobacter* spp a cefalosporinas y carbapenems, así como marcada MDR de *P. aeruginosa*. (Quiñones y col., 2017).

La situación de la RAM se corrobora en la revisión sistemática (565 estudios) que utiliza un enfoque de “One Health” para estudiar los elementos clave de la resistencia a los antibióticos en los seres humanos; en ella se identifican entre los

factores de riesgos más importantes: la exposición previa a antibióticos, la enfermedad subyacente y los procedimientos invasivos (Chatterjee, 2018).

Han transcurrido casi 20 años desde que se publicó la Estrategia Mundial para la Contención de la RAM (OMS, 2001); sin embargo, el incremento de diferentes especies de bacterias MDR es una situación que no cesa de aumentar de forma alarmante en todo el mundo, debido a la habilidad de estas bacterias para diseminarse a través de poblaciones humanas, animales, vegetales y otros elementos del medio ambiente (Hernando-Amado y col., 2019); realidad que representa una alarma internacional y una crisis incalculable para la salud en el planeta.

La postulante considera que el fenómeno de la RAM ha sido menos investigada en la población VIH a pesar de que supone una mayor predisposición por su limitada capacidad inmune, exposición a terapias antibióticas y propensión a hospitalizaciones frecuentes. Asimismo reconoce una mayor carga de infección por VIH en los países de bajos ingresos, los que a su vez tienen menos recursos para estudiar y combatir la resistencia bacteriana; Cuba en particular cuenta con programas de salud que abordan ambas problemáticas, no obstante, se necesitan más estudios para caracterizar y consolidar la realidad de la resistencia a los antibióticos en las infecciones bacterianas de las PVV.

### **1.5 Evaluación del uso de Antibióticos**

La relevante actividad científica de hombres de ciencia como Paul Ehrlich (salvarsán), Fleming, Florey y Chain (*Penicilina*), Domagk (sulfamidas) y Walksman

(estreptomicina) entre otros, impactaron en la microbiología de las enfermedades infecciosas (Nicolau y Rigol, 2018).

La resistencia a los antibióticos coexistía con una baja prevalencia en patógenos bacterianos humanos desde la era pre antibiótico; la introducción de estos fármacos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más valiosas en el control y curación de las infecciones, pero el uso masivo acarrió precipitadamente un aumento de la RAM, fenómeno que menoscaba su eficacia y traduce fracaso terapéutico.

Frente a tal situación, la OMS en un reporte del año 1985 estableció que “el uso racional de medicamentos requiere que el paciente reciba la medicación apropiada a su necesidad clínica en las dosis correspondientes con sus requerimientos individuales, por un periodo adecuado de tiempo y al menor costo para él y su comunidad” (OMS, 1985). Más tarde, en el año 2001 define “el uso apropiado de antimicrobianos como el uso costo-efectivo de los antimicrobianos, los cuales maximizan su uso terapéutico, mientras minimizan tanto los efectos tóxicos de la droga como el desarrollo de resistencia” (OMS, 2001).

Una cifra preocupante de prescripciones de antibióticos que oscilan entre 20 y 50% catalogan como incorrectas o inadecuadas tanto en países del primer mundo como en vías de desarrollo (Machowska y Stålsby Lundborg, 2018).

La evaluación de prescripción de los antibióticos utiliza estudios cuantitativos o cualitativos (Camins, King y Wells, 2009). Los cuantitativos implican la monitorización del consumo de antimicrobianos; la medida más empleada es la Dosis Diaria Definida (Skrboy y col., 2004; Bergman, 2006; Tayebaty y col., 2017).

Los cualitativos evalúan la calidad de la prescripción y los resultados clínicos a nivel de institución o en áreas concretas (Davey y cols., 2006); generalmente exploran elementos microbiológicos y farmacológicos; entre ellos se encuentran la evaluación de Apisarnthanarak (Apisarnthanarak y col., 2006) y de Bozkurt (Bozkurt y col., 2014), esta última fue la utilizada en el presente estudio (Alemkere, Tenna y Engidawork, 2019).

En la bibliografía médica se utiliza el término, *tratamiento apropiado* para referirse al que es activo frente al patógeno causante de la infección, mientras el de *tratamiento adecuado* se reserva para el que, además de apropiado es correcto (dosificación, duración, vía de administración) y se rige por protocolos internos o guías externas establecidas (Rodríguez y col., 2012).

Los ensayos evaluativos para uso de antibióticos poseen como patrón de referencia usualmente las guías o protocolos del hospital o las guías y recomendaciones externas (guías clínicas de sociedades científicas); siempre debe identificarse el patrón de referencia con el que se va a comparar la calidad de las prescripciones. No es recomendable utilizar los criterios de los propios evaluadores (Schuts y col., 2016). En este trabajo fueron referentes para la evaluación del uso de antibióticos, los protocolos hospitalarios establecidos y aprobados para las diferentes infecciones bacterianas en el CH-IPK y las Guías Prácticas Sanford, en el periodo 2014-2017.

Las guías prácticas clínicas definidas como: “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, son el objetivo de optimizar la

atención sanitaria de los pacientes" (Graham y col., 2011). Desde 1969, la Guía Sanford se ha ocupado de los principios fundamentales de los lineamientos para el uso adecuado de los antibióticos (antimicrobial stewardship): administrar el fármaco correcto en el momento correcto en la dosis correcta.

De forma universal se reporta una alta proporción de uso inapropiado de antibióticos; múltiples estudios admitidos en una revisión sistemática y meta-análisis relacionada con la prescripción de estos fármacos en países de ingresos medios-bajos o medios-altos indica la misma problemática con una oscilación entre el 8 y el 100 % (Sulis G, 2020).

Igualmente, estudios contenidos en una revisión sistemática en Italia acerca de la profilaxis antibiótica preoperatoria, numera un incumplimiento entre el 9,4 y el 80% de todos los indicadores incluidos; con mejoría significativa después de las intervenciones ejecutadas (Agodi A, 2015).

Del mismo modo, países asiáticos como Pakistán, encuentra que el 70,3 % de los pacientes tienen al menos un antimicrobiano inadecuado dentro de la terapia antibiótica (Saleem y col, 2019).

Investigaciones puntuales conducidas en Cuba revelan un elevado consumo inapropiado de antimicrobianos tanto en población general como en pacientes VIH (Mederos y col., 2018; Guanche y col., 2011).

Es habitual el uso de antibióticos en pacientes inmunodeprimidos, predominantemente en aquellos con inmunodepresión marcada (Dumford y col., 2020); esta condición sugiere a los médicos de asistencia, dando lugar a prescripciones inadecuadas que generan MDR y mayores costos hospitalarios.

La panorámica relativa al uso de antimicrobianos hizo que la OMS fiscalizará estos fármacos categorizándolos por prioridades con el afán de dar un empleo adecuado y frenar la RAM y sus consecuencias. Cuadro 3

**Cuadro 3. Clasificación de los antimicrobianos de acuerdo a la prioridad de atención. (OMS; 2017)**

CLASE DE ANTIMICROBIANO			
MAXIMA PRIORIDAD	GRAN PRIORIDAD	MUY IMPORTANTES	IMPORTANTES
Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación) Glucopéptidos Macrólidos y cetólidos Polimixinas Quinolonas	Aminoglucósidos Ansamicinas Carbapenémicos y otros penémicos Gliciliclinas Lipopéptidos Monobactámicos Oxazolidinonas Penicilinas (naturales, aminopenicilinas y antipseudomonales) Derivados del ácido fosfónico Fármacos anti-TB u otras micobacterias	Amidinopenicilinas Anfenicoles Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamicinas Lincosamidas Ácidos pseudomónicos Riminofenazinas Antibacterianos esteroideos Estreptograminas Sulfamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones Sulfonas Tetraciclinas	Aminociclitoles Polipéptidos cíclicos Nitrofurantoínas Nitroimidazoles Pleuromotilinas

Son múltiples las estrategias desatadas por la OMS para lograr hacer un uso más seguro y eficaz de los antimicrobianos; entre ellas que se encuentra la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales AWaRe ( este acrónimo inglés significa ser consciente de algo o estar informado).

La lista AWaRe clasifica los antibióticos en: de acceso, bajo vigilancia y de reserva, en aras de precisar los antibióticos que deben ser utilizados de acuerdo a la condición clínica. También indica elementos relativos a la disponibilidad, señalando

aquellos que deben administrarse con moderación o conservarse como último recurso. La utilización de antibióticos de acceso disminuye el riesgo de resistencia porque son antibióticos de espectro reducido además, existen en formulaciones genéricas lo que abarata los costos.

El objetivo de la nueva campaña es aumentar la proporción del consumo mundial de antibióticos en el grupo de acceso al menos en un 60% y reducir el uso de los antibióticos con mayor riesgo de resistencia que se encuentran en las categorías bajo vigilancia y en la reserva.

La autora corrobora que la crisis global causada por la resistencia bacteriana posee dimensiones considerables entre las que despunta el uso inapropiado de los antibióticos como factor precipitante de la selección de cepas resistentes; lo que definitivamente convierte en un reto terapéutico, el manejo actual de las infecciones por microorganismos multidrogoresistentes.

## **II. MATERIALES Y MÉTODOS**



## **II. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1 Diseño general del estudio**

Se realizó una investigación en servicios y sistemas de salud (ISS) en el Centro Hospitalario del Instituto “Pedro Kouri” (CH-IPK). Se combinó un estudio observacional de corte transversal para la caracterización de las infecciones bacterianas y el perfil de resistencia en pacientes VIH, con una investigación evaluativa anidada sobre el uso de antibióticos en la población meta. Se consideró un horizonte temporal y analítico en el período comprendido entre enero 2014 – diciembre de 2017.

### **2.2 Descripción del sitio de estudio**

El Centro Hospitalario del IPK, constituye referencia nacional en el manejo de enfermedades infecciosas y tropicales. Entre sus funciones primordiales se encuentra proveer servicios médicos *especializados* de infectología a la población general y, en particular a los enfermos con VIH/sida.

La institución dispone de 150 camas de hospitalización incluyendo cuatro camas de cuidados intensivos además, cinco sillones para hemodiálisis y un quirófano para cirugía electiva. Se brinda atención médica a nivel hospitalario y ambulatorio; dando como resultado una productividad entre mil a cuatro mil egresos anuales. Las causas de egreso registradas en el periodo de estudio en el Centro Hospitalario,

IPK fueron: 1) Enfermedades oportunistas por infección VIH/sida; 2) Infecciones bacterianas en pacientes VIH/sida y 3) Enfermedades Tropicales.

## **2.3 Población**

El universo de estudio se conformó a partir de todos los pacientes cubanos con infección por el VIH y diagnóstico de infecciones bacterianas con confirmación microbiológica (según CDC, ver capítulo de fundamentos teóricos) ya fueran adquiridas en la comunidad (IAC) o asociadas a la atención sanitaria (IAAS), admitidos en el CH-IPK en el período de estudio.

### **2.3.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes seropositivos al VIH, hospitalizados entre enero del 2014 y diciembre 2017, con diagnóstico de infección bacteriana de acuerdo a criterios clínicos, microbiológicos e imagenológicos (CDC; 2017).
- Pacientes tratados con antibióticos durante un período de tiempo igual o mayor de 5 días.

### **2.3.2 Criterios de exclusión**

- Historias clínicas con datos incompletos.
- Pacientes seropositivos al VIH con infecciones bacterianas y coinfecciones por micobacterias u hongos.

## 2.4 Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición	Operacionalización (valor)
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>		
Tipo de Infección Bacteriana (CDC; 2017)	<b>IAC:</b> (Infecciones Adquiridas en la Comunidad). Son aquellas producidas en la comunidad. <b>IAAS:</b> (Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria), son aquellas que ocurren 48 horas posteriores al ingreso.	1: Si 0: No
Susceptibilidad antimicrobiana	<b>Sensible:</b> cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia con una alta probabilidad de éxito terapéutico. <b>Resistente:</b> cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia con una alta probabilidad de fracaso terapéutico. Se consideraron resistentes los resultados con susceptibilidad intermedia.	S: Sensible R: Resistencia
Tratamiento Antimicrobiano Adecuado	Tratamiento adecuado es aquel donde el valor de todas las variables marcadas con el símbolo & fue apropiado (0). (Ver al final del cuadro)	0: Apropiado 1: Inapropiado 2: Innecesario
<b>OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS</b>		
<b>Variables epidemiológicas</b>		
Grupo etario	Años cumplidos al momento del estudio.	1: 20 – 29 años 2: 30 – 39 años 3: 40 – 49 años 4: 50 o más años
Color de la piel	Según color de la piel.	1: Blanco 2: Mestizo 3: Negro
Género	Sexo biológico.	1: Femenino 2: Masculino
Tiempo del diagnóstico de VIH	Periodo de tiempo con el diagnóstico de VIH al ingreso.	1: <1 año 2: 1-5 años 3: +5 -10 años 4: >10 años
Carga viral	Carga viral realizada al ingreso o en los últimos 6 meses.	0: No detectable 1: ≤ 1000 cp/ml 2: >1000 cp/ml

Valor de linfocitos T CD4+	Conteo de linfocitos T CD4 al ingreso o en los últimos 6 meses, clasificándolos en dos categorías: inmunodepresión severa y moderada.	1: Inmunodepresión severa ( $CD4 \leq 200 \text{ cel/mm}^3$ ). 2: Inmunodepresión moderada ( $CD4 > 200 \text{ cel/mm}^3$ ).
<b>Variables clínicas</b>		
Diagnóstico de Enfermedades oportunistas	Enfermedades relacionadas con el VIH	1: Enfermedades respiratorias: Pneumonia por <i>Pneumocystis Jirovecii</i> , citomegalovirus y neoplasias. 2: Enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC): Neurotoxoplasmosis, Criptococosis cerebromeningea, Citomegalovirus y Linfoma primario del SNC. 3: Debut clínico: Diagnóstico sida según CDC 1993. 4: Síndrome de desgaste por VIH. 5: Otras
Localización de la infección bacteriana no asociada a sida (IBS)	Se refiere al sistema u órgano infectado por microorganismo (mo)	1: Neumonía (NEU) 2: Infección del torrente sanguíneo con confirmación microbiológica (ITSCM) 3: Infección del torrente sanguíneo secundaria (ITSS) 4: Infección del tracto urinario (ITU) 5: Infección del SNC 6: Infección de piel y partes blandas (IBBP) 7: Otras: (Peritonitis, otitis, sinusitis, etc.)
Estado del paciente al egreso	Estado del paciente reportado en la HC al momento del egreso	0: Vivo 1: Fallecido por causa directa relacionada con el microorganismo 2: Fallecido por causa no relacionada con el microorganismo
<b>Factores de riesgo de enfermar</b>		
Estadía hospitalaria	Días de ingreso hospitalario.	1: Estadía normal: $\leq 10$ días 2: Estadía prolongada: $> 10$ días
Uso de dispositivos médicos	Colocación de algún dispositivo médico suplementario para el manejo del paciente.	0: No 1: Si

Tipo de dispositivo	Tipo de dispositivo específico colocado a un paciente, en un periodo superior a las 48 horas del comienzo de los síntomas de infección.	1: Catéter venoso central (CVC) 2: Catéter de hemodiálisis (CH) 3: Catéter vesical (CV) 4: Catéter periférico (CP) 5: Otros (incluye tubo endotraqueal, cánula de traqueotomía, sonda torácica o abdominal)
<b>Elementos microbiológicos y antimicrobianos</b>		
Muestra microbiológica	Según sitio de obtención de la muestra.	1: Hemocultivo; 2: Esputo 3: Urocultivo; 4: Lesión de piel o partes blandas; 5: Otros: Líquido pleural (LP), lavado broncoalveolar (LBA), aspirado endotraqueal (AET), líquido cefalorraquídeo (LCR), exudado otico (EO)
Clasificación según tinción de Gram	Clasificación de las bacterianas de acuerdo a la técnica de tinción de Gram.	0: Gramnegativo 1: Grampositivo
Grupos bacterianos de relevancia clínica (GBRC)	Se categorizó como Grupo de Bacterias de Relevancia Clínica, aquellas que representan una alarma para la salud pública y que están bajo sistema de vigilancia por la OMS, además que alcanzaron una elevada incidencia en la investigación.	1: Enterobacterias: ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Echerichia coli</i> ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Morganella morganii</i> ). 2: Bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF): ( <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ). 3: Estafilococos: coagulasa positivos ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) y coagulasa negativos (ECN) ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ) 4: <i>Enterococcus</i> spp 5: <i>Streptococcus</i> spp.

Microorganismo aislado causante de la infección	Aislamientos microbiológicos obtenidos a partir de las muestras clínicas; según técnicas estandarizadas por laboratorio de microbiología del CH-IPK. (Ver técnicas y procedimientos).	1: <i>P. aeruginosa</i> 2: <i>K. pneumoniae</i> 3: <i>E. coli</i> 4: <i>A. baumannii</i> 5: <i>S. aureus</i> 6: ECN 7: <i>E. cloacae</i> 8: <i>M. morganii</i> 9: <i>S. maltophilia</i> 10: <i>E. fecalis</i> 11: <i>Streptococcus</i> spp 12: "Otras" (Anexo 3)
Familias de antimicrobianos	Los antibióticos se situaron en 12 familias para evaluar la resistencia. Se tuvieron en cuenta elementos como: mapa microbiológico, recursos diagnósticos y antibióticos disponibles en el cuadro básico nacional.	1: Aminoglucósidos 2: Penicilinas 3: Cefalosporinas 4: Carbapenems 5: Quinolonas 6: Polimixina 7: Sulfamidas 8: Glucopéptidos 9: Oxazolidinonas 10: Estreptograminas 11: Gliciliclinas 12: Macrólidos
Antimicrobianos explorados	Antimicrobianos específicos que fueron utilizados en los diferentes estudios de susceptibilidad bacteriana incluidos en tarjetas para grampositivos y gramnegativos; además medicamentos administrados en el tratamiento de las infecciones bacterianas.	Amicacina (AK), gentamicina (CN), ceftriaxona (CRO), ceftacídima (CAZ), cefotaxima (CTX), cefepima (FEP), piperazilina/tazobactam (PTZ), ciprofloxacina (CIP), levofloxacina (LEV), moxifloxacina (MOX), colistina (CS), linezolid (LZD), vancomicina (VAN), estreptograminas (QDA), clindamicina (CD), sulfadiazina/trimetoprim (STX)
Resistencia Antimicrobiana (RAM)	Resistencia de microorganismos según Consenso Latino Americano, para todas las bacterias aisladas y para las gramnegativas incluidas en el GBRC (Nasser y cols, 2020). (Ver marco teórico)	0: No MDR (no multidrogo-resistencia) 1: MDR (multidrogo-resistencia) 2: XDR (extremodrogo-resistente) 3: PDR (pandrogo-resistente)

<b>Evaluación del uso de antibióticos</b>		
Inclusión del agente causal de la infección <sup>&amp;</sup>	Tratamiento antimicrobiano con espectro para el microorganismo aislado	0: Apropiado 1: Inapropiado
Espectro y/o combinación apropiado <sup>&amp;</sup>	Tratamiento de antimicrobianos con sinergia farmacológica y/o que posean espectro correcto para el microorganismo aislado	0: Apropiado 1: Inapropiado
Dosis e intervalo <sup>&amp;</sup>	Aplicación de antibiótico tanto en dosis como intervalo de administración siguiendo protocolos hospitalarios o Guías Sanford.	0: Apropiado 1: Inapropiado
Tiempo de tratamiento <sup>&amp;</sup>	Duración del tratamiento con antibióticos según protocolos hospitalarios o Guías Sanford	0: Apropiado 1: Inapropiado
Adherencia a protocolos <sup>&amp;</sup>	Tratamiento que se practica según los protocolos o guías aprobadas por el hospital.	0: Apropiado 1: Inapropiado
Tratamiento guiado por microorganismos <sup>&amp;</sup>	Tratamiento basado en los resultados microbiológicos de susceptibilidad	0: Apropiado 1: Inapropiado

## 2.5 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información

### Para dar salida al objetivo 1

A partir de la revisión documental de las historias clínicas (HC) de los pacientes se obtuvo la información sobre las variables epidemiológicas seleccionadas que incluyen datos sociodemográficos (edad, género, color de la piel) y otras relacionadas con la infección por VIH (tiempo de evolución del VIH, conteo de linfocitos TCD4 y carga viral). La información individual fue recogida en la hoja de vaciamiento (Anexo 1) y transferidos a una base de datos electrónica diseñada en Excel 2010.

Para la interpretación de los datos relacionados con la evolución de la infección por VIH, se consideró la carga viral a partir de la determinación de los niveles de RNA viral mediante el sistema NUCLISENS que se clasificó en:

- No detectable: No hay carga viral.

- Carga Viral ligera-moderda: Valores igual o por debajo de 1000 copias / ml.
- Carga Viral Alta: Valores por encima de 1 000 copias / ml.

#### **Conteo de los linfocitos T CD4:**

Los valores selectivos de los linfocitos T CD4 cuantificados por citometría de flujo (citómetro de flujo FAC Scan, Becton Dickinson) usando las técnicas estándar para el marcaje y los anticuerpos monoclonales anti CD4, se clasificaron según (CDC-1993) en:

- Conteo muy bajo de Linfocitos CD4: Valores por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo bajo de linfocitos CD4: Valores entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo moderadamente bajo de linfocitos CD4: Valores entre 351 y 500 células/mm<sup>3</sup>.
- Conteo normal de linfocitos CD4: Valor mayor a 500 células/mm<sup>3</sup>.

Para el análisis estadístico el conteo de Linfocitos T CD4 se dividió en dos grupos (CD4  $\leq$  200 células/mm<sup>3</sup> y CD4  $>$  200 células/mm<sup>3</sup>).

#### Para dar salida al objetivo 2

Todas las variables clínicas relacionadas con la infección bacteriana fueron recolectadas a partir de la revisión documental de las historias clínicas: diagnóstico al ingreso, diagnóstico al egreso, manifestaciones clínicas, estudios hematológicos, hemoquímicos e imagenológicos, estadía hospitalaria, uso de dispositivos médicos, tipos de dispositivos y estado al egreso. Para la exploración de las variables microbiológicas se combinaron los datos disponibles en las historias individuales con los registros electrónicos (base de datos de aislamientos y antibiogramas del



laboratorio de microbiología). La información de aislamientos de cada sujeto (en un sujeto pudo detectarse más de un aislamiento bacteriano) fue incorporada a la base de datos en formato electrónico.

Teniendo en cuenta lo referido en las historias clínicas por los médicos de asistencia, la clasificación del CDC (2017) y criterios de expertos médicos de la institución, las infecciones bacterianas fueron clasificadas en dos grupos de acuerdo al tipo de la infección: Infección Adquirida en la Comunidad (IAC) e Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) dentro de este grupo se admitieron los pacientes que desarrollaron signos y síntomas de infección posterior a las 48 horas del ingreso hospitalario. Similar proceso fue conducido para agrupar las infecciones según localización de la infección y grupos bacterianos de relevancia clínica (GBRC).

Para identificar factores de riesgo de las IAAS, se relacionaron variables predisponentes como: conteo de linfocitos TCD4 y asociadas a la hospitalización (uso y tipo de dispositivos médicos y estadía hospitalaria).

Se consideró una temporalidad de más de 48 horas entre la colocación del dispositivo médico y la aparición de manifestaciones clínicas de infección.

Se registró además la frecuencia de aislamientos microbiológicos por año de manera independiente.

Se analizó el riesgo de morir asociado a IAAS, cuando se determinó una relación directa de la IAAS con la muerte del paciente.

### Para dar salida al objetivo 3

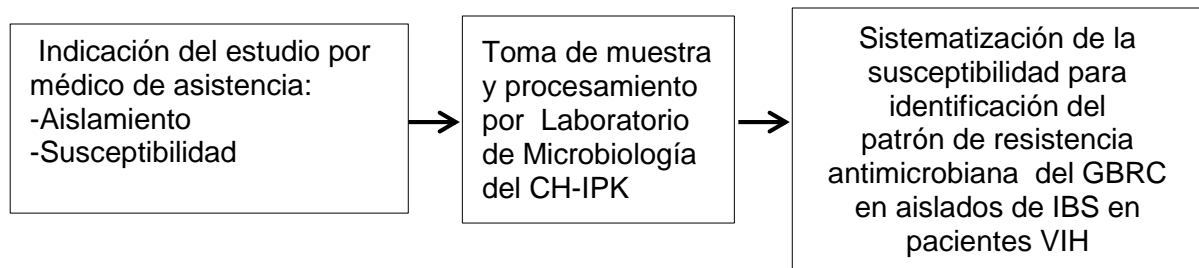


Figura 1. Algoritmo del proceso de estudio de la infección bacteriana y patrón de resistencia en pacientes con VIH

#### *Diagnóstico microbiológico y estudio de susceptibilidad*

Se consideraron los procedimientos normalizados de operación (PNO) del laboratorio de microbiología del CH-IPK para los aislamientos microbiológicos y estudios de susceptibilidad cumpliendo las normas del CLSI y el EUCAST.

Para la identificación del microorganismo y el estudio de susceptibilidad se utilizó el sistema automatizado el Vitek compac 2®. Este medio diagnóstico se manejó durante todo el período de la investigación.

El diagnóstico microbiológico en la investigación se realizó a partir de muestras de: esputo, lavado broncoalveolar (LBA), aspiraciones endotraqueales (SET), líquido pleural, orina, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido peritoneal, secreciones de la piel y de los oídos, indistintamente. En todos los pacientes diagnosticados como infección bacteriana del estudio se tuvo en cuenta el momento de la toma de muestra para aislamiento microbiológico; además, se coligieron todas las referencias y narraciones aportadas por enfermería y médicos de asistencia, lo que permitió reconocer las IAC o IAAS. Para la obtención de esta información se

triangularon los datos de historias clínicas y los registros electrónicos de toma de muestra del laboratorio de microbiología.

#### *Estudio de susceptibilidad:*

Se utilizó el Consenso Latino Americano (Jiménez-Pearson y col., 2019) para definir y categorizar la resistencia de todos los microorganismos aislados. Para las cepas: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, se utilizó el panel de antibióticos recomendados por este, teniendo en cuenta la similitud con nuestro medio hospitalario. Se separaron algunos antibióticos en grupos diferentes, a pesar de pertenecer a la misma familia, debido a que ciertos mecanismos de resistencia son exclusivos o pueden presentarse como disociaciones (Anexo 4).

Se sistematizaron los estudios de susceptibilidad para determinar el patrón de resistencia de las bacterias con relevancia clínica.

Se analizó el riesgo de morir asociado a la presencia de infección por bacterias MDR de los aislamientos en general y del GBRC.

Se consideró una relación directa del microorganismo con la muerte del paciente, cuando el germen MDR justificaba la severidad de cuadro clínico por sus características de virulencia y patogenicidad; además, comprometía el órgano o sistema de choque. Estos elementos fueron obtenidos y procesados a partir de los comentarios de las historias clínicas y de los certificados de defunciones.

#### Para dar salida al objetivo 4

Se manejaron los datos recogidos en las indicaciones médicas incluyendo el cumplimiento de enfermería, así como evoluciones y comentarios de las historias referentes al uso de antibióticos en los pacientes estudiados. Las terapias

antibióticas debieron administrarse por períodos iguales o mayores de 5 días para evaluar si fueron regidas o no por antibiograma. Se utilizó una clasificación dicotómica cualitativa para evaluar el uso de antibióticos en apropiados e inapropiados. Se consideraron los criterios: microbiológicos y farmacológicos como lo indica el cuadro 4. Toda la información se trasladó a la base de datos confeccionada al efecto.

La evaluación del uso de antibióticos consideró:

1. La clasificación de Bozkurt (Bozkurt y cols., 2014) que lo define como: Apropiado, Inapropiado e Innecesario. Cuadro 4
2. Orientación de los antibióticos guiada por estudio microbiológico: (apropiado e inapropiado).

Los protocolos aprobados por el centro hospitalario del IPK (2014-2017) y las Guías Prácticas Sanford, según tipo de infección específica, se utilizaron como patrón de referencia para la evaluación del uso de antibióticos. Protocolos hospitalarios disponibles:

- Protocolo de neumonías bacterinas en paciente VIH
- Protocolo de infecciones del torrente sanguíneo
- Protocolo de enterocolitis bacteriana en pacientes VIH
- Protocolo de infección del tracto urinario
- Protocolo de infecciones de piel y partes blandas
- Protocolo de infecciones del Sistema Nervioso Central
- Protocolo de sepsis grave y shock séptico

**Cuadro 4. Evaluación del uso del antimicrobiano. Clasificación de Bozkurt**

Evaluación del uso de antibiótico. Bozkurt y cols (2014)		
Apropiado	Inapropiado	Innecesario
Indicación justificada y que no reúne ninguna de las características de inapropiado.	<b>Microbiológicamente:</b> -No incluye el agente causal de la infección en su espectro. -Espectro innecesariamente amplio. -Antibiótico de reserva a pesar de alternativas de espectro más reducido. -Uso como combinación de forma innecesaria. -No se ajusta a los protocolos hospitalarios.	-No cumple los criterios diagnósticos para la infección. -Usado para profilaxis sin indicación clara.
	<b>Farmacológicamente:</b> -Dosis o intervalo inapropiados. -Duración inapropiada. -Fármacos de mayor toxicidad, con otras alternativas disponibles.	

Para la evaluación final se utilizó un enfoque multicriterio (Frazão TDC y colb., 2018); se clasificó como uso adecuado si cumple el 100% de los criterios fijados, que incluyen todos los elementos explorados según la clasificación de Bozkurt como indicación justificada y que no reúne ninguna de las características de inapropiado, también si el tratamiento fue guiado apropiadamente por antibiograma (cuando se desescaló el tratamiento si lo requería o se utilizaron esquemas en correspondencia con el estudio).

La evaluación contempló la disponibilidad del antibiótico, de esta forma consideró la mejor alternativa antibiótica a partir del antibiograma. También se tuvieron en cuenta elementos como las comorbilidades y el uso de otras medidas terapéuticas.

Se realizó una búsqueda de información en diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Google Académico, MEDLINE, Science Direct y en los sitios web de la OPS/OMS, FAO y OIE, sobre temas como: Infecciones bacterianas en VIH, IAC, IAAS, resistencia antimicrobiana y uso de antimicrobianos.

Se consultaron artículos originales y de revisión publicados entre 1985 - 2021. Se utilizaron palabras clave en español e inglés relacionadas con la temática.

Los documentos seleccionados de acuerdo a la revisión se registraron en la base EndNote para mejor manejo de la información y citación bibliográfica.

### **2.5.1 Control de sesgos**

El marco teórico y metodológico de la investigación contempló la información de la medicina basada en evidencias. Los resultados, análisis y discusión se sustentaron en las Buenas Prácticas Clínicas. Para maximizar la calidad de los datos, la recolección fue conducida por el investigador principal con entrenamiento en infectología, uso de antimicrobianos y manejo de pacientes VIH. Se utilizó la triangulación de datos de diferentes fuentes como estrategia para recuperar información no colectada adecuadamente.

### **2.6. Análisis de datos**

Los datos colectados fueron chequeados, limpiados, y se realizó doble entrada en la base electrónica diseñada en Excel.

Los records que no satisfacían los criterios de inclusión y la interpretación de los datos fueron excluidos del análisis.

El análisis estadístico se realizó utilizando los paquetes IBM SPSS 21.0 y EPIDAT 4.1 para Windows.

Todas las variables continuas fueron recodificadas en variables cualitativas nominales u ordinales en clases, acorde al análisis estadístico que se quería realizar. Las que por su naturaleza ya eran cualitativas se utilizaron con sus valores originales. Las variables “Familia de antimicrobianos”, “Susceptibilidad antimicrobiana”, “Resistencia Antimicrobiana” y, “Tratamiento”, fueron el resultado de operaciones lógicas con otras variables fuente, según los criterios de clasificación (Consenso Latino Americano de Resistencia, OMS) que se detallan en tabla de operacionalización de las variables y el capítulo de marco teórico.

En general, el análisis de las variables se realizó atendiendo a dos “poblaciones o denominadores diferentes”: en uno, el número corresponde a los aislamientos responsables de las infecciones bacterianas del estudio y en otro (factores relacionados con la muerte) el número representó la suma de los pacientes con infección bacteriana egresados vivos más los fallecidos cuya causa de muerte se consideró en relación directa con la infección; se excluyeron en estos análisis los fallecidos en los que la causa de muerte no tuvo relación directa con la infección, según datos referidos en la historia clínica y certificado de defunción.

En el análisis descriptivo fueron calculadas las medidas de frecuencias absoluta, relativa y acumulada para la totalidad de las variables estudiadas. Se utilizó el Test Ji cuadrado de homogeneidad para encontrar diferencias entre las distintas clases de las variables. Para determinar diferencia de proporciones se aplicó el Test exacto de Fisher con Intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de proporciones. En ambos casos se tomó como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ ,

además en el caso de la diferencia de proporciones si el valor del intervalo de confianza no incluía el 0.

Para explorar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y la presencia de la enfermedad o condición objeto de estudio se calculó el “Odds Ratio” (OR) en tablas de 2x2 y ajustado cuando se utilizó la regresión logística multivariada (RL) para determinar los factores de riesgo. Se calcularon los intervalos de confianza del 95 %. Se consideró asociación cuando el intervalo de confianza del 95% del OR no incluía el valor uno.

Se calculó la proporción de distintos agentes infecciosos con respecto a las IAAS e IAC y se compararon a través de una prueba de proporciones.

Se ajustó una regresión logística y se calculó el área bajo la curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y su intervalo de confianza del 95 %, para comprobar si la RL con variable independiente “tratamiento” (tal y como se definió) discriminaba entre fallecidos y vivos.

Para la presentación de los resultados de la tesis se utilizó la metodología (STROBE) sugerida por el grupo Cochrane; se exponen de forma gráfica y se tabulan para su mejor comprensión.

## **2.7. Consideraciones éticas**

La investigación tuvo en cuenta las normas de Helsinki, cumpliendo con los principios éticos de la no maleficencia, la justicia y respetando la autonomía del paciente; además, no implicó riesgos para la integridad física, psicológica ni social. Se consideraron los siguientes aspectos:

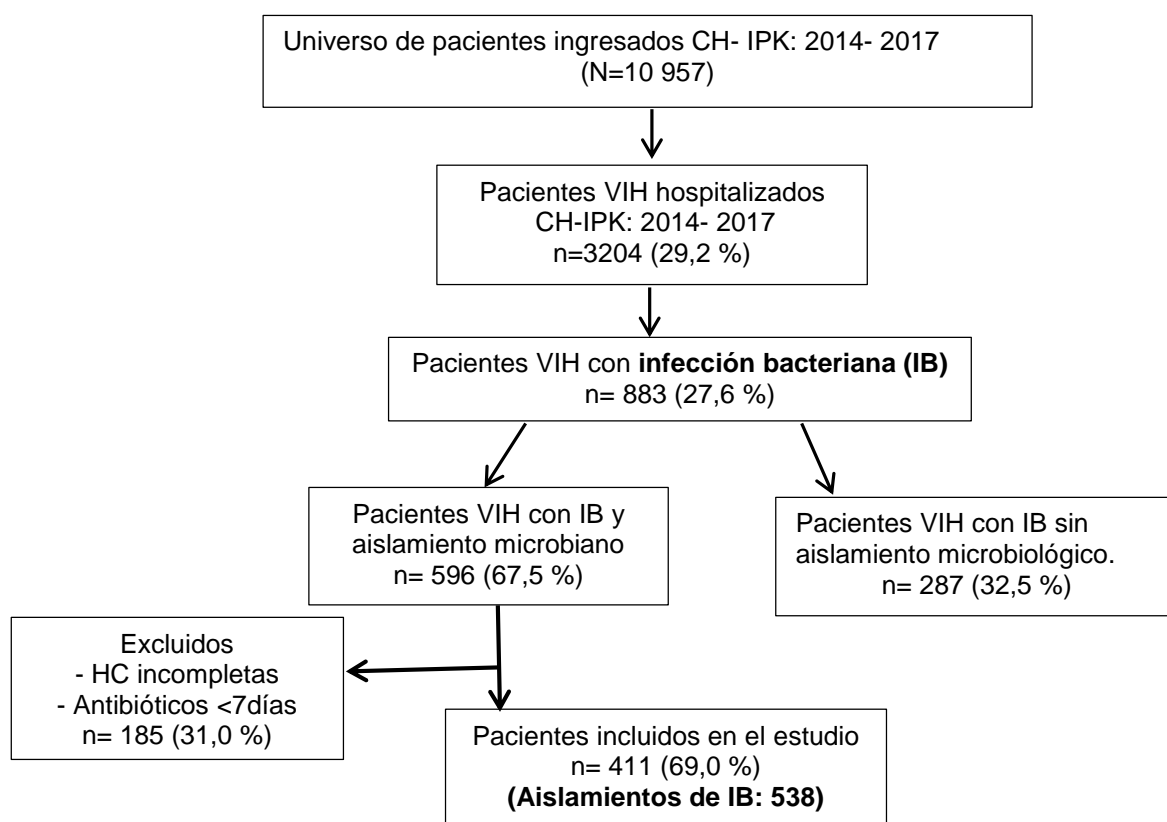


- ✓ La investigación tuvo el objetivo de ofrecer una solución a un problema de salud a nivel hospitalario.
- ✓ Toda la información fue procesada y analizada por personal competente para este desempeño.
- ✓ Durante todo momento se guardó confidencialidad acerca de la identidad y datos personales de los pacientes cuyas historias clínicas fueron revisadas.
- ✓ Los datos extraídos de las historias clínicas se ajustaron totalmente a la verdad.
- ✓ Los resultados de la investigación solo se presentaron con fines investigativos.
- ✓ Los autores y obras consultadas fueron debidamente citados.
- ✓ El protocolo de investigación fue sujeto a revisión y aprobación por el Comité Científico y la Comisión de Ética del Centro.
- ✓ El estudio cuenta con el aval de la Comisión de Ética del Centro Hospitalario-IPK.

### **III RESULTADOS**

### III. RESULTADOS

En la investigación se incluyeron 411 pacientes VIH ingresados en el Centro Hospitalario del IPK (CH-IPK) con diagnóstico de infección bacteriana, que correspondieron a 538 aislamientos documentados microbiológicamente (un paciente pudo presentar más de un aislamiento microbiano), en el período de estudio.



**Fig 2. Flujograma de pacientes VIH con infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente en IPK, 2014-2017**

Entre las características sociodemográficas de los pacientes estudiados (tabla 1), se constató un predominio (29,9 %) del grupo etario de 30 a 39 años y la menor proporción de casos se encontró en el grupo de 20-29 años, lo que evidenció diferencias estadísticas con el resto de los grupos ( $p=0,00$ ). Las personas con color de la piel blanca representaron el 55,9 % ( $p=0,00$ ) y el género masculino el 85,7 % ( $p=0,00$ ), resultados estadísticamente significativos.

**Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con VIH e infecciones bacterianas, hospitalizados en el CH- IPK, 2014-2017**

Variable (N=538)	Frecuencia n (%)	Frecuencia acumulada n (%)	Valor p*
<b>Grupo etario (años)</b>			
20-29	96 (17,8)	96 (17,8)	p=0,00
30-39	161 (29,9)	257 (47,8)	
40-49	141 (26,2)	398 (74,0)	
50 o más	140 (26,0)	538 (100,0)	
<b>Color de la piel</b>			
Blanco	301(55,9)	301 (55,9)	p=0,00
Mestizo	92 (17,1)	393 (73,0)	
Negro	145 (27,0)	538 (100,0)	
<b>Género</b>			
Femenino	77 (14,3)	77(14,3)	p=0,00
Masculino	461(85,7)	538 (100,0)	

Fuente: Historias clínicas

\*Ji cuadrado de homogeneidad

Las variables relacionadas con la infección por el VIH (tabla 2) mostraron que el tiempo de evolución de la infección por encima de 10 años se diferencia del resto de los grupos ( $p=0,00$ ).

Las cargas virales (CV) revelaron cifras por encima de 1000 cp/ml en más de la mitad (54,5 %) de los pacientes con infecciones bacterianas (IB). El análisis mostró diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,00$ ).

El recuento de linfocitos T CD4 bajos ( $>200\text{cel/mm}^3$ ) se observó en el 80,1 % de los enfermos con infecciones bacterianas documentadas. Se constataron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,00$ ).

**Tabla 2. Comportamiento de la enfermedad por VIH en pacientes con infecciones bacterianas, hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Variable (N=538)	n (%)	n (%) acumulada	Valor p*
<b>Tiempo de infección con VIH (años)</b>			
<1 año	123 (22,9)	123 (22,9)	p=0,00
1-5	103 (19,1)	226 (42,0)	
6-10	138 (25,7)	364 (67,7)	
>10	174 (32,3)	538(100,0)	
<b>Carga viral (cp/ml)</b>			
No Detectable	75 (13,9)	75 (13,9)	p=0,00
≤1000	47(8,7)	122 (22,7)	
>1000	293(54,5)	415(77,1)	
No disponible	123(22,9)	538(100,0)	
<b>CD4 (cel/ml)</b>			
>200	431(80,1)	431(80,1)	p=0,00
200-350	67 (12,5)	498(92,6)	
351-500	29 (5,4)	527(98,0)	
> 500	11(2,0)	538(100,0)	

Fuente: Historias clínicas

\*Ji cuadrado de homogeneidad

De los 411 ingresos, 304 (74 %) presentaban algún tipo de enfermedad oportunista (tabla 3). Las enfermedades oportunistas respiratorias (Pneumonía por *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus y neoplasias) predominaron (34, 9 %) y mostraron diferencias estadísticas  $p=0,00$  con el resto de los grupos. En segundo lugar se ubicaron las infecciones del SNC con el 18,4 % (neurotoxoplasmosis, criptococosis cerebro-meníngea y citomegalovirus). Otras entidades menos frecuentes fueron el debut clínico sida (14,1 %) y desgaste por VIH (12,2%). Resultados no mostrados en la tabla, por no tener relevancia para este estudio.

Dentro de las infecciones bacterianas (tabla 3), las neumonías (NEU) resultaron la localización más frecuente (37,9 %), continuadas por las infecciones del torrente sanguíneo con confirmación microbiológica (ITSCM) y las infecciones del torrente sanguíneo secundarias (ITSS). Las infecciones del tracto urinario (ITU) superaron el 10 %. Se evidenciaron diferencias significativas ( $p=0,00$ ) entre las diferentes localizaciones de las infecciones.

Los patógenos más frecuentes aislados según localización de la infección fueron: NEU: las enterobacterias 106/204 (52, 0%), seguidas de la BGN-NF 62/204 (30, 4%). Entre las ITS (ITSCM e ITSS) predominaron estafilococo coagulasa positivos 72/218 (33,0 %); se detectan *S. aureus* en el 60,0 %, mientras 66/218 (30, 3%) resultaron enterobacterias. Las enterobacterias también prevalecieron como agentes causales en las ITU 57/72 (79,2 %); resultados no mostrados en la tabla por no ser el objetivo de esta.

**Tabla 3. Infecciones bacterianas documentadas en pacientes VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Localización de la infección bacteriana (N=538)	Frecuencia n(%)	Frecuencia acumulada n (%)	Valor p*
Neumonía	204 (37,9)	204 (37,9)	p=0,00
Infección del torrente sanguíneo con confirmación microbiológica	130 (24,2)	334 (62,1)	
Infección de torrente sanguíneo Secundarias	88 (16,4)	422 (78,4)	
Infección del tracto urinario	72 (13,4)	494 (91,8)	
Infección de piel y partes blandas	37 (6,9)	531 (98,7)	
"Otras"	7 (1,3)	538 (100,0)	

Fuentes: Historia clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Ji cuadrado de homogeneidad

Como se observa en la tabla 4 las IAAS 375 (69,7 %) predominaron dentro de los tipos de infección bacteriana. El uso de dispositivos médicos 448 (83,2 %) y las estadías hospitalarias >10 días (93,5 %) constituyeron los principales factores de riesgo. Se detectaron diferencias significativas entre las IAAS y las IAC ( $p=0,00$ ), así como entre las estadías cortas y las estadías prolongadas ( $p=0,00$ ).

**Tabla 4. Tipos de infección bacteriana y factores de riesgo de IAAS, en pacientes con VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Variables (N= 538)	n(%)	Valor p (CI 95 %)*
<b>Tipo de infección</b>		
Infección Adquiridas en la Comunidad (IAC)	163(30,3)	p=0,00 (15,8-27,7)
Infección Asociada a la Atención Sanitaria (IAAS)	375 (69,7)	
<b>Factores de riesgo de IAAS</b>		
Uso de dispositivos médicos	448 (83,3)	p=0,00 (83,9-90,1)
Estadía Hospitalaria (días)		
Corta (1-10)	35 (6,5)	
Prolongada (> 10)	503 (93,5)	

Fuente: Historias clínicas

\*Test exacto de Fisher (IC95% diferencia de proporciones)

En la tabla 5 se aprecia una relación estadística significativa (OR crudo >1) entre la aparición de IAAS y la estadía hospitalaria prolongada, el uso de dispositivos y el conteo bajo de linfocitos T CD4, 2,5 (1,6-3,8). Esta relación significativa se mantiene para la estadía hospitalaria y el uso de dispositivos médicos cuando se utiliza una regresión logística multivariada (OR ajustado), pero se pierde para el conteo bajo de linfocitos TCD4.

Al desglosar el tipo de dispositivo (variable indicadora) se observa un mayor riesgo de IAAS cuando se utiliza catéter venoso central (CVC) 38,2 IC95 % (16,6-87,7),

seguido del uso de catéter de hemodiálisis (CH) 23,1 IC95 % (9,3-57,4), catéter vesical (CV) y catéter periférico (CP). El análisis excluye la categoría “otras”.

Análisis adicionales demostraron (no incluidos en la tabla) una asociación significativa entre el uso de CVC y CHD con respecto a las ITSCM, OR=2,6 IC95 % (1,7-3,9) y OR=4.2 IC95 % (2,4-7,6), respectivamente.

**Tabla 5. Relación de las IAAS con factores de riesgos seleccionados, en pacientes con VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

<b>Factores de riesgo (categoría de referencia) (N= 538)</b>	<b>n IAAS+/n categoría (% IAAS) n= 375</b>	<b>OR ajustado (IC95%)</b>	<b>OR ajustado con tipo dispositivo (IC95%)</b>
<b>Estadía hospitalaria (&gt;10 días)</b>	360/503 (71,6)	3,5(1,6-8,0)	2,6 (1,2-6,1)
<b>Uso de dispositivos (si)</b>	355/426 (83,3)	21,9(12,6-38,3)	-
<b>Tipo de dispositivo (ninguno)</b>	19/90 (16,7)	-	-
Catéter venoso central	115/125 (92,0)	-	38,2 (16,6-87,7)
Catéter de hemodiálisis	54/62 (87,1)	-	23,1 (9,3-57,4)
Catéter vesical	18/21 (85,7)	-	19,2 (5,1-72,5)
Catéter periférico	150/218 (68,8)	-	7,5 (4,2-13,6)
Otros	19/22 (86,4)	-	19,3 (5,1-72,8)
<b>Conteo de CD4 (≤200 células)</b>	318/431(73,8)	1,6 (0,9-2,8)&	

Fuentes: Historias clínicas

& p>0,05

Nota: cuando no se especifica, los OR reportados son estadísticamente distintos de 1 (p<0,05)

El 71,9 % de los aislamientos correspondieron a bacterias gramnegativas, lo cual resultó significativo (p< 0,00). Dentro del grupo de bacterias de relevancia clínica (GBRC) seleccionadas predominaron las enterobacterias (44,8 %) seguidas de las bacilos gramnegativos no fermentadores (BGN-NF) 21,9 %. Además, se encontró significación estadística (p=0,00) entre los diferentes grupos de bacterias excepto entre *enterococcus* y *streptococcus*, excluyendo “Otras” (tabla 6).



La categoría “Otras” incluyó aquellas bacterias que presentaron baja frecuencia de aislamiento (< 1 %) anual, en el período estudiado (Anexo 3).

De igual modo se constató asociación del conteo bajo de linfocitos TCD4 ( $\leq 200$  cél/mm<sup>3</sup>) con la presencia de infección por bacterias gramnegativas y se evidenció que los pacientes con inmunodepresión severa tienen 1.8 veces más probabilidad de ser infectados por una bacteria gramnegativa con referencia a las grampositivas OR=1,8 IC95 % (1,2-1,8); resultado no expuesto en la tabla por no ser relevante.

**Tabla 6. Aislamientos microbiológicos en infecciones bacterianas de pacientes con VIH hospitalizados en el CH- IPK, 2014-2017**

Variables (N= 538)	Frecuencia absoluta n(%)	Frecuencia Acumulada n(%)	Valor p (IC95%)*
<b>Clasificación por tinción de Gram</b>			
Grampositivo	151 (28,1)	151 (28,1)	p=0,00 (38,3-49,4)
Gramnegativo	387 (71,9)	538 (100,0)	
<b>Clasificación según BRC</b>			<b>Valor p**</b>
Enterobacterias	241 (44,8)	241 (44,8)	p=0,00
BGN-NF	118 (21,9)	359 (66,7)	
<i>Staphylococcus</i> spp	95 (17,7)	454 (84,4)	
<i>Enterococcus fecalis</i>	13 (2,4)	467 (86,8)	
<i>Streptococcus</i> spp	9(1,7)	476(88,5)	
Otras	62 (11,5)	538 (100,0)	

Fuentes: Historia clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Test exacto de Fisher (IC95% diferencia de proporciones)

\*\* Ji cuadrado de homogeneidad

BGN-NF (Bacilos gramnegativos no fermentadores)

Las enterobacterias predominaron en ambos tipos de infecciones (IAC/IAAS), constituyendo el 40,5 % de las IAC (*E coli*, 22,7 %, y *K. pneumoniae*, 17,8 %) y el 35,4 % de las IAAS (*K. pneumoniae*, 21,3 % y *E coli*, 14,1 %); otros aislamientos estuvieron por encima del 10 % como los ECN en las IAC y *P. aeruginosa* en las IAAS, excluyendo la variable Otras. Además, resultaron significativamente

superiores ( $p < 0,05$ ) las proporciones de aislamientos en las IAAS por: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. cloacae* y *S. maltophilia*. En la estimación de razones de las IAAS/IAC (según germen), se encontraron diferencias significativas para: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. cloacae* y *S. maltophilia*; en valor de 2,2 hasta 5,5 mayor riesgo de IAAS. En relación a *E. coli* aunque hay diferencias significativas, el riesgo fue solo 1,4 veces mayor (tabla 7).

**Tabla 7. Frecuencia de los aislamientos microbiológicos, según el tipo de infección bacteriana en los pacientes con VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Microorganismo aislado (N=538)	n (%) con respecto al total	IAC n (%) (n=163)	IAAS n (%) (n =375)	Razón IAAS/IAC (IC95%)
<i>P. aeruginosa</i>	64 (11.9)	16 (9,8)	48 (12,8)	3,0 (1,9-4,7)**
<i>K. pneumoniae</i>	109 (20,3)	29 (17,8)	80 (21,3)	2,75 (2,0-3,8)**
<i>E. coli</i>	90 (16.7)	37 (22,7)	53 (14,1)	1,4 (1,1-1,9)**
<i>A. baumannii</i>	41 (7.6)	9 (5,5)	32 (8,6)	3,6 (2,0-6,5)**
<i>S. aureus</i>	45 (8.4)	14 (8,6)	31 (8,3)	2,2 (1,4-3,6)**
ECN	50 (9.3)	20 (12,3)	30 (8,0)	1,5 (0,9-2,3)
<i>E. cloacae</i>	35 (6.5)	6 (3,7)	29 (7,7)	4,8 (2,3-10,2)**
<i>M. morganii</i>	7 (1.3)	0 (0)	7 (1,9)	-
<i>S. maltophilia</i>	13 (2.4)	2 (1,2)	11 (2,9)	5,5 (1,5-20,1)**
<i>E. fecalis</i>	13 (2.4)	4 (2,5)	9 (2,4)	2,3 (0,9-5,5)
<i>Streptococcus</i> spp	9 (1.7)	3 (1,8)	6 (1,6)	2,0 (0,7-5,6)
Otras	62 (11.5)	23 (14,1)	39 (10.4)	-

Fuentes: Historias clínicas y Registros de muestras de laboratorio microbiología. CH-IPK

\* $P < 0,05$

\*\* Con respecto a la categoría

ECN (Estafilococos coagulasa negativo)

Los microorganismos: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. baumannii* y ECN tuvieron una frecuencia relativa igual o mayor del percentil 75 en la distribución anual y total, excluyendo la categoría “otras” (tabla 8).

La proporción de aislamientos microbiológicos en los cuatro años examinados se comportaron de manera similar. Solo se constataron diferencias significativas ( $p=0,00$ ) en el *A. baumannii* y en los ECN.

**Tabla 8. Frecuencia de aislamientos microbiológicos responsables de infección bacteriana por año, en pacientes con VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Bacteria (N=538)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	Total n(%)	Valor p <sup>&amp;</sup>
<i>P. aeruginosa</i>	7 (7,9)	10 (11,1)	16 (14,8)+	31 (12,4)+	64 (11,9)+	2,1(0,5)
<i>K. pneumoniae</i>	20 (22,5)+	25 (27,8)+	20 (18,6)+	44 (17,5)+	109 (20,3)+	5,1 (0,2)
<i>E. coli</i>	13 (14,6)+	13 (14,4)+	13 (12,0)+	51 (20,3)+	90 (16,7)+	3,8 (0,3)
<i>A. baumannii</i>	14 (15,7)+	3 (3,3)	10 (9,3)	14 (5,6)	41 (7,6)	16,6 (0,0)*
<i>S. aureus</i>	1 (1,1)	9 (10,0)	5 (4,6)	30 (12,0)	45 (8,4)	-
ECN	0 (0)	17(18,9)+	9 (8,3)	24 (9,6)	50 (9,3)	17,2 (0,0)*
<i>E. cloacae</i>	10 (11,2)	1 (1,1)	10 (9,3)	14 (5,6)	35 (6,5)	-
<i>M. morgani</i>	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,9)	5 (2,0)	7 (1,3)	-
<i>S. maltophilia</i>	0 (0)	6 (6,7)	4 (3,7)	3 (1,2)	13 (2,4)	-
<i>E. fecalis</i>	4 (4,5)	1 (1,1)	4 (3,7)	4 (1,6)	13 (2,4)	-
<i>St. pneumoniae</i>	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,6)	9 (1,7)	-
Total	69 (77,5)	86 (95,6)	92 (85,2)	229 (91,2)	476 (88,5)	-
Otras	20 (22,5)	4 (4,4)	16(14,8)	22 (8,8)	62 (11,5)	-

Fuentes: Historia clínicas y registros electrónicos de microbiología

+ microorganismos con frecuencia relativa igual o mayor del percentil 75 en la distribución de frecuencias relativas anual y total (excluyendo Otras)

& solo se realizó la prueba estadística Ji cuadrado homogeneidad entre años dada la condición de + al menos en uno de los años

\*no homogénea  $p<0,05$

ECN (Estafilococos coagulasa negativo)

El análisis considera un total de 391 casos (314 vivos y 77 muertes relacionadas con la infección bacteriana). Se observó que el 25,9 % de los pacientes con IAAS fallecen como consecuencia directa de la infección, mientras que solo ocurre en el 8 % de los enfermos con IAC (tabla 9). La RL arroja que el riesgo de morir (severidad del estado clínico) fue 3,2 veces superior en los que presentaban una IAAS, en relación con los que tenían solo IAC; IC95 % (2,01-7,81). Otras variables que pudieran influir en este resultado, como los CD4 y la carga viral, no fueron significativas ni tampoco ajustan o modifican el OR presentado en la tabla.

**Tabla 9. Riesgo de morir asociado al tipo de infección bacteriana (IAC y IAAS) en pacientes con VIH hospitalizados en el CH del IPK, 2014-2017**

Tipo de infección bacteriana	Estado al greso N=391 n (%)		Total (%)	OR (IC95%)
	Fallecido	Vivo		
<b>IAAS</b>	66 (25,9)	189 (74,1)	255 (100,0)	
<b>IAC</b>	11 (8,0)	125 (91,9)	136 (100,0)	3,2 (2,01-7,81)

Fuente: Historias clínicas

El estudio de susceptibilidad a familia de antimicrobianos de las bacterias gramnegativas (tabla 10) detectó sensibilidad a carbapenems, polimixinas (colistina) y glicilciclinas (tigeciclina) y resistencia a las penicilinas, cefalosporinas (3ra y 4ta generación), quinolonas y sulfamidas (sulfametoxazol/trimetropin); los resultados mostraron diferencias estadísticas ( $p=0,00$ ) para todas las familias de antibióticos y ( $p=0,01$ ) para quinolonas. La  $n$  de cada familia de antimicrobiano excluyó las determinaciones no realizadas.

**Tabla 10. Susceptibilidad de las bacterias gramnegativas a familias de antimicrobianos en infecciones bacterianas de pacientes VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Familia de antimicrobianos (N=387)	Susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas			
	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Valor p (IC95%)*	Total
Aminoglucósidos	187(53,7)	161(46,3)	$p>0,05$	348(100,0)
Penicilinas/IBL	60(18,0)	272(82,0)	$p=0,00$ (54,5-67,2)	332(100,0)
Cefalosporinas 3G y 4G	98(25,3)	289(74,7)	$p=0,00$ (43,0-55,7)	387(100,0)
Carbapenems	230(78,2)	64(21,8)	$p=0,00$ (49,5-63,5)**	294(100,0)
Quinolonas	154(45,2)	187(54,8)	$p=0,01$ (1,9-17,4)	341(100,0)
Polimixina	260(88,1)	35(11,9)	$p=0,00$ (70,7-81,8)**	295(100,0)
Glicilciclina	155(83,8)	30(16,2)	$p=0,00$ (70,7-81,8)**	185(100,0)
Sulfamidas	53 (29,1)	129(70,9)	$p=0,00$ (59,5-75,6)	182 (100,0)

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Test exacto de Fisher

\*\* Significación a favor de sensible

Las bacterias grampositivas (tabla 11) mostraron sensibilidad ( $p=0,00$ ) a glucopéptidos (vancomicina), oxazolidinonas (linezolida), estreptograminas y glicilciclinas (tigeciclina), y resistencia a penicilinas ( $p=0,00$ ) y sulfamidas (sulfametoxazol/trimetropin)  $p=0,01$ ; todos estos resultados demostraron diferencias significativas. La n de cada familia de antimicrobiano excluyó las determinaciones no realizadas.

**Tabla 11. Susceptibilidad de las bacterias grampositivas a familias de antimicrobianos en infecciones bacterianas de pacientes con VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Familia de antimicrobianos (N= 151)	Susceptibilidad antimicrobiana de bacterias grampositivas			
	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Test de proporciones Valor p (IC95%)	Total
Aminoglucósidos	55(47,0)	62(53,0)	$p>0,05$	117(100,0)
Penicilinas (OXA)	31(25,4)	91(74,6)	$p=0,00(37,4-60,9)$	122(100,0)
Fluoroquinolonas	56(47,7)	62(52,5)	$p>0,05$	118(100,0)
Glucopéptidos	118(98,3)	2(1,7)	$p=0,00(92,6-99,9)^*$	120(100,0)
Oxazolidinonas	117(96,7)	4(3,3)	$p=0,00(88,0-98,7)^*$	121(100,0)
Estreptograminas	113(94,2)	7(5,8)	$p=0,00(81,6-95,1)^*$	120(100,0)
Sulfamidas	42(40,4)	62(59,6)	$p=0,01(4,9-33,5)$	104(100,0)
Glicilciclinas	111(94,9)	6(5,1)	$p=0,00(83,2-96,3)^*$	117(100,0)

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Test de proporciones a favor de sensible

Para el análisis de proporciones de resistencia antimicrobiana se incluyeron 473 aislamientos (bacterias del GBRC más las contenidas en la categoría “Otras”) con estudios de susceptibilidad (tabla 12). De ellos, 378 (79,9 %) correspondieron a bacterias gramnegativas, 253 a enterobacterias y 125 a BGNNF; aparte de, 95 (20,1 %) aislamientos de bacterias grampositivas incluidas en GBRC (*S. aureus* y *S. epidermidis*). Se excluyeron las determinaciones no realizadas.

Las enterobacterias mostraron diferencias significativas ( $p=0,00$ ), con sensibilidad a carbapenems, colistina y tigeciclina, y resistencia a penicilinas, cefalosporinas y quinolonas; mientras las BGNNF presentaron diferencias significativas ( $p=0,00$ ) con sensibilidad a la colistina, aminoglucósidos, tigeciclina y carbapenems. Se observó resistencia a las penicilinas, sin embargo, no hubo significación para las cefalosporinas ni las quinolonas. Los aislamientos grampositivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*), evidenciaron diferencias significativas ( $p=0,00$ ) tanto a favor de sensibilidad a glucopéptidos, estreptograminas, oxazolidonas y glicilciclinas, como resistencia a la familia de las penicilinas.

**Tabla 12. Susceptibilidad de los aislamientos microbianos seleccionados a las familias de antibióticos en infecciones bacterianas de pacientes con VIH hospitalizados en el IPK, 2014-2017**

Familia antibióticos (N=473 seleccionados de 538)	Suscep tibilidad	Grupos de microorganismos n(%),valor p* (IC95%)					
		Enterobacterias (n=253)		Bacterias gramnegativas no fermentadoras (n=125)		Estafilococos (n=95)	
Aminoglucósidos	R	126(50,0)	$p=0,92$	36(35,6)	$p=0,00$	44(53,0)	$p=0,53$
	S	126(50,0)		65(64,4)	(14,5-42,9)	39(47,0)	(-)
Penicilinas (oxacilina)	R	190(79,2)	$p=0,00$	88(86,3)	$p=0,00$	62(75,6)	$p=0,00$
	S	50 (20,8)	(50,0-66,0)	14(13,7)	(0,62-0,83)	20 (24,4)	(37,0-65,6)
Cefalosporinas	R	141(75,0)	$p=0,00$	46(49,5)	$p=1,0$	-	
	S	47 (25,0)	(40,7-59,3)	47(50,5)			
Carbapenémicos	R	30 (15,3)	$p=0,00$	32(37,2)	$p=0,01$	-	
	S	166(84,7)	(61,7-77,0)	54(62,8)	(10,0-41,2)		
Quinolonas	R	145(58,0)	$p=0,00$	45(45,5)	$p=0,25$	42(51,2)	$p=0,82$
	S	105(42,0)	(6,9-25,1)	54(54,5)	(-)!	40(48,8)	
Polimixinas (colistina)	R	30 (14,6)	$p=0,00$	4(4,8)	$p=0,00$	-	
	S	175(84,5)	(63,4-78,1)	80(95,2)	(82,8-98,1)		
Glicilciclinas (tigeciclina)	R	12 (8,5)	$p=0,00$	18(32,7)	$p=0,00$	5(6,3)	$p=0,00$
	S	129(91,5)	(75,8-90,2)	37(67,3)	(15,2-53,9)	75(93,8)	(78,7-96,3)
Estrepto graminas	R	-		-		1(1,2)	$p=0,00$
	S					80(98,8)	(92,9-99,9)
Oxazolidonas (linezolid)	R	-		-		1(1,2)	$p=0,00$
	S					80(98,8)	(92,9-99,9)
Glucopéptidos	R	-		-		2 (2,4)	$p=0,00$
	S					80 (97,6)	(89,2-99,9)

Fuentes: Historia clínicas y registros electrónicos de microbiología

\* Prueba exacta de Fisher

! No se calculó

En la figura 2 se muestran las proporciones de susceptibilidad de microorganismos de relevancia clínica y que tuvieron mayor incidencia en el estudio, según panel de antibióticos seleccionados. No se consideraron dentro de las determinaciones de proporciones, las pruebas de antibióticos no realizadas.

El panel A, (41 aislamientos de *A. baumannii*) mostró sensibilidad a tigeciclina (93,3 %), colistina (93,1 %) y ampicilina (82,4 %), y resistencia a ceftriaxona (88,5 %), ceftazidima (80,8 %), cefepima (80,0 %), piperacilina/tazobactam (82,6 %), amoxicilina/tazobactam (75,0 %) y TMP-SMX (68,4 %); también se observó baja sensibilidad a meropenem (59,2 %) e imipenem (55,5 %) y a la ciprofloxacina (57,6 %).

El panel B (64 aislamientos *P. aeruginosa*) mostró sensibilidad a gentamicina (78,3 %), ampicilina (89,8 %), ciprofloxacina (71,9 %), meropenem (88,9 %), imipenem (79,6 %) y colistina (96,1 %), y resistencia a ceftriaxona (86,4 %), amoxicilina/sulbactam (89,6 %) y piperacilina/tazobactam (73,3 %). Además, se evidenció una baja sensibilidad a ceftazidima (54,0 %) y cefepime (60,7 %).

El panel C (90 aislamientos de *E. coli*) reveló sensibilidad a meropenem (98,5 %), imipenem (98,5 %), tigeciclina (97,6 %), colistina (92,4 %) y ampicilina (86,0 %) y para piperacilina/tazobactam fue del 60,7 %. Se constató resistencia a ceftazidima (69,7 %), amoxicilina/sulbactam (83,7 %), cefepime (65,9 %), ceftriaxona (67,1 %), ciprofloxacina (71,3 %) y TMP-SMX (81,6 %). La gentamicina mostró una baja sensibilidad (53,9 %).

El panel D (109 aislamientos de *K. pneumoniae*) indicó sensibilidad a tigeciclina y colistina con 89,5 % cada una, ampicilina (88,7 %), imipenem (84,3 %), meropenem

(83,1 %) y piperacilina/tazobactam (64,9 %). Se demostró resistencia a ceftriaxona (67,1 %), amoxicilina/sulbactam (71,9 %), cefepime (63,9 %), ceftacidima (62,6 %) y TMP-SMX (63,5 %). Asimismo, se observó baja sensibilidad a ciprofloxacina (51,0 %) y gentamicina (51,4 %).

El panel E (45 aislamientos de *S. aureus*), detectó alta sensibilidad a estreptograminas (100 %), linezolida (97,7 %) y vancomicina (95,5 %). Baja sensibilidad a levofloxacino (60,5 %), TMP-SMX (59,0 %) y ciprofloxacina (52,4 %). Además, resistencia a rifampicina (90,4 %), eritromicina (84,1 %), oxacilina (70,4 %) y clindamicina (66,7 %).





Paneles. A- *A. baumannii*; B- *P. aeruginosa*; C- *E. coli*; D- *K. pneumoniae*; E- *S. aureus*  
 Fig. 2 Perfil de resistencia de microorganismos de interés clínico causantes de infecciones bacterianas en pacientes con VIH hospitalizados en el IPK. 2014-2017

Se detectaron 171 (31,8 %) cepas productoras de BLEE (tabla 13), con predominio de *E. coli* (32,7 %), *K. pneumoniae* (27,5 %), *P. aeruginosa* (10,5 %), *E. cloacae* (9,9 %) y *A. baumannii* (9,4 %); además, se evidenció supremacía de las IAAS.

También se encontraron 26 aislamientos “portadores de carbapanemasas”: *K. pneumoniae* (38,5 %), *A. baumannii* (26,9 %), *P. aeruginosa* (15,4 %), *E. cloacae* (11,5 %), *S. maltophilia* (3,8 %1) y *E. coli* (3,8 %); no mostradas en la tabla debido a que el diagnóstico se realizó por el sistema Vitek, sin el uso de técnicas suplementarias sugeridas por el CLSI y EUCAST, ni estudios moleculares para su confirmación.

**Tabla 13. Frecuencia de aislamientos productores de BLEE según tipo de la infección bacteriana en pacientes VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Microorganismos (BLEE) (N=171)	Infecciones Adquiridas Comunidad n (%)	Infecciones Asociadas Atención Sanitaria n (%)	Total n (%)
<i>E. coli</i>	18(32,1)	38(77,9)	56/90(62,2)
<i>K. Pneumoniae</i>	11(23,4)	36(76,6)	47/109(43,1)
<i>P. aeruginosa</i>	<b>5(27,8)</b>	13(72,2)	18/64(28,1)
<i>E. cloacae</i>	2(11,8)	15(88,2)	17/35(48,6)
<i>A. baumannii</i>	3(18,7)	13(81,3)	16/41(39,0)
<i>S. maltophilia</i>	0(0,0)	5(100)	5/13(38,5)
Otras	3(25,0)	9(75,0)	12/62(19,3)
<b>Total</b>	<b>42(24,6)</b>	<b>129(75,4)</b>	<b>171(100,0)</b>

Fuentes: Historias clínicas, registros electrónicos de microbiología

El análisis de diferencia de proporciones (tabla 14), consideró las categorías de no multidrogorresistente (No MDR) y multidrogorresistente (MDR/XDR), además del tipo de IB (IAC/IAAS), demostró diferencias significativas ( $p=0.00$ ) con predominio de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* tanto en IAAS - No MDR como en las MDR/XDR. En el caso de *E. coli*, el análisis fue significativo con una  $p=0.01$  para

las IAAS (MDR/XDR), pero no se encontraron diferencias entre las IAC e IAAS con aislamientos de *E coli* (No MDR).

**Tabla 14. Resistencia antimicrobiana de bacterias gramnegativas de relevancia clínica productoras de infecciones bacterianas, en pacientes VIH ingresados en el CH del IPK, 2014-2017**

Resistencia Antimicrobiana (N=538)	Infecciones Adquiridas Comunidad n (% de la fila)	Infecciones Asociadas a Atención Sanitaria n (% de la fila)	Valor p! (IC95 %)	Total n (%)
<b><i>K. pneumoniae</i></b>				
No MDR	14 (32,6)	29 (67,4)	p=0.00; (12,8-57,0)	43 (39,4)
MDR	13 (21,0)	49 (79,0)	p=0.00; (38,7-70,4)*	62 (56,9)
XDR	2 (50,0)	2 (50,0)		4 (3,7)
<b><i>P. aeruginosa</i></b>				
No MDR	13 (29,5)	31 (70,5)	p=0.00; (19,6-62,2)	44 (68,8)
MDR	2 (11,8)	15 (88,2)	p=0.00; (42,9-97,1)*	17 (26,6)
XDR	1 (33,3)	2 (66,7)		3 (4,7)
<b><i>A. baumannii</i></b>				
No MDR	3 (23,2)	10 (76,9)	p=0.01; (13,8-93,9)	13 (31,7)
MDR	6 (21,4)	22 (78,6)	p=0.00; (32,1-82,2)*	28 (68,3)
XDR	0	0		0 (0,0)
<b><i>E. coli</i></b>				
No MDR	16 (42,1)	22 (57,9)	p=0.25; (-)	38 (42,2)
MDR	19 (45,2)	23 (54,8)	p=0.01; (1,6-40,0)*	42 (46,7)
XDR	2 (20,0)	8 (80,0)		10 (11,1)

Fuentes: Historias clínicas y registros digites de microbiología

\*sobre la suma de MDR y XDR

p- prueba exacta de Fisher (IC95% diferencia de proporciones)

Las enterobacterias No MDR mostraron predominio en los años 2016-2017, mientras las MDR lo hicieron en los años 2014-2015.

En el análisis total de proporciones, las enterobacterias mostraron diferencias significativas p=0,00; IC (8,0-26,0) a favor de los fenotipos MDR (Tabla 15).

**Tabla 15. Distribución por años de las bacterias gramnegativas, con resistencia antimicrobiana en pacientes VIH hospitalizados en IPK, 2014-2017**

Bacteria (N=378)	Resistencia	Años n (%)				Total n (%)	Valor p* (CI 95 %)
		2014	2015	2016	2017		
Entero- bacteria (n=253)	No MDR	10 (27,8)	10 (27,8)	24 (57,1)	25 (51,0)	46 (36,5)	p=0,00; (5,6-21,3)
	MDR	26 (72,2)	26 (72,2)	18 (42,9)	24 (49,9)	80 (63,5)	
BGN-NF (n=125)	No MDR	11 (47,8)	9 (47,4)	19 (57,6)	19 (38,0)	58(46,4)	p=0,31; (-)
	MDR	12 (52,2)	10 (52,6)	14 (42,4)	31 (62,0)	67 (53,6)	

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Prueba exacta de Fisher (IC95% diferencia de proporciones)

En la tabla 16 se presenta el riesgo de morir (severidad del estado clínico) asociado a tener una infección por microorganismo MDR, estimado por RL y ajustado por CD4, carga viral (estas dos no fueron significativas) e IAAS (ver tabla 9). Se observó que los pacientes con IB por una bacteria MDR tienen 1,8 (IC 95 % 1,07-3,2) veces más probabilidad de morir que los que no tienen esta condición (nótese que el lado izquierdo del IC 95% esta cerca del uno).

**Tabla 16. Riesgo de morir asociado a infección por microorganismos multidrogorresistentes en pacientes VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Resistencia de los microorganismos (N=391)	Estado al egreso n (%)		Total (%)	OR (IC95%)
	Fallecido	Vivo		
MDR	53 (68,8)	173 (55,1)	226 (59,7)	1,8 (1,07-3,2)
No MDR	24 (31,2)	141 (44,9)	165 (40,3)	
Total	77 (100,0)	314 (100,0)	391 (100,0)	

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

La familia de las cefalosporinas formó parte de más del 50% de los esquemas terapéuticos (tabla 17); las de tercera y cuarta generación resultaron los antibióticos de mayor uso (29,2 %), seguidas de las de primera y segunda generación (14,9 %);

Además, el 9,7 % de los tratamientos combinados incluían algún componente de esta familia.

Por otro lado, se destaca el uso de penicilinas (10,0 %), fluoroquinolonas (8,3 %) y carbapenems (8,2 %). Los antibióticos menos usados en monoterapia fueron el sulfametoxazol/trimetropin (2,6 %) y la colistina (3,0 %).

**Tabla 17. Antimicrobianos utilizados para el tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes VIH hospitalizados en el CH- IPK, 2014-2017**

<b>Tratamiento antimicrobiano en infecciones bacterianas (N=538)</b>	<b>Frecuencia (n-%)</b>
Cefalosporinas (3era y 4ta generación)	157(29,2)
Cefalosporinas (1era y 2da generación)	80(14,9)
Penicilinas	54(10,0)
Cefalosporinas+ otro AB	52(9,7)
Fluoroquinolonas	45(8,3)
Carbapenémicos	44(8,2)
Aminoglucósidos	24(4,4)
Glucopéptidos	21(3,9)
Colistina	16(3,0)
Sulfametoxazol/trimetropin	14(2,6)
Otras familias o combinaciones	31(5,8)
<b>Total</b>	<b>538</b>

Fuente: Historias clínicas

El tratamiento fue guiado por el microorganismo aislado en el 62,5 % de los casos ( $p=0,00$ ), siendo significativo el uso apropiado de los antibióticos, según esta categoría (tabla 18).

Asimismo, mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) a favor de todas las variables que se exploraron según clasificación de Bozcurt dentro de la categoría de uso apropiado de antibióticos, tanto las farmacológicas como las microbiológicas.

Teniendo en cuenta la definición de “tratamiento adecuado” (ver M&M variables) se obtuvo que el 53,3 % de las infecciones (aislamientos) fueron correctamente tratadas.

**Tabla 18. Evaluación del uso de los antibióticos en infecciones bacterianas de pacientes VIH hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

<b>Criterios evaluados (N=538)</b>	<b>Valoración</b>	<b>N (%)</b>	<b>Valor p (CI 95%)*</b>
Tratamiento guiado por el tipo de microorganismo	Apropiado	336 (62,5)	p=0,00 (18,9-30,9)
	Inapropiado	202 (37,5)	
Dosis e intervalo	Apropiada	506 (94,1)	p=0,00 (85,1-91,1)
	Inapropiada	32 (5,9)	
Tiempo de tratamiento apropiado	Apropiado	469 (87,2)	p=0,00 (70,2-78,5)
	Inapropiado	69 (12,8)	
Inclusión del agente causal de la infección	Apropiado	505 (93,9)	p=0,00 (84,7-90,8)
	Inapropiado	33 (6,1)	
Espectro y/o combinación apropiado	Apropiado	358 (66,5)	p=0,00 (27,3-38,9)
	Inapropiado	180 (33,5)	
Adherencia a protocolos	Apropiado	359 (66,7)	p=0,00 (27,6-39,3)
	Inapropiado	179 (33,3)	

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

\*Prueba exacta de Fisher (IC95% diferencia de proporciones)

Acorde a los resultados que se muestran en la tabla 19, los pacientes que recibieron un tratamiento inadecuado tuvieron un riesgo de morir de 1,6 veces mayor que los que recibieron tratamiento adecuado, (nótese que el intervalo de confianza está cerca del uno).

Este resultado se obtuvo teniendo en cuenta la definición operacional de la variable “tratamiento” como se describió en Material y Métodos. Con esta definición, la regresión logística utilizando “tratamiento” como variable independiente discrimina entre fallecidos y vivos de forma medianamente aceptable (el área bajo la curva ROC fue de 0,6 IC95 % (0,52-0,73), con una p=0,012. Nótese que cuando se tiene en cuenta como denominador los pacientes y no los aislamientos, el 48,8 % de los

primeros recibieron un tratamiento adecuado a diferencia del 53,3 % de los segundos que se muestra en texto explicativo de la Tabla 18.

**Tabla 19. Riesgo de morir asociado a tratamiento antibiótico inadecuado en pacientes VIH con infección bacteriana hospitalizados en el CH-IPK, 2014-2017**

Tratamiento (N=391)	Estado al egreso n (%)		Total (%)	OR (IC95%)
	Fallecido	Vivo		
Inadecuado	48 (62,3)	152 (48,4)	200 (51,2)	1,6 (1,04-2,4)
Adecuado	29 (37,7)	162 (51,6)	191 (48,8)	
Total	77 (100,0)	314 (100,0)	391 (100,0)	

Fuente: Historias clínicas

No se observaron diferencias significativas entre los fallecidos con tratamientos adecuados e inadecuados para IB individuales causadas por GBRC ( tabla 20).

**Tabla 20. Riesgo de morir asociado a tratamiento antibiótico inadecuado y germen causal de la infección bacteriana en pacientes VIH hospitalizados en CH-IPK 2014-2017.**

Germen	Tratamiento	Estado al egreso n (%)		Total (%)	OR (IC95%)
		Fallecido	Vivo		
<i>Pseudomona</i>	Inadecuado	7 (70,0)	13 (35,1)	20 (42,6)	1,6 (0,6-3,8)
	Adecuado	3 (30,0)	24 (64,9)	27 (57,4)	
	Total	10 (100,0)	37 (100,0)	47 (100,0)	
<i>Klebsiella</i>	Inadecuado	13 (68,4)	36 (59,0)	49 (61,2)	1,4 (0,6-3,2)
	Adecuado	6 (31,6)	25 (41,0)	31 (38,8)	
	Total	19 (100,0)	61 (100,0)	80 (100,0)	
<i>E. coli</i>	Inadecuado	5 (41,7)	30 (50,0)	35 (48,6)	0,8 (0,3-2,2)
	Adecuado	7 (58,3)	30 (50,0)	37 (51,4)	
	Total	12 (100,0)	60 (100,0)	72 (100,0)	
<i>Acitenobacter</i>	Inadecuado	2 (40,0)	6 (24,0)	8 (26,7)	1,8 (0,4-9,0)
	Adecuado	3 (60,0)	19 (76,0)	22 (73,3)	
	Total	5 (100,0)	25 (100,0)	30 (100,0)	

Fuentes: Historias clínicas y registros electrónicos de microbiología

#### **IV. DISCUSIÓN**



## **IV. DISCUSIÓN**

En el Centro Hospitalario del IPK entre 2014 y 2017, las infecciones bacterianas representaron una carga elevada de morbilidad en PVV asociadas fundamentalmente a la atención sanitaria. La detección de patógenos gramnegativos multidrogorresistentes causantes de la infección y el uso inadecuado de antibióticos incrementó significativamente la severidad del cuadro clínico y el riesgo de morir.

Las limitaciones para la interpretación de los resultados conciernen al propio diseño del estudio donde no es posible establecer categóricamente relaciones de causalidad. Sin embargo, la inclusión del universo de pacientes atendidos, la intervención del investigador en las decisiones terapéuticas de los enfermos y la disponibilidad del dato primario en las historias clínicas, constituyen fortalezas de la tesis para arribar a conclusiones.

Las características sociodemográficas de la casuística incluida no difieren de lo reportado en la epidemia cubana de VIH (hombres blancos, mayores de 30 años).

La mayor proporción de casos VIH/sida en personas de más de 30 años obtenida en la investigación está acorde con la tendencia creciente de diagnóstico de la enfermedad a nivel mundial. La detección tardía asociada a la baja percepción del riesgo por un lado y el aumento de la supervivencia por el uso de TARV, elevan cada vez más el número de casos en grupos etarios de mayor edad. La evidencia

que soporta la afirmación anterior, se constata en una revisión sistemática y meta-análisis referente a PVV (Bhatta y cols., 2020). Contrariamente, otra revisión sistemática demostró la ocurrencia de la infección por VIH en edades más tempranas; lo cual resulta coherente considerando la elevada prevalencia de transmisión maternoinfantil en la región de África subsahariana (Oladimeji KE y cols., 2020).

Relativo al sexo, se reconoce de manera universal el predominio de la infección en el género masculino en especial en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH); resultados compartidos en la literatura por varios autores en diferentes contextos (Jacques-Aviñó, 2019; Wang y col., 2020; Declercq y col., 2015). Sin embargo, la OMS y el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (CEDC) reportan en los últimos años un incremento de casos en parejas heterosexuales y en consumidores de drogas inyectables en Europa oriental (OMS, 2018).

En la era post-TARV, la sepsis bacteriana ha evolucionado como una de las principales causas de mortalidad en pacientes con VIH. Lo anterior se explica por dos razones: 1) El compromiso de la actividad inmune en la infección por el virus aumenta la susceptibilidad de los pacientes a infecciones invasivas, y 2) La exacerbación de la respuesta del huésped desregulada a la sepsis (Huson y col., 2015).

Entre los factores más frecuentemente relacionados con las infecciones bacterianas en PVV se identifican el tiempo de evolución prolongado de la enfermedad, las

cargas virales elevadas y la inmunodepresión severa ( $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ ); hallazgos también de este estudio.

El incremento en la supervivencia de PVV por encima de los diez años conlleva una activación sostenida y agotamiento del sistema inmunológico. La replicación mantenida del VIH produce un estado de inmunosupresión independientemente del recuento de linfocitos TCD4. Los mecanismos patogénicos del VIH y la sepsis se superponen, originando predisposición a las infecciones bacterianas (Huson y col., 2015; Carvajal y col., 2019; Reitz y Gallo, 2019; Hart y col., 2018).

Por otro lado, un número significativo de publicaciones describen el impacto de los linfocitos TCD4 y la CV sostenida en el origen y evolución de los procesos bacterianos en esta población (Carvajal y cols., 2019; Cingöz y Goff, 2019; Salwe y col., 2019; Khademi y col., 2018; Collin y col., 2016 ).

La revisión de Lundgren y col (2015) encierra dos grandes ensayos aleatorizados de PVV (TEMPRANO y START) en Europa y EE.UU; en ella se documentan los beneficios clínicos en adultos VIH positivos con el inicio temprano del TARV; señalando el aumento de los linfocitos TCD4 por encima de  $500 \text{ cel/mm}^3$  como un factor protector. Adicionalmente, otro ensayo en PVV realizado en Varsovia de 2007-2016, indica un riesgo reducido de eventos infecciosos bacterianos en el grupo que inició de forma inmediata el TARV (Skrzat-Klapaczyńska y col., 2019), lo que estuvo relacionado directamente con un mayor recuento de células CD4 y la supresión de la CV.

Por otro lado, Asensi-Diez y col (2019) interpretan los bajos niveles de CD4 en PVV como indicador cardinal del estado inmune causante de las admisiones hospitalarias y de la mortalidad.

A juicio de esta investigadora, la inmunodepresión juega un papel primordial en el origen de las complicaciones de pacientes con VIH/sida; las alteraciones de funciones defensivas esenciales en la protección contra infecciones bacterianas como las barreras epiteliales, la fagocitosis de macrófagos y disfunción de los neutrófilos, explican la prevalencia alta y predisposición de las PVV a las IBS.

La autora también, reflexiona acerca de la validez de los resultados del presente trabajo para la población cubana con VIH, al considerar la similitud de las características sociodemográficas de las PVV estudiadas con las descritas para la epidemia en Cuba; además, de tener en cuenta la ejecución de la investigación en el CH-IPK (centro referente de la enfermedad VIH/sida y de subordinación nacional). En la exploración de las características de las infecciones bacterianas en PVV, la literatura médica señala a las enfermedades oportunistas y las IBS como las entidades más frecuentes causantes de morbilidad y admisiones hospitalarias (González-Villarreal y col., 2018). Las neumonías representan las infecciones más prevalentes seguidas por las ITS (Franceschini, 2020; Huson y col., 2014); resultados también obtenidos en este trabajo.

La revisión sistemática y meta-análisis conducida por Ford y col (2015) ratifica el predominio de las enfermedades asociadas a VIH/sida (46 %) y las IBS (31 %) entre PVV hospitalizados, especialmente en países de medianos y mayores recursos.

Por su parte, Huson y col (2015) indican que a pesar de la mejora en el estado inmunológico de PVV con TARGA, las infecciones adquiridas en la comunidad, en particular las neumonías, son más comunes en estos que en personas VIH negativas. Evidencia repetida en la investigación de Azoulay, Castro y Barbier (2020) donde se señala un riesgo de neumonía de seis a ocho veces mayor entre PVV en comparación con los no VIH.

Diferentes autores exponen las complicaciones pulmonares como los eventos más frecuentes durante la infección por VIH (Head y col., 2019; Shenoy y col., 2019; Brown y Lipman, 2014). La invasión pulmonar por el virus conduce a una inflamación y activación local continua con disfunción endotelial, alteración de la coagulación y la destrucción de las células. La activación persistente de la inmunidad a nivel sistémico y el daño viral intrínseco al pulmón pueden conducir al deterioro inmunológico y, como consecuencia, a la alteración de la función pulmonar (Cribbs y col., 2020).

En cuanto a los patógenos causantes de las IBS en PVV, las publicaciones revisadas refieren la influencia de diferentes factores. Entre los que se destacan la inmunodepresión propia de la infección por VIH y los factores epidemiológicos, especialmente el área geográfica; como consecuencia se observan resultados divergentes.

Varios autores indican a las enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) como los principales patógenos en las IBS, fundamentalmente en NEU e ITS, lo que coincide con este trabajo (Adhanom y col., 2019; García y col., 2013; Castillo y col., 2014; Carguacundo, 2017).

Sin embargo, otros estudios reflejan patógenos causantes diferentes a los identificados en esta tesis; como la revisión sistemática referente a la enfermedad invasiva por salmonella no tifoidea (1990-2017) que revela este microorganismo causal (*Salmonellas no tythi*) como responsable de una alta carga de morbilidad en personas con infección por VIH (GBD 2017 *Non-Typhoidal Salmonella* Invasive Disease Collaborators; 2019). Por otro lado, en la revisión de Brown y Lipman (2014) señalan mayor susceptibilidad de las PVV a la enfermedad neumocócica e informan tasas superiores de portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre individuos infectados con el VIH. Mientras en Atlanta un estudio cohorte 2008-2018 evidenció un aumento significativo entre 2017-2018 de la incidencia de infección invasiva por *Haemophilus influenzae* en PVV (Collin y col., 2019).

Otros elementos a considerar por su trascendencia son las enfermedades oportunistas. Investigaciones publicadas recientemente indican el papel de estos eventos en las infecciones bacterianas de PVV, enfatizando en las neumonías, criptococosis y neurotoxoplasmosis como las prevalentes; siendo similares los resultados del presente estudio (Boyd y col., 2020; Weldegebreal y col., 2018).

La autora señala que las enfermedades oportunistas usualmente requieren de dispositivos médicos y precisan de estadías prolongadas para su curación; eventos que predisponen el desarrollo de infecciones bacterianas, uso de antimicrobianos y, sin duda, aumentan la carga hospitalaria.

De manera importante, dentro de las IBS y formando parte de su plataforma se encuentran las IAAS y los factores de riesgos relacionados (CVC, CVC-HD, CV, CP, TET). Estos elementos constituyen en la actualidad una carga pesada en términos

de morbilidad y mortalidad en individuos VIH positivos (Tacconelli E y col., 2018); problemática constatada en esta investigación.

Autores como Carguacundo (2017) sostienen la existencia de un mayor riesgo de IAAS en los pacientes inmunocomprometidos (VIH/sida) con acentuado predominio de infecciones del tracto respiratorio inferior, ITS e ITU.

Asimismo, Sánchez-Pardo y col (2020) en un estudio cohorte de hospitales colombianos (2014-2016) señalan las ITS como eventos frecuentes durante la hospitalización y destacan el predominio de aislados de Enterobacteriaceae con amplios perfiles de resistencia. Además, identifican la condición de VIH dentro de los factores predisponentes más frecuentes de las IAAS.

El estudio de cohorte de Castro-Lima (2019) en Sao Paulo- Brasil (2013-2017) manifiesta elevada prevalencia de IAAS (NEU e ITS) por bacterias MDR en PVV; resaltando los gérmenes grampositivos como causa más frecuente de ITSCVC y las bacterias gramnegativas de las NAV.

Otro estudio cohorte realizado en Italia en pacientes VIH con ITS hospitalizados del 2004-2017 demuestra predominio de IAAS. Las enterobacterias resultaron los microorganismos prevalentes (29,8%) seguidos de estafilococo coagulasa negativos (21,4%) y *S. aureus* (12,7%) (Franceschini y col., 2020).

También el ensayo conducido en Sudáfrica por Avila-Danguillecourt y col (2018) detectó predominio de bacteriemias por *S. aureus* asociadas al CVC-HD de PVV. Igualmente, se reveló en este estudio.

Por otro lado, Rossetti y col (2019) observaron una tasa de colonización por *S. aureus* en PVV significativamente mayor en comparación con los controles VIH

negativos. Además, detectaron diferencias en la flora bacteriana nasofaríngea entre sujetos VIH positivos y negativos lo que favorece el desarrollo de infecciones estafilocócicas en PVV. Lo descrito anteriormente pudiera explicar la susceptibilidad de las PVV envueltas en este trabajo a la infección por *S. aureus*.

Asimismo, múltiples publicaciones corroboran la alta incidencia de IAAS (ITS, NEU e ITU) en PVV y advierten el impacto negativo de la inmunodepresión; al mismo tiempo, reconocen el uso de dispositivos médicos, las estadías hospitalarias prolongadas y el uso de antibióticos previos entre los principales factores de riesgo (Huerta-Gutiérrez y col., 2019; Saleem y col., 2019; Bonell y col., 2019; Mitchell y col., 2018; Tchakoute y col., 2017; Taramasso, Tatarelli y Di Biagio, 2016; Allegranzi y col., 2011).

Adicionalmente se describe un riesgo elevado de muerte en PVV con IAAS (NAV o ITS) (Verdugo y col, 2015; Stammler y col., 2014). Hallazgo encontrado de igual manera en la presente investigación.

Resulta criterio sentado de la autora que la información publicada sobre IAAS en PVV es escasa con relación a los estudios llevados en la población general, no obstante, en ambos grupos poblacionales se reconocen las IAAS como un serio problema de salud y se registran como factores de riesgo significativos, el uso de dispositivos y las estancias hospitalarias prolongadas. Del mismo modo, manifiesta la alta exposición de los pacientes con VIH a estas infecciones debido a la necesidad de procedimientos invasivos ineludibles para el cumplimiento de sus terapias; por lo que se precisa extremar las buenas prácticas clínicas para conseguir la supervivencia de los enfermos.



El escenario de las infecciones bacterianas (IBS e IAAS) se agrava con la presencia de microorganismos MDR responsables de una elevada morbilidad y mortalidad hospitalaria (Devi y col., 2020, Akinpelu y col., 2020). En las dos últimas décadas se reporta un incremento en la prevalencia de infecciones por bacterias MDR a nivel mundial (Balkhy y col., 2020; Diekema y col., 2019; Rojas y col., 2019; Lev y col., 2018). Esta investigación muestra concordancia con la tendencia universal a la MDR.

El estudio de Liu y col (2017) revela resistencia de la familia Enterobacteriaceae a los antibióticos:  $\beta$ -lactámicos (excepto los carbapenems), fluoroquinolonas y aminoglucósidos (gentamicina y amikacina) simultáneamente y elevada susceptibilidad a la colistina. Al mismo tiempo, indican tasas superiores de cepas de *E. coli* (66,7 %) y *K. pneumoniae* (44,1 %) productoras de BLEE; además, se aprecia un aumento progresivo de la resistencia de la *K. pneumoniae* a los carbapenems. Este trabajo muestra correspondencia con lo antes expuesto, excepto con el aumento significativo de resistencia a los carbapenems por las enterobacterias.

Igualmente, reveló concordancia con la investigación de Zhang y col (2019), la que demuestra una actividad antibacteriana (carbapenémicos, tigeciclina y amikacina) deseable contra enterobacterias y un aumento de la resistencia de la *K. pneumoniae* y *A. baumannii* a carbapenems. Las tasas de BLEE para *K. pneumoniae* (22,4 %) fueron semejantes, mientras las de *E coli* (55,6 %) resultaron superiores a las presentadas en este trabajo.

Hallazgos también percibidos en esta investigación coinciden con el estudio de Liu y col (2019), donde se demuestra que las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de neumonía eran productoras de BLEE con resistencia a  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas, y sensibilidad a carbapenems, amicacina y piperacilina-tazobactam. Las cepas *K. pneumoniae* muestran poca susceptibilidad a este último (piperacilina-tazobactam).

Nasser y cols (2020) en una revisión sistemática y meta-análisis detectaron MDR en los aislamientos de enterobacterias y BGNNF, con valores elevados de resistencia de *E. coli* a cefuroxima (85,1 %), ceftacidima (63,8%), cefepima (66,3%) y piperacilina-tazobactam (40,1 %); hallazgos equivalentes fueron encontrados en este estudio; en el caso de *E.coli*, los países árabes manifiestan alto nivel de resistencia a carbapenems (meropenem) y aminoglucósidos (amicacina), resultados no concordantes con este trabajo.

Los EE.UU. y el Reino Unido reportan a través del programa de vigilancia global SENTRY (Fuhrmeister y Jones, 2019), baja resistencia de *E. coli* a cefalosporinas y combinaciones con IBL (cefuroxima, ceftacidima, cefepima, amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam); igualmente, indican un perfil de resistencia de la *K. pneumoniae* a las cefalosporinas en un rango de 12 a 31 %, mientras que para aminoglucósidos resulta del dos al ocho por ciento. Por otro lado, revelan buena susceptibilidad de las enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*) a los carbapenems; en contraste este trabajo evidencia mayor resistencia a los betaláctamicos y aminoglucósidos.

Los resultados presentados en este estudio son concordantes con los encontrados en los países árabes con relación a la *P. aeruginosa*. Estos reflejan valores elevados de resistencia a cefalosporinas (ceftacidima y cefepima) y combinaciones con inhibidores de betalactamasasa (IBL); Sin embargo, países desarrollados como EE.UU. (8 %) y Reino Unido (20 %) (Fuhrmeister AS y Jones RN, 2019) reportan cifras inferiores.

Esta investigación exhibe hallazgos análogos con la revisión sistemática y meta-análisis de Ayobami y col (2019) que muestra un perfil de susceptibilidad de *A. baumannii* con alta sensibilidad a amicacina y pobre susceptibilidad a quinolonas y meropenem; además, elevada resistencia a cefalosporinas incluyendo combinaciones con IBL y STX/TMP. También se demostró predominio de MDR en las IAAS.

En el caso específico de los *S. aureus*, múltiples publicaciones incluidas en la revisión sistemática y meta-análisis de Sabbagh y col (2019) revelan una prevalencia elevada de SARM en PVV, con cifras superiores en países del sudeste asiático (16%) y en la región de las Américas (10%), lo que coincide con lo detectado en el presente informe.

Arias y col (2018) en un estudio multicéntrico que incluyó hospitales de 9 países de América Latina reportaron tasas elevadas de ITS por SARM. Además, detectan la aparición de nuevos linajes genéticos de SARM con el surgimiento y diseminación de la variante latinoamericana USA300 asociada a la comunidad (USA300-LV).

Resultados ratificados en diferentes revisiones científicas (Stammiller y col., 2014; Gladstone y col., 2017; Hsu y col., 2020).

La autora esclarece que la resistencia detectada de *S. aureus* a vancomicina en la presente tesis no fue confirmada por estudios moleculares, por lo que no se puede afirmar categóricamente la afectación de la susceptibilidad mostrada.

En esta investigación se consideró trascendental el comportamiento de los patógenos frente al sulfametoxazol-trimetoprim (SMX/TMP). Este antimicrobiano se usa generalmente para la profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes VIH. La exposición prolongada al fármaco favorece el desarrollo de resistencia múltiple antibiótica que incluye a SMX/TMP, penicilinas, betalactámicos y quinolonas (Tessema, 2020; Adhanom y col., 2019; Marbou y col., 2017); perfil de resistencia observado igualmente en el presente trabajo.

El estudio conducido por Ramesh-Kumar y col (2017) en la India, muestra escasa susceptibilidad de enterobacterias, BGNNF y *S. aureus* al SMX/TMP. Además, indica diseminación de genes de resistencia a TMP-SMX e integrones de clase 1 y clase 2 junto con la producción de  $\beta$ -lactamasa entre bacterias gramnegativas en pacientes con VIH. Sin dudas, los patógenos y perfiles de resistencia de la actual investigación son similares a lo reportado internacionalmente.

En correlación con lo expuesto, el ensayo de Seid y col (2020) exhibe mayor prevalencia de colonización por neumococos en la nasofaringe de PVV con profilaxis con SMX/TMP. Al mismo tiempo, refieren selección de resistencia al SMX/TMP y resistencia a múltiples fármacos en la infección por neumococos.

La postulante enfatiza que las particularidades de los pacientes VIH dependientes tanto de la disfunción inmunológica como del uso de terapias profilácticas incitan a mantener una alerta en la vigilancia de las IBS, debido a la complejidad en el manejo de estos enfermos.

De manera general, los científicos identifican dentro de los mecanismos de resistencia más frecuentes: la producción de betalactamasas (BLEE y carbapenemasas), la activación de las bombas de eflujo, cambios en la estructura de las proteínas de las porinas y la producción de biofilmes (Graña-Miraglia y col., 2020; Chatterjee y col., 2018; Masi y col., 2017; Quiñones, 2017; Martinez y col., 2019). Uno de los eventos de mayor consecuencia en la MDR lo constituye la propagación actual de la carbapenemasa a través de plásmidos, secuencias de inserción (IS) y a transposones que llevan a su vez genes que confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, IBL, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (Adeleye, 2020; Diekema, 2019; Ghazalibina y col., 2019; Rada y col., 2019; Zhang y col., 2018; Svetoch y Fursova NK, 2018; Henríquez, 2018; Lev y col., 2018).

Reportes de países latinoamericanos demuestran carbapenemasas en especies bacterianas como *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp y *Pseudomonas* spp además, confirman su capacidad de diseminación entre aislamientos de la misma y diferentes especies (Hazen y cols., 2019).

En este estudio no se puede certificar la presencia de carbapenemasas a pesar de los perfiles de susceptibilidad obtenidos en los diferentes aislamientos debido a las

limitaciones del método diagnóstico (Giarldelo y cols., 2018; Torrecillas M y cols., 2020); sin embargo, resulta necesario recapacitar acerca de la posibilidad de circulación de cepas de enterobacterias (*K. pneumoniae*) y BGN-NF (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*) productoras de carbapenemasas en PVV con infecciones bacterianas causadas por estos patógenos, al considerar la evidencia de multirresistencia y la situación epidemiológica a nivel nacional e internacional.

Dos trabajos de tesis realizados por Valdés-González, 2018 y Portal-Rodríguez, 2018, en el laboratorio de microbiología del CH del IPK, detectan por métodos fenotípicos aprobados por el CLSI, una prevalencia elevada de enzimas de tipo BLEE y circulación de carbapenemasas en cepas de *K. pneumoniae* y *E coli* a partir de muestras de pacientes VIH ingresados en el CH del IPK. Las conclusiones de estas investigaciones corroboran la presencia de MDR en las infecciones bacterianas de PVV .

La revisión sistemática y meta-análisis de Olaru y col (2021) muestra un riesgo mayor de RAM en PVV debido a la predisposición de esta población a patógenos bacterianos y múltiples clases de fármacos. Además, indica falta de capacidad de los laboratorios para la identificación de resistencia antimicrobiana así como acceso limitado a opciones terapéuticas en los países con la mayor prevalencia de VIH.

En razonamiento propio de esta investigadora, la alta prevalencia de IAAS por microorganismos MDR en IBS de los pacientes VIH estudiados, responde al fenómeno identificado por el sistema de vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en la población general, con la agravante de una mayor

predisposición en pacientes con sistemas inmunes quebradizos, por ende, mayor riesgo de morir.

El uso de antibióticos es otro de los elementos cardinales dentro de las infecciones bacterianas; diferentes estudios reportan una prevalencia alta de uso inapropiado de estos fármacos, lo que repercute en el desarrollo de MDR, aumento de la morbilidad, mortalidad y costos de salud por enfermedad infecciosa.

Países desarrollados estiman que casi un tercio de las prescripciones de antibióticos suelen ser inapropiadas, cifras similares se registraron en este trabajo; sin embargo, en los países de bajos y medianos ingresos, la información sobre uso y consumo de antimicrobianos es escasa (Chiotos K, 2019).

Saleem y col (2020) en una revisión sistemática basada en encuestas puntuales de prevalencia del uso de antimicrobianos (2000–2019) en países de ingresos altos y medianos altos señalan un dominio del uso de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas en todas las regiones del mundo; lo que igualmente se constata en esta investigación.

Resultados consistentes se reportan en el estudio multicéntrico de Versporten y col (2018) realizado en hospitales de 53 países, incluidos ocho países de ingresos medianos bajos y 17 países de ingresos medianos altos. Los tres principales antibióticos prescritos en todo el mundo fueron: las penicilinas con IBL, las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas.

El estudio de prevalencia puntual conducido por la Autoridad Reguladora Cubana CECMED en el 2019 mostró una cifra elevada de prescripciones inapropiadas (no se ajustan a protocolos, guías internacionales o pautas de tratamiento de referencia). Resultados afines revelan Mederos y col (2019) en otra publicación relativa al uso de antibióticos en PVV, estos declaran como principales indicaciones inapropiadas: no ajustarse a los protocolos hospitalarios y el uso de los antibióticos con espectro innecesariamente amplio; los resultados de esta investigación son equivalentes con lo antes reportado.

A diferencia de lo observado en el estudio, otro trabajo en el contexto cubano demostró incremento del uso de antimicrobianos en 7,28 DDD/100 camas/día en los años 2013 y 2015, destacando un aumento del uso de antibióticos (meropenem, cefepima y linezolida) restringidos de costo alto (Castillo-Meriño y cols., 2019).

La investigación guiada por Rosa y col (2014) en enfermos neutropénicos febriles de Brasil (2009-2011), muestra asociación entre la adherencia a los protocolos de actuación (que implican un uso racional de antibióticos) y menores tasas de mortalidad. Estos resultados se fortalecen en una revisión sistemática y meta-análisis que constata una menor mortalidad en pacientes con apropiada terapia antibiótica inicial que en aquellos sin una apropiada terapia antibiótica inicial; lo que confirma la idoneidad del tratamiento como un factor contribuyente en la mortalidad (Kohler, 2017); el presente trabajo concuerda con estos estudios.

También la revisión sistemática y meta-análisis relativa a infecciones por *Pseudomonas* en adultos hospitalizados en países (Brasil, Colombia y Cuba) de



América Latina destaca la asociación de la apropiada terapia antibiótica inicial con una menor mortalidad. Además, asevera que el uso previo de antibióticos predice significativamente la adquisición de infecciones resistentes por *P. aeruginosa* (Ponce y col., 2020).

Diferentes errores en las prescripciones han sido publicados en la literatura médica, por ejemplo: un estudio que evaluó el uso de antibiótico en Monterrey, indicó una prevalencia alta del uso inadecuado de estos fármacos en la profilaxis quirúrgica. Los errores reportados fueron: esquemas inadecuados (82.8 %), dosis inadecuada (77.7 %), duración inadecuada (86 %) y en el 17.4 % se usaron antibióticos restringidos (Palacios y cols., 2017).

La evidencia muestra que la prescripción de antibióticos está influenciada por factores psicosociales, incluida la falta de responsabilidad, las expectativas percibidas del paciente, la carga de trabajo del médico y el hábito (Sulis y col., 2020; Schuts y col., 2016, Rodríguez-Baño y col., 2012).

El uso innecesario de antibióticos y el rápido crecimiento concomitante de la resistencia a estos fármacos, es una amenaza reconocida para la salud, el desarrollo y la sostenibilidad mundiales. Si bien la causa RAM está ligada al volumen total de uso de antibióticos, sin dudas, un factor contribuyente importante lo constituye el uso irracional de antibióticos, influenciado a la vez por múltiples factores interrelacionados (Chokshi y col., 2019; Giono y col., 2020).

Los Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) pueden proporcionar medidas cuantificables para evaluar y comparar la cantidad y la calidad de la

prescripción de antibióticos y la resistencia en pacientes hospitalizados además, la implantación de estas estrategias consiguen reducir la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad (Schuts y col., 2016; Rupali y col., 2019).

De manera general, estos programas ayudan a mejorar la calidad de la prescripción de antimicrobianos a través de cambios en la educación y la práctica, particularmente en países de ingresos bajos y medianos con herramientas limitadas para el monitoreo del uso de dichos fármacos tanto en la comunidad como en los hospitales (Ababneh y col., 2021).

Junto a otras maniobras, la reducción del uso inapropiado de antimicrobianos se postula como una de las bases para minimizar la selección y expansión de cepas multirresistentes. No obstante, la experiencia descrita sobre el efecto de estos programas en el curso clínico de los distintos tipos de pacientes (con neoplasias, inmunodeprimidos, ancianos, población pediátrica, críticos, etc.) aún es limitada.

A juicio de la autora la presente investigación manifiesta deficiencias sustanciales en el uso de antibióticos, que indican la necesidad del establecimiento de PROA para la mejora en el manejo de las infecciones bacterianas en PVV, especialmente las causadas por microorganismos MDR.

### **Consideraciones generales**

Las enfermedades infecciosas constituyen en la actualidad un serio problema de salud pública. La emergencia de infecciones por microorganismos MDR empeora la situación preexistente dejando poco espacio a las novedosas terapéuticas.

La condición de VIH favorece la ocurrencia de otras infecciones en especial neumonías, ITS e ITU. El conteo bajo de linfocitos TCD4 (menor de 200cel/mm<sup>3</sup>) y la carga viral elevada constituyen factores cardinales relacionados con el desarrollo de IBS. El TARV provocó un impacto en el control de las infecciones oportunistas, sin embargo, trajo aparejado un aumento de IBS.

El panorama de las PVV se complica con las IAAS, las cuales son más frecuentes en pacientes con factores predisponentes entre los que sobresalen la inmunodepresión, el uso de dispositivos médicos, el uso de antibióticos previos y las estancias hospitalarias prolongadas; elementos todos habituales en estos enfermos.

Al escenario anterior se adiciona el incremento y diseminación de microorganismos MDR, causante de infecciones severas. Estos patógenos producen resistencia a través de múltiples mecanismos entre los que se distinguen la producción enzimática (BLEE y carbapenemasas), alteraciones de permeabilidad y bombas de eflujo. La transmisión de resistencia es fundamentalmente por plásmidos, elementos que con frecuencia llevan genes que confieren resistencia a varias familias de antibióticos.

Entre los aislamientos microbiológicos más prevalentes causantes de estas infecciones se destacan las enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*), las BGN-NF (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*) y el *S. aureus*. La OMS ha desplegado estrategias destinadas a la vigilancia y control de las bacterias MDR así como al desarrollo e investigación de nuevos antibióticos eficaces en la curación de estas infecciones.

El uso inapropiado de antibióticos se expone entre las condicionantes más importantes relacionadas con el desarrollo de MDR. La prescripción inadecuada de estos fármacos es elevada tanto en países de altos-medianos como de bajos recursos. Cuba no escapa de este fenómeno indicando tanto cifras altas de RAM como mal empleo de antibióticos especialmente en medios hospitalarios.

El presente trabajo constituye el primer estudio de infecciones bacterianas en PVV en Cuba con un enfoque integrador, que incluye elementos clínico-epidemiológicos y microbiológicos (perfil de resistencia), además evalúa el uso de antibióticos. Los hallazgos encontrados, sin dudas, ofrecen una base científica para la elaboración de futuros protocolos de actuación de las infecciones bacterianas en PVV, además promueve los PROA en el CH del IPK, para la evaluación y adiestramiento del personal de salud en el uso adecuado de antimicrobianos en pacientes con VIH.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- El patrón sociodemográfico de los pacientes VIH con infecciones bacterianas no asociadas a sida no difiere de lo reportado para la epidemia cubana; donde la inmunodepresión severa y replicación virológica sostenida resultan determinantes.
- Las infecciones asociadas a la atención sanitaria principalmente neumonías causadas por enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores en pacientes VIH, están relacionadas con procedimientos invasivos y mayor mortalidad; resulta necesario el fortalecimiento del sistema de vigilancia que permita su máxima reducción.
- La prevalencia alta de multidrogorresistencia en enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, debe ser considerada como un componente esencial en el diseño de estrategias sanitarias para el manejo de pacientes VIH con infección bacteriana.
- El uso inadecuado de antibióticos es un factor que contribuye con el riesgo de morir; se requiere de una vigilancia microbiológica activa que permita un tratamiento empírico correcto para el control de la infección y reducir la selección de cepas resistentes y los efectos negativos sobre la mortalidad.

## **RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

Para los profesionales e investigadores

- Diseñar estudios clínicos de vigilancia del comportamiento de las infecciones causadas por bacterias multidrogorresistentes además, que incluyan la evaluación de las conductas terapéuticas.

Para los decisores:

- Poner a disposición del MINSAP y del Laboratorio Nacional Referencia de vigilancia de la resistencia microbiana, los resultados del presente estudio para el perfeccionamiento de los protocolos terapéuticos actuales.
- Promover el establecimiento de Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) en el CH del IPK, con el objetivo de disminuir la circulación de bacterias multidrogorresistentes.



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ababneh, M. A., Nasser, S. A., & Rababa'h, A. M. (2021). A systematic review of Antimicrobial Stewardship Program implementation in Middle Eastern countries. *International journal of infectious diseases*, 105, 746–752. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.035>
- Abdo. A., Castellanos, R., González, J.C., Vázquez, Y., Somoza, M.E., Casas, J. (2013). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. *Invest Medicoquir*, 5(1), 4-24.
- Adhanom, G., Gebreegziabiher, D., Weldu, Y., Gebreyesus Wasihun, A., Araya, T., Legese, H., Lopes, B. S., & Saravanan, M. (2019). Species, Risk Factors, and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Bacterial Isolates from HIV-Infected Patients Suspected to Have Pneumonia in Mekelle Zone, Tigray, Northern Ethiopia. *BioMed research international*. 8768439. <https://doi.org/10.1155/2019/8768439>
- Agodi, A., Barchitta, M., Maugeri, A., Sodano, L., Pasquarella, C., & GISIO Working Groups of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SIItI) (2015). Appropriate perioperative antibiotic prophylaxis: challenges, strategies, and quality indicators. *Epidemiologia e prevenzione*, 39 (4 Suppl 1), 27–32.

- Ahmed, I., Rabbi, M. B., & Sultana, S. (2019). Antibiotic resistance in Bangladesh: A systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID*, 80, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.017>
- Akinpelu, S., Ajayi, A., Smith, S. I., & Adeleye, A. I. (2020). Efflux pump activity, biofilm formation and antibiotic resistance profile of *Klebsiella* spp. isolated from clinical samples at Lagos University Teaching Hospital. *BMC*, 13(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05105-2>
- Anuario Estadístico de Salud de Cuba (2018). MINSAP  
[https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%  
Espa%  
2018-ed-2019-compressed.pdf](https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%c3%b3nico-Espa%c3%b1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf)
- Alemán-Campos, Y., Kourí-Cordellá, V., Pérez-Santos, L., Fonseca-Gómez, C., Pérez-Ávila, J., Ortega-González, L. M., Baños-Morales, Y., Álvarez-López, A., Correa-Sierra, C. B., Martínez-Montesinos, Y., Soto-Brito, Y., Limia-León, C. M., Caturla-Fernández, Y., Alvarez-Gainza, D., Pintos-Saavedra, Y., Añé-Kourí, A. L., & Joanes-Fiol, J. (2018). HIV-1 Antiretroviral Resistance in Cuba, 2009-2014. *MEDICC review*, 20(3), 15–21.
- Al emkere, G., Tenna, A., & Engidawork, E. (2019). Antibiotic use practice and predictors of hospital outcome among patients with systemic bacterial infection: Identifying targets for antibiotic and health care resource stewardship. *PloS one*, 4(2), e0212-261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212661>
- Alós, J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 33(10), 692-699. <https://www.elsevier.es/es->

revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-  
resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413

Allegranzi, B., Bagheri Nejad, S., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H.,  
Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated  
infection in developing countries: systematic review and meta-analysis.  
*Lancet*, 377(9761), 228–241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

Amin-Chowdhury, Z., Iyanger, N., Ramsay, M. E., & Ladhani, S. N. (2019).  
Outbreaks of severe pneumococcal disease in closed settings in the  
conjugate vaccines era, 2010-2018: A systematic review to inform national  
guidance in the UK. *The Journal of infection*, 79(6), 495–502.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.009>

Asensi-Diez, R., Fernández-Cuerva, C., Alcaraz Sánchez, J. J., & Muñoz-Castillo,  
I. (2019). Diagnóstico al alta y causas de mortalidad de pacientes VIH+  
ingresados en un hospital de tercer nivel [Hospital admission and mortality  
causes of HIV patients in a third level hospital]. *Revista española de  
quimioterapia*, 32(4), 317–326.

Attia, E. F., Pho, Y., Nhem, S., Sok, C., By, B., Phann, D., Nob, H., Thann, S., Yin,  
S., Noce, R., Kim, C., Letchford, J., Fassier, T., Chan, S., & West, T. E.  
(2019). Tuberculosis and other bacterial co-infection in Cambodia: a single  
center retrospective cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*, 19(1),  
60. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0828-4>

Avila-Danguillecourt, N., Moodley, A. A., & Makinga, P. (2018). Prevalence and

outcomes of central venous catheter-related bacteraemia in HIV-infected versus non-HIV-infected patients undergoing haemodialysis treatment for end-stage kidney disease. *Southern African journal of HIV medicine*, 19(1), 859. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.859>

Azoulay, É., de Castro, N., & Barbier, F. (2020). Critically Ill Patients with HIV: 40 Years Later. *Chest*, 157(2), 293–309.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.002>

Babu Rajendran, N., Mutters, N. T., Marasca, G., Conti, M., Sifakis, F., Vuong, C., Voss, A., Baño, J. R., Tacconelli, E., & COMBACTE-MAGNET-EPI-Net Consortium (2020). Mandatory surveillance and outbreaks reporting of the WHO priority pathogens for research & discovery of new antibiotics in European countries. *Clinical microbiology and infection*, 26(7), 943–946.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.020>

Bakhit, M., Del Mar, C., Scott, A. M., & Hoffmann, T. (2018). An analysis of reporting quality of prospective studies examining community antibiotic use and resistance. *Trials*, 19(1), 656. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3040-6>

Balkhy, H. H., El-Saed, A., Alshamrani, M. M., Alsaedi, A., Al Nasser, W., El Gammal, A., Aljohany, S. M., Almunif, S., Arabi, Y., Alqahtani, S., Bonnie, H. B., Alghoribi, M., Alothman, A., & Almohrij, S. A. (2020). Ten-year resistance trends in pathogens causing healthcare-associated infections; reflection of infection control interventions at a multi-hospital healthcare system in Saudi

- Arabia, 2007-2016. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 21.  
<https://doi.org/10.1186/s13756-020-0678-0>
- Band, V. I., Hufnagel, D. A., Jaggavarapu, S., Sherman, E. X., Wozniak, J. E.,  
 Satola, S. W., Farley, M. M., Jacob, J. T., Burd, E. M., & Weiss, D. S. (2019).  
 Antibiotic combinations that exploit heteroresistance to multiple drugs  
 effectively control infection. *Nature microbiology*, 4(10), 1627–1635.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0480-z>
- Bhatta, M., Nandi, S., Dutta, N., Dutta, S., & Saha, M. K. (2020). HIV Care Among  
 Elderly Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS research  
 and human retroviruses*, 36(6), 475–489.  
<https://doi.org/10.1089/AID.2019.0098>
- Barry, J., Brown, A., Ensor, V., Lakhani, U., Petts, D., Warren, C., & Winstanley, T.  
 (2003). Comparative evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System  
 (AES) in five UK hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51(5),  
 1191–1202. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg234>
- Benito, N., Moreno, A., Miro, J. M., & Torres, A. (2012). Pulmonary infections in  
 HIV – infected patients: an update in the 21<sup>st</sup> century. *The European  
 respiratory journal*, 39(3), 730–745.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.00200210>
- Bergman U. (2006). The history of the Drug Utilization Research Group in Europe.  
*Pharmacoepidemiology and drug safety*, 15(2), 95–98.  
<https://doi.org/10.1002/pds.1171>
- Bonell, A., Azarrafiy, R., Huong, V., Viet, T. L., Phu, V. D., Dat, V. Q., Wertheim,

- H., van Doorn, H. R., Lewycka, S., & Nadjm, B. (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clinical infectious diseases*, 68(3), 511–518. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy543>
- Boyd, A. T., Oboho, I., Paulin, H., Ali, H., Godfrey, C., Date, A., & Sean Cavanaugh, J. (2020). Addressing advanced HIV disease and mortality in global HIV programming. *AIDS research and therapy*, 17(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00296-x>
- Brown, J., & Lipman, M. (2014). Community-Acquired Pneumonia in HIV-Infected Individuals. *Current infectious disease reports*, 16(3), 397. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0397-x>
- Cantón, R. (2010). Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica [Interpretive reading of the antibiogram: a clinical necessity]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 28(6), 375–385. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.01.001>
- Carguacundo-Avelino, F.E. (2017). Infecciones asociadas a la atención de salud en pacientes VIH positivos. [Tesis de grado. Guayaquil. Ecuador]. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31964>
- Carvajal, Alzate, M., Roldán, Tabares, M.D., Herrera, Almanza, L., Hernández, Martínez, A., Álvarez, Hernández, LF., Martínez, Sánchez, L.M. (2019). Vius de inmunodeficiencia humana: hallazgos útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Enf Inf Microbiol*, 39 (2), 65-70. <https://www.medigraphic.com/cgi-in/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92164>

Castellanos-Cruz, M.C., Mejía-Albarrán, M.E., Jiménez-Tapia, Y., Pichardo-Villalón L., Franco-Hernández, M.I., Alcázar-López, V., De León-Ham ,A., Tapia-Madrigal, L., Hernández-Sánchez, J., López-Martínez, B., Parra-Ortega, I. (2017). Identificación y susceptibilidad bacteriana utilizando equipo automatizado Vitek 2 XL en el laboratorio del Hospital Infantil de México. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*, 64(1), 50-53. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72609>

Castillo-Marshall, A., García-Castellanos, T., Martínez-Motas, I., Salazar Rodríguez, D., Toledo-Romaní, M.E., Pérez-Ávila, J. (2014). Características microbiológicas y epidemiológicas de la infección del torrente sanguíneo en pacientes HIV/SIDA. *Rev Cub de Inv Biomédicas*, 33(4), 365-373. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002014000400004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000400004)

Castillo-Meriño, D., Alfonso-Orta, I., Lambert-Maresma, J.M. (2019). Consumo de antimicrobianos seleccionados en el Cardiocentro Pediátrico William Soler durante el periodo 2011-2015. *Rev Cubana Salud Pública*, 45(1), 39-45. <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1136>.

Castro-Lima, V., Borges, I. C., Joelsons, D., Sales, V., Guimaraes, T., Ho, Y. L., Costa, S. F., & Moura, M. (2019). Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality of patients who acquired healthcare associated-infection in critical care unit. *Medicine*, 98(23),15801. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015801>

Centers for Disease Control and Prevention. (2019, 15 de mayo). Antibiotic



Resistance Threats in the USA. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>

Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 7 de enero). *Bloodstream*

*infection event (central line - associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection).*

[http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABSCurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf)

Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 7 de enero). Urinary tract

infection (catheter-associated urinary tract infection [CAUTI] and non-catheter-associated urinary tract infection [UTI]) and other urinary system infection [USI]) events.

<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/7pscCAUTICurrent.pdf>.

Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 16 de enero). Pneumonia

ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia [PNEU]) event.

[website.ttp://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/6pscVAPcurrent.pdf).

Centers for Disease Control and Prevention. (2017, 9 de enero). Surgical site

infection (SSI) event.

<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf>.

Centers for Disease Control and prevention. (1993, 18 de diciembre). Classification

system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J.,

- Holmes, A. H., Johnson, A., & Robotham, J. V. (2018). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(12), 368 - 378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)
- Chelidze, K., Thomas, C., Chang, A. Y., & Freeman, E. E. (2019). HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *American journal of clinical dermatology*, 20(3), 423–442. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00422-0>
- Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., & Horng, H. (2019). Global Contributors to Antibiotic Resistance. *Journal of global infectious diseases*, 11(1), 36–42. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_110\\_18](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110_18)
- Cillóniz, C., García-Vidal, C., Moreno, A., Miro, J. M., & Torres, A. (2018). Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(7), 579–588. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1495560>
- Cillóniz, C., Torres, A., Manzardo, C., Gabarrús, A., Ambrosioni, J., Salazar, A., García, F., Ceccato, A., Mensa, J., de la Bella Casa, J. P., Moreno, A., & Miró, J. M. (2017). Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia in Virologically Suppressed HIV-Infected Adult Patients: A Matched Case-Control Study. *Chest*, 152(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.007>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2018). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th informational supplement. Wayne, PA: CLSI; 2018:M100–S24.
- Cingöz, O., & Goff, S. P. (2019). HIV-1 Is a Poor Inducer of Innate Immune

- Responses. *mBio*, 10(1), e02834-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02834-18>
- Coates, S. J., & Leslie, K. S. (2019). What's new in HIV dermatology? *F1000 Research*, 8, F1000 Faculty Rev-980. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16182.1>
- Collins, L. F., Havers, F. P., Tunali, A., Thomas, S., Clennon, J. A., Wiley, Z., Tobin-D'Angelo, M., Parrott, T., Read, T. D., Satola, S. W., Petit, R. A., 3rd, & Farley, M. M. (2019). Invasive Nontypeable *Haemophilus influenzae* Infection Among Adults with HIV in Metropolitan Atlanta, Georgia, 2008-2018. *JAMA*, 322(24), 2399–2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18800>
- Collin, A., Le Marec, F., Vandenhende, M. A., Lazaro, E., Duffau, P., Cazanave, C., Gérard, Y., Dabis, F., Bruyand, M., Bonnet, F. (2016). Incidence and Risk Factors for Severe Bacterial Infections in People Living with HIV. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2012. *PloS one*, 11(4), e0152970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152970>
- Corrales, F., López-Cánovas, L. (2016). Las Infecciones Nosocomiales en Cuba y su Control mediante las Técnicas Moleculares de Tipificación de Microorganismo. *Revi CENIC Ciencias Biológicas*, 47(1), 47-52 <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181244353004.pdf>
- Cribbs, S. K., Crothers, K., & Morris, A. (2020). Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation. *Physiological reviews*, 100(2), 603–632. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2018>
- Currier, J. S., & Havlir, D. V. (2019). CROI 2019: Complications and coinfections in HIV infection. *Topics in antiviral medicine*, 27(1), 34–40.

- Declercq, S., De Munter, P., Derdelinckx, I., Verhaegen, J., Peetermans, W. E., Vanderschueren, S., & Van Wijngaerden, E. (2015). Characteristics, causes, and outcome of 54 episodes of bloodstream infections in a cohort of HIV patients. *Infectious diseases*, 47(9), 611–617. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1033002>
- Diekema, D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2019). The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
- Devi, L. S., Broor, S., Rautela, R. S., Grover, S. S., Chakravarti, A., & Chattopadhyaya, D. (2020). Increasing Prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase, Carbapenemase, and NDM-1 in Patients from a Rural Community with Community Acquired Infections: A 3-Year Study. *International journal of applied & basic medical research*, 10(3), 156–163. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_360\\_19](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_360_19)
- Di Pasquale, M. F., Sotgiu, G., Gramegna, A., Radovanovic, D., Terraneo, S., Reyes, L. F., Rupp, J., González Del Castillo, J., Blasi, F., Aliberti, S., Restrepo, M. I., & GLIMP Investigators (2019). Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical infectious diseases*, 68(9), 1482–1493. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy723>
- Du, X., Xu, X., Yao, J., Deng, K., Chen, S., Shen, Z., Yang, L., & Feng, G. (2019).

- Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *American journal of infection control*, 47(9), 1140–1145.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.03.003>
- Fenta, T., Engidawork, E., Amogne, W., & Berha, A. B. (2020). Evaluation of current practice of antimicrobial use and clinical outcome of patients with pneumonia at a tertiary care hospital in Ethiopia: A prospective observational study. *PloS one*, 15(1), e0227736.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227736>
- Fleming, A., Browne, J., & Byrne, S. (2013). The effect of interventions to reduce potentially inappropriate antibiotic prescribing in long-term care facilities: a systematic review of randomised controlled trials. *Drugs & aging*, 30(6), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0066-z>
- Figueiredo-Mello, C., Naucier, P., Negra, M. D., & Levin, A. S. (2018). Ceftriaxone versus ceftriaxone plus a macrolide for community-acquired pneumonia in hospitalized patients with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *Clinical microbiology and infection*, 24(2), 146–151.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.013>
- Ford, N., Shubber, Z., Meintjes, G., Grinsztejn, B., Eholie, S., Mills, E. J., Davies, M. A., Vitoria, M., Penazzato, M., Nsanzimana, S., Frigati, L., O'Brien, D., Ellman, T., Ajose, O., Calmy, A., & Doherty, M. (2015). Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and

meta-analysis. *The lancet. HIV*, 2(10), e438–e444.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00137-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X)

Forder A. A. (2007). A brief history of infection control - past and present. *South African medical journal*, 11 (3), 1161–1164.

Franceschini, E., Santoro, A., Menozzi, M., Bacca, E., Venturelli, C., Zona, S., Bedini, A., Digaetano, M., Puzzolante, C., Meschiari, M., Cuomo, G., Orlando, G., Sarti, M., Guaraldi, G., Cozzi-Lepri, A., & Mussini, C. (2020). Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in HIV-Patients during a 13-Year Period. *Microorganisms*, 8(8), 1210. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081210>

Frost, I., Van Boeckel, T. P., Pires, J., Craig, J., & Laxminarayan, R. (2019). Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *Journal of travel medicine*, 26(8), taz036. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz036>

Fuhrmeister, A. S., & Jones, R. N. (2019). The Importance of Antimicrobial Resistance Monitoring Worldwide and the Origins of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open forum infectious diseases*, 6(Suppl 1), S1–S4. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy346>

Garcia-Castellanos, T., Verdasquera- Corcho, D., Perez-Avila, J., Martínez-Mota, I., Salazar-Rodriguez, D., Pérez-Monrás, M. (2010). Neumonias en pacientes VIH/sida. *Rev Cub de Inv Biomédicas*, 29(4), 428-36.

García-Betancur, J. C., Appel, T. M., Esparza, G., Gales, A. C., Levy-Hara, G., Cornistein, W., Vega, S., Nuñez, D., Cuellar, L., Bavestrello, L., Castañeda-Méndez, P. F., Villalobos-Vindas, J. M., & Villegas, M. V. (2021). Update on

- the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 197–213. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>
- García C. Patricia. (2002). Ventajas y problemas de los métodos automatizados de estudio de susceptibilidad in vitro. *Rev. Chil. Infectol*, 19(Supl 2), 96-100. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019200006>.
- García Garrido, H. M., Mak, A., Wit, F., Wong, G., Knol, M. J., Vollaard, A., Tanck, M., Van Der Ende, A., Grobusch, M. P., & Goorhuis, A. (2020). Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease and Community-acquired Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in a High-income Setting. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(1), 41–50. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz728>
- GBD 2017 *Non-Typhoidal Salmonella* Invasive Disease Collaborators (2019). The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(12), 1312–1324. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30418-9)
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfín-Otero, M., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta médica de México*, 156(2), 171–178. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000358>

- Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS): report early Implementation 2016-2017. (2017) Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259744/9789241513449-eng.pdf>
- González-Villarreal, L., Hincapié-Echeverría, M., Tassinari, S., Cañas-Arboleda, A., Celis-Preciado, C. (2018). Compromiso pulmonar en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), 59(1), 1-14. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-1.cppi>
- Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
- Graña-Miraglia, L., Evans, B. A., López-Jácome, L. E., Hernández-Durán, M., Colín-Castro, C. A., Volkow-Fernández, P., Cevallos, M. A., Franco-Cendejas, R., & Castillo-Ramírez, S. (2020). Origin of OXA-23 Variant OXA-239 from a Recently Emerged Lineage of *Acinetobacter baumannii* International Clone V. *mSphere*, 5(1), e00801-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00801-19>
- Guanche, H., Pisonero, J.J., Enseñat, R., Fiterre, I., Mir, I., García, B. (2011). Impacto de un programa de control de la calidad de la prescripción de antibióticos en un hospital de La Habana, Cuba. *Rev Panam Salud Pública*, 30(6), 598-602.
- Guzmán-Blanco, M., Labarca, J. A., Villegas, M. V., Gotuzzo, E., & Latin America



- Working Group on Bacterial Resistance (2014). Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 18(4), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.005>
- Haque, M., Sartelli, M., McKimm, J., & Abu Bakar, M. (2018). Health care-associated infections - an overview. *Infection and drug resistance*, 11, 2321–2333. <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>
- Hart, B. B., Nordell, A. D., Okulicz, J. F., Palfreeman, A., Horban, A., Kedem, E., Neuhaus, J., Jacobs, D. R., Jr, Duprez, D. A., Neaton, J. D., & INSIGHT SMART and ESPRIT Groups (2018). Inflammation-Related Morbidity and Mortality Among HIV-Positive Adults: How Extensive Is It? *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 77(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001554>
- Havenga, B., Ndlovu, T., Clements, T., Reyneke, B., Waso, M., & Khan, W. (2019). Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. *BMC microbiology*, 19(1), 303. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1687-0>
- Head, B. M., Mao, R., Keynan, Y., & Rueda, Z. V. (2019). Inflammatory mediators and lung abnormalities in HIV: A systematic review. *PloS one*, 14(12), e0226347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226347>
- Hemmige, V., McNulty, M., Silverman, E., & David, M. Z. (2015). Recurrent skin

- and soft tissue infections in HIV-infected patients during a 5-year period: incidence and risk factors in a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*, 15, 455. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1216-1>
- Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., & Martínez, J. L. (2019). Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature microbiology*, 4(9), 1432–1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
- Hojat, L. S., Bessesen, M. T., Huang, M., Reid, M., Knepper, B. C., Miller, M. A., Shihadeh, K. C., Fugit, R. V., & Jenkins, T. C. (2020). Effectiveness of Shorter Versus Longer Durations of Therapy for Common Inpatient Infections Associated with Bacteremia: A Multicenter, Propensity-Weighted Cohort Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(12), 3071–3078. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1197>
- Horan, T. C., Andrus, M., & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*, 36(5), 309–332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
- Hu, F., Guo, Y., Yang, Y., Zheng, Y., Wu, S., Jiang, X., Zhu, D., Wang, F., & China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group (2019). Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 38(12), 2275–2281. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03673-1>

- Huerta-Gutiérrez, R., Braga, L., Camacho-Ortiz, A., Díaz-Ponce, H., García-Mollinedo, L., Guzmán-Blanco, M., Valderrama-Beltrán, S., Landaeta-Nezer, E., Moreno-Espinosa, S., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Zulueta, P., Rosado-Buzzo, A., Rosso-Suárez, F., Trindade-Clemente, W., & Wiltgen, D. (2019). One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *International journal of infectious diseases*, 86, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
- Humphries, R. M., Ambler, J., Mitchell, S. L., Castanheira, M., Dingle, T., Hindler, J. A., Koeth, L., Sei, K., & CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2018). CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. *Journal of clinical microbiology*, 56(4), e01934-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01934-17>
- Huson, M. A., Stolp, S. M., van der Poll, T., & Grobusch, M. P. (2014). Community-acquired bacterial bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. *Clinical infectious diseases*, 58(1), 79–92. <https://doi.org/10.1093/cid/cit596>
- Huson, M. A., Grobusch, M. P., & van der Poll, T. (2015). The effect of HIV infection on the host response to bacterial sepsis. *The Lancet. Infectious diseases*, 15(1), 95–108. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70917-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70917-X)
- Huson, M. A., Wouters, D., van Mierlo, G., Grobusch, M. P., Zeerleder, S. S., &

- van der Poll, T. (2015). HIV Coinfection Enhances Complement Activation During Sepsis. *The Journal of infectious diseases*, 212(3), 474–483. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv074>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Ibrahim M. E. (2019). Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0301-x>
- INSIGHT START Study Group, Lundgren, J. D., Babiker, A. G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D. A., Fätkenheuer, G., Llibre, J. M., Molina, J. M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K. L., Collins, S., Lane, H. C., Phillips, A. N., & Neaton, J. D. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*, 373(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
- Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Graham, R., Mancher, M., Miller Wolman, D., Greenfield, S., & Steinberg, E. (Eds.). (2011). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/13058>.
- Izquierdo-Cubas, F., Zambrano, A., Frómeta, I., Báster, M., Durañones, L., Santín,

- M. (2009). Resultados de la vigilancia de infecciones nosocomiales en Cuba. 2001-2007. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 47(3), 1-18
- Jacques-Aviñó, C., García de Olalla, P., González Antelo, A., Fernández Quevedo, M., Romaní, O., & Caylà, J. A. (2019). The theory of masculinity in studies on HIV. A systematic review. *Global public health*, 14(5), 601–620. <https://doi.org/10.1080/17441692.2018.1493133>
- Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., & Melano, R. G. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista panamericana de salud pública*, 43, e65. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
- Kahlmeter G. (2015). The 2014 Garrod Lecture: EUCAST - are we heading towards international agreement? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(9), 2427–2439. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv145>
- Kc, R., Adhikari, S., Bastola, A., Devkota, L., Bhandari, P., Ghimire, P., Adhikari, B., Rijal, K. R., Banjara, M. R., & Ghimire, P. (2019). Opportunistic Respiratory Infections in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 11, 357–367. <https://doi.org/10.2147/HIV.S229531>
- Khademi, F., Yousefi-Avarvand, A., Sahebkar, A., Ghanbari, F., & Vaez, H. (2018).

- Bacterial Co-infections in HIV/AIDS-positive Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Folia médica*, 60(3), 339–350.  
<https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0007>
- Khan, A., Miller, W. R., & Arias, C. A. (2018). Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(4), 269–287.  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1456919>
- Ko, J. H., Kang, C. I., Cornejo-Juárez, P., Yeh, K. M., Wang, C. H., Cho, S. Y., Gözel, M. G., Kim, S. H., Hsueh, P. R., Sekiya, N., Matsumura, Y., Lee, D. G., Cho, S. Y., Shiratori, S., Kim, Y. J., Chung, D. R., & Peck, K. R. (2019). Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 25(5), 546–554.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.008>
- Kohler, P. P., Volling, C., Green, K., Uleryk, E. M., Shah, P. S., & McGeer, A. (2017). Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection control and hospital epidemiology*, 38(11), 1319–1328.  
<https://doi.org/10.1017/ice.2017.197>
- Kumar, S., Jan, R. A., Fomda, B. A., Rasool, R., Koul, P., Shah, S., Khan, U. H., Qadri, S. M., Masoodi, S. R., Mantoo, S., & Muzamil, M. (2018). Healthcare-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia: Bacterial Aetiology, Antibiotic Resistance and Treatment Outcomes: A Study from

- North India. *Lung*, 196(4), 469–479. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0117-7>
- Labarca, J. A., Salles, M. J., Seas, C., & Guzmán-Blanco, M. (2016). Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical reviews in microbiology*, 42(2), 276–292. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.940494>
- Lamas, C. C., Coelho, L. E., Grinsztejn, B. J., & Veloso, V. G. (2017). Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. *Infection*, 45(6), 801–809. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1041-0>
- Latorre-Barragan, M. F., Zurita-Leal, A. C., & Gudiño Gomezjurado, M. E. (2019). Resistencia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en países latinoamericanos [ $\beta$ -lactam antibiotics resistance in Latin American countries]. *Medwave*, 19(10), e7729. <https://doi.org/10.5867/medwave.2019.10.7729>
- Laxminarayan, R., Matsoso, P., Pant, S., Brower, C., Røttingen, J. A., Klugman, K., & Davies, S. (2016). Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*, 387(10014), 168–175. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00474-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00474-2)
- Lee, B. J., Wang, S. K., Constantino-Corpuz, J. K., Apolinario, K., Nadler, B., McDanel, J. S., Scheetz, M. H., & Rhodes, N. J. (2019). Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in acutely ill adult patients: Results of a systematic review and meta-analysis. *International journal of*

*antimicrobial agents*, 53(3), 225–233.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.013>

- Lev, A. I., Astashkin, E. I., Kislichkina, A. A., Solovieva, E. V., Kombarova, T. I., Korobova, O. V., Ershova, O. N., Alexandrova, I. A., Malikov, V. E., Bogun, A. G., Borzilov, A. I., Volozhantsev, N. V., Svetoch, E. A., & Fursova, N. K. (2018). Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012-2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathogens and global health*, 112(3), 142–151. <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1460949>
- Ling, M. L., Apisarnthanarak, A., & Madriaga, G. (2015). The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 60(11), 1690–1699. <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>
- Liu, J., Du, S. X., Zhang, J. N., Liu, S. H., Zhou, Y. Y., & Wang, X. R. (2019). Spreading of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 and *Klebsiella pneumoniae* ST11 in patients with pneumonia: a molecular epidemiological study. *Chinese medical journal*, 132(16), 1894–1902. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000368>
- Liu, X. J., Lyu, Y., Li, Y., Xue, F., & Liu, J. (2017). Trends in Antimicrobial Resistance against Enterobacteriaceae Strains Isolated from Blood: A 10-year Epidemiological Study in Mainland China (2004-2014). *Chinese medical journal*, 130(17), 2050–2055. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.213407>
- Londoño-González, C. A., Toro-Zapata, H. D., & Trujillo-Salazar, C. A. (2014).



- Modelo de simulación para la infección por VIH y su interacción con la respuesta inmune citotóxica. *Revista de salud pública*, 16(1), 114–127.
- Low, A., Gavrilidis, G., Larke, N., B-Lajoie, M. R., Drouin, O., Stover, J., Muhe, L., & Easterbrook, P. (2016). Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 62(12), 1595–1603. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw125>
- Lundgren, J. D., Borges, A. H., & Neaton, J. D. (2018). Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Current HIV/AIDS reports*, 15(2), 162–171. <https://doi.org/10.1007/s11904-018-0387-y>
- Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2018). Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International journal of environmental research and public health*, 16(1), 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>
- Madeddu, G., Laura Fiori, M., & Stella Mura, M. (2010). Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Current opinion in pulmonary medicine*, 16(3), 201–207. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283375825>
- Magill, S. S., Edwards, J. R., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Janelle, S. J., Kainer, M. A., Lynfield, R., Nadle, J., Neuhauser, M. M., Ray, S. M., Richards, K., Rodriguez, R., Thompson, D. L., Fridkin, S. K., & Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team (2014). Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*, 312(14), 1438–1446. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12923>

- Magill, S. S., O'Leary, E., Janelle, S. J., Thompson, D. L., Dumyati, G., Nadle, J., Wilson, L. E., Kainer, M. A., Lynfield, R., Greissman, S., Ray, S. M., Beldavs, Z., Gross, C., Bamberg, W., Sievers, M., Concannon, C., Buhr, N., Warnke, L., Maloney, M., Ocampo, V., ... Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team (2018). Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *The New England journal of medicine*, 379(18), 1732–1744. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801550>
- Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., Ray, S. M., Thompson, D. L., Wilson, L. E., Fridkin, S. K., & Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team (2014). Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*, 370(13), 1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
- Manzini, J.L. (2000). Declaración de Helsinki: Principios éticos para la Investigación médica sobre sujetos humanos. D Acta bioeth. v.6 n.2 <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
- M., Verbon, A., & Franco, O. H. (2019). Seasonality of antimicrobial resistance rates in respiratory bacteria: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(8), e0221133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221133>
- Masi, M., Réfregiers, M., Pos, K. M., & Pagès, J. M. (2017). Mechanisms of envelope permeability and antibiotic influx and efflux in Gram-negative

bacteria. *Nature microbiology*, 2, 17001.

<https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.1>

Mavros, M. N., Theochari, N. A., Kyriakidou, M., Economopoulos, K. P., Sava, J. A., & Falagas, M. E. (2019). Fluoroquinolone-based versus  $\beta$ -lactam-based regimens for complicated intra-abdominal infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*, 53(6), 746–754. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.004>

Mederos, J., Ortega, L.M., Quiñones, D., Presedo, C., Ramos, N. (2019) Uso inapropiado de antibióticos en pacientes cubanos hospitalizados con virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Panorama. Cuba y Salud*, 13(3), 51-57. <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

Mendes Oliveira, V. R., Paiva, M. C., & Lima, W. G. (2019). Plasmid-mediated colistin resistance in Latin America and Caribbean: A systematic review. *Travel medicine and infectious disease*, 31, 101459. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.015>

Mitchell, B. G., Gardner, A., Stone, P. W., Hall, L., & Pogorzelska-Maziarz, M. (2018). Hospital Staffing and Health Care-Associated Infections: A Systematic Review of the Literature. *Joint Commission journal on quality and patient safety*, 44(10), 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2018.02.002>

Mocroft, A., Furrer, H. J., Miro, J. M., Reiss, P., Mussini, C., Kirk, O., Abgrall, S., Ayayi, S., Bartmeyer, B., Braun, D., Castagna, A., d'Arminio Monforte, A., Gazzard, B., Gutierrez, F., Hurtado, I., Jansen, K., Meyer, L., Muñoz, P., Obel, N., Soler-Palacin, P., ... Opportunistic Infections Working Group on behalf of

- the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD (2013). The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq 200$  cells/ $\mu$ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases*, 57(7), 1038–1047. <https://doi.org/10.1093/cid/cit423>
- Mohr K. I. (2016). History of Antibiotics Research. *Current topics in microbiology and immunology*, 398, 237–272. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_499](https://doi.org/10.1007/82_2016_499)
- Montoya-Guarín, C.J., Moreno- Fernández, M.E., Rugeles-López, M.T. (2006). Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infection*, 10(4), 250-265.
- Morgan, E., Hohmann, S., Ridgway, J. P., Daum, R. S., & David, M. Z. (2019). Decreasing Incidence of Skin and Soft-tissue Infections in 86 US Emergency Departments, 2009-2014. *Clinical infectious diseases*, 68(3), 453–459. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy509>
- Mortazavi-Tabatabaei, S., Ghaderkhani, J., Nazari, A., Sayehmiri, K., Sayehmiri, F., & Pakzad, I. (2019). Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *International journal of preventive medicine*, 10, 169. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_419\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_419_17)
- Muhie O. A. (2019). Antibiotic Use and Resistance Pattern in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of microbiology*, 2019, 2489063. <https://doi.org/10.1155/2019/2489063>
- Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019).

- Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in microbiology*, 10, 539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Murray J. F. (2013). Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*, 34(2), 165–179. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.02.004>
- Musyoki, V. M., Masika, M. M., Mutai, W., Wilfred, G., Kuria, A., & Muthini, F. (2019). Antimicrobial susceptibility pattern of *Acinetobacter* isolates from patients in Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *The Pan African medical journal*, 33, 146. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.146.17220>
- Mwangi, J., Hao, X., Lai, R., & Zhang, Z. Y. (2019). Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zoological research*, 40(6), 488–505. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062>
- Nasser, M., Palwe, S., Bhargava, R. N., Feuilloy, M., & Kharat, A. S. (2020). Retrospective Analysis on Antimicrobial Resistance Trends and Prevalence of  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* and ESKAPE Pathogens Isolated from Arabian Patients during 2000-2020. *Microorganisms*, 8(10), 1626. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101626>
- Navarrete-Dechent, C., Ortega, R., Fich, F., & Concha, M. (2015). Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA [Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS]. *Revista chilena de infectología*, 32 (Suppl 1), S57–S71. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000100005>
- Nicolaou, K. C., & Rigol, S. (2018). A brief history of antibiotics and select

advances in their synthesis. *The Journal of antibiotics*, 71(2), 153–184.

<https://doi.org/10.1038/ja.2017.62>

Niederman, M. S., Nair, G. B., Matt, U., Herold, S., Pennington, K., Crothers, K., Cummings, M., & Schluger, N. W. (2019). Update in Lung Infections and Tuberculosis 2018. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(4), 414–422. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0606UP>

Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*, 69(Suppl 7): S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824. PMID: 31724045; PMCID: PMC6853758.309.

Nørgaard, S. M., Jensen, C. S., Aalestrup, J., Vandenbroucke-Grauls, C., de Boer, M., & Pedersen, A. B. (2019). Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 170. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0624-1>

O'Connor, J., Vjecha, M. J., Phillips, A. N., Angus, B., Cooper, D., Grinsztejn, B., Lopardo, G., Das, S., Wood, R., Wilkin, A., Klinker, H., Kantipong, P., Klingman, K. L., Jilich, D., Herieka, E., Denning, E., Abubakar, I., Gordin, F., Lundgren, J. D., & INSIGHT START study group (2017). Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per  $\mu\text{L}$ : secondary outcome results from a randomised controlled trial. *The lancet*. HIV, 4(3), 105–112. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30216-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30216-8)

Oladimeji, K. E., Dzomba, A., Adetokunboh, O., Zungu, L., Yaya, S., & Goon, D. T.

- (2020). Epidemiology of multimorbidity among people living with HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review protocol. *BMJ*, 10(12), e036988.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-036988>
- Olaru, I. D., Tacconelli, E., Yeung, S., Ferrand, R. A., Stabler, R. A., Hopkins, H., Aiken, A. M., & Kranzer, K. (2021). The association between antimicrobial resistance and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 27(6), 846–853.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.026>
- Osorio, J., Álvarez, D., Barreto-Mora, J., Casanova-Bermeo, M., Vargas-Plazas, H. (2016). Infecciones pulmonares en pacientes con VIH 20 años después de la terapia antirretroviral combinada. ¿Qué ha cambiado? *Infection*, 20(3), 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.08.002>
- Ovalle, M. V., Saavedra, S. Y., González, M. N., Hidalgo, A. M., Duarte, C., & Beltrán, M. (2017). Results of the national surveillance of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and Gram negative bacilli in health care-associated infections in Colombia, 2012-2014. *Rev Biomedica*, 37(4), 473–485. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>
- Pacheco-Licor, V. M., Gutiérrez-Castañeda, D.C., Serradet-Gómez, M. (2014). Vigilancia epidemiológica de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. *Rev Ciencias Médicas*, 18(3), - 430-440.  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942014000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000300007&lng=es).
- Palacios-Saucedo, G., de la Garza-Camargo, M., Briones-Lara, E., Carmona-

- González, S., García-Cabello, R., Islas-Esparza, L. A., Saldaña-Flores, G., González-Cano, J. R., González-Ruvalcaba, R., Valadez-Botello, F. J., Muñoz-Maldonado, G. E., Montero-Cantú, C. A., Díaz-Ramos, R. D., & Solórzano-Santos, F. (2017). Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. *Cirugia y cirujanos*, 85(6), 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.033>
- Paul, M., Dickstein, Y., & Raz-Pasteur, A. (2016). Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 22(12), 960–967. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.023>
- Ponce de León, A., Merchant, S., Raman, G., Avendano, E., Chan, J., Tepichin Hernández, G., & Sarpong, E. (2020). *Pseudomonas* infections among hospitalized adults in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 20(1), 250. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04973-0>
- Portal-Rodríguez, M. (2018) Caracterización fenotípica y genotípica de cepas de *K. pneumoniae* aisladas de muestras clínicas de pacientes VIH/sida [Tesis de Grado. Licenciatura de Microbiología. Universidad de La Habana]
- Pujol, M., & Limón, E. (2013). Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.001>



- Quiñones-Pérez, D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud" . *Rev Cub Med Trop*; 69. No 3.
- Quiñones, D., Valverde, A., Rodríguez-Baños, M., Kobayashi, N., Zayaz, A., Abreu, M., Cantón, R., & del Campo, R. (2014). High clonal diversity in a non-outbreak situation of clinical ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the first national surveillance program in Cuba. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 20(1), 45–51. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0021>
- Quiñones D. (2014). Alerta epidemiológica: emergencia de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1 en Cuba. *BOLIPK*, 24(09),64.
- Ramesh Kumar, M. R., Arunagirinathan, N., Srivani, S., Dhanasezhian, A., Vijaykanth, N., Manikandan, N., Balakrishnan, S., Vignesh, R., Balakrishnan, P., Solomon, S., & Solomon, S. S. (2017). Dissemination of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Drug Resistance Genes Associated with Class 1 and Class 2 Integrins Among Gram-Negative Bacteria from HIV Patients in South India. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 23(5), 602–608. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0034>
- Reddy, E. A., Shaw, A. V., & Crump, J. A. (2010). Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 10(6), 417–432. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70072-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70072-4)
- Reitz, S.M. y Gallo, R.C., “Virus de la inmunodeficiencia humana”, en Mandell, Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas, 8ª ed., Elsevier, Madrid, 2016, pp. 2163-2175 Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. Trends

*Microbiol.* 2019 Oct; 27(10):878-891. doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31262533; PMCID: PMC6744290.

Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Alvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J. M., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J. P., Hornero, A., Murillas-Angoiti, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., San Juan, R.,

SEMPSPH (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH, 36(1), <https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.10.001>

Rodríguez, C. H., Nastro, M., & Famiglietti, A. (2018). Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. *Revista Argentina de microbiología*, 50(3), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.10.006>

Rojas, A., Palacios-Baena, Z. R., López-Cortés, L. E., & Rodríguez-Baño, J. (2019). Rates, predictors and mortality of community-onset bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 25(8), 964–970. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.005>

Rosa, R. G., Goldani, L. Z., & dos Santos, R. P. (2014). Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC infectious diseases*, 14, 286. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-286>

- Rosenthal, V. D., Bat-Erdene, I., Gupta, D., Belkebir, S., Rajhans, P., Zand, F., Myatra, S. N., Afeef, M., Tanzi, V. L., Muralidharan, S., Gurskis, V., Al-Abdely, H. M., El-Kholy, A., AlKhawaja, S., Sen, S., Mehta, Y., Rai, V., Hung, N. V., Sayed, A. F., Guerrero-Toapanta, F. M., ... International Nosocomial Infection Control Consortium (2020). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *American journal of infection control*, 48(4), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>
- Rossetti, B., Lombardi, F., Belmonti, S., D'Andrea, M. M., Tordini, G., D'Avino, A., Borghetti, A., Moschese, D., De Luca, A., & Montagnani, F. (2019). Nasopharyngeal bacterial and fungal colonization in HIV-positive versus HIV-negative adults. *The new microbiologica*, 42(1), 37–42.
- Ruiz-Azcona, L., Santibañez, M., Gimeno, A., Roig, F. J., Vanaclocha, H., Ventero, M. P., Boix, V., Sánchez-Payá, J., Portilla-Sogorb, J., Merino, E., & Rodríguez, J. C. (2020). Etiology of bloodstream infections at a population level during 2013-2017 in the Autonomous Community of Valencia, Spain. *Revista española de quimioterapia*, 33(3), 200–206. <https://doi.org/10.37201/req/024.2020>
- Rupali, P., Palanikumar, P., Shanthamurthy, D., Peter, J. V., Kandasamy, S., Zacchaeus, N., Alexander, H., Thangavelu, P., Karthik, R., Abraham, O. C., Michael, J. S., Paul, H., Veeraraghavan, B., Chacko, B., Jeyaseelan, V., Alangaden, G., Prentiss, T., & Zervos, M. J. (2019). Impact of an antimicrobial stewardship intervention in India: Evaluation of post-prescription review and

- feedback as a method of promoting optimal antimicrobial use in the intensive care units of a tertiary-care hospital. *Infection control and hospital epidemiology*, 40(5), 512–519. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.29>
- Sabtu, N., Enoch, D. A., & Brown, N. M. (2015). Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British medical bulletin*, 116, 105–113. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv041>
- Saleem, Z., Godman, B., Hassali, M. A., Hashmi, F. K., Azhar, F., & Rehman, I. U. (2019). Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathogens and global health*, 113(4), 191–205. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>
- Saleem, Z., Hassali, M. A., Godman, B., Versporten, A., Hashmi, F. K., Saeed, H., Saleem, F., Salman, M., Rehman, I. U., & Khan, T. M. (2020). Point prevalence surveys of antimicrobial use: a systematic review and the implications. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(9), 897–910. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1767593>
- Saleem, Z., Saeed, H., Hassali, M. A., Godman, B., Asif, U., Yousaf, M., Ahmed, Z., Riaz, H., & Raza, S. A. (2019). Pattern of inappropriate antibiotic use among hospitalized patients in Pakistan: a longitudinal surveillance and implications. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 188. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0649-5>
- Salwe, S., Padwal, V., Nagar, V., Patil, P., & Patel, V. (2019). T cell functionality in

HIV-1, HIV-2 and dually infected individuals: correlates of disease progression and immune restoration. *Clinical and experimental immunology*, 198(2), 233–250. <https://doi.org/10.1111/cei.13342>

Sánchez-Pardo, S., Ochoa-Díaz, A. F., Rodríguez-Amaya, R. M., Rojas-Garrido, E. M., & Rodríguez-Morales, A. J. (2020). Factores relacionados con letalidad en pacientes con bacteriemia hospitalizados por patología médica en una institución de tercer nivel en Colombia, 2014-2016. *Revista chilena de infectología*, 37(5), 515–522. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182020000500515>

Schuts, E. C., Hulscher, M., Mouton, J. W., Verduin, C. M., Stuart, J., Overdiek, H., van der Linden, P. D., Natsch, S., Hertogh, C., Wolfs, T., Schouten, J. A., Kullberg, B. J., & Prins, J. M. (2016). Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(7), 847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)

Seas, C., Garcia, C., Salles, M. J., Labarca, J., Luna, C., Alvarez-Moreno, C., Mejía-Villatoro, C., Zurita, J., Guzmán-Blanco, M., Rodríguez-Noriega, E., Reyes, J., Arias, C. A., Carcamo, C., Gotuzzo, E., & Latin America Working Group on Bacterial Resistance (2018). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(1), 212–222. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx350>

Serra-Burriel, M., Keys, M., Campillo-Artero, C., Agodi, A., Barchitta, M., Gikas, A.,

- Palos, C., & López-Casasnovas, G. (2020). Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(1), e0227139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227139>
- Shehu, E., Harxhi, A., & Simaku, A. (2019). Cutaneous Manifestations of Human Immunodeficiency Virus/AIDS Patients in Albania. *International journal of applied & basic medical research*, 9(4), 197–200. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_287\\_18](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_287_18)
- Shenoy, M. K., Fadrosh, D. W., Lin, D. L., Worodria, W., Byanyima, P., Musisi, E., Kaswabuli, S., Zawedde, J., Sanyu, I., Chang, E., Fong, S., McCauley, K., Davis, J. L., Huang, L., & Lynch, S. V. (2019). Gut microbiota in HIV-pneumonia patients is related to peripheral CD4 counts, lung microbiota, and in vitro macrophage dysfunction. *Microbiome*, 7(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0651-4>
- Skrbo, A., Begović, B., & Skrbo, S. (2004). Klasificiranje lijekova po ATC sistemu inajnovije izmjene [Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes]. *Medicinski arhiv*, 58(1 Suppl 2), 138–141.
- Skrzat-Klapaczyńska, A., Kowalska, J. D., Matłosz, B., Bednarska, A., Paciorek, M., & Horban, A. (2019). Non-AIDS defining bacterial infections in patients with HIV infection. *Przegląd epidemiologiczny*, 73(4), 511–521. <https://doi.org/10.32394/pe.73.48>
- Stammler Jaliff, B., Dahl-Knudsen, J., Petersen, A., Skov, R., & Benfield, T. (2014).

- Outcome and reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case-control study. *BMJ open*, 4(4), e004075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004075>
- Sulis, G., Adam, P., Nafade, V., Gore, G., Daniels, B., Daftary, A., Das, J., Gandra, S., & Pai, M. (2020). Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 17(6), e1003139. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003139>
- Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Mutters, N. T., Carrara, E., Bartoloni, A., Raglio, A., Cauda, R., Mantengoli, E., Luzzaro, F., Pan, A., Beccara, L. A., Pecile, P., Tinelli, M., & Rossolini, G. M. (2019). Role of place of acquisition and inappropriate empirical antibiotic therapy on the outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections. *International journal of antimicrobial agents*, 54(1), 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.007>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., ... WHO Pathogens Priority List Working Group (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Taramasso, L., Liggieri, F., Cenderello, G., Bovis, F., Giannini, B., Mesini, A.,

- Giacomini, M., Cassola, G., Viscoli, C., & Di Biagio, A. (2019). Bloodstream infections in patients living with HIV in the modern cART era. *Scientific reports*, 9(1), 5418. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41829-3>
- Taramasso, L., Tatarelli, P., & Di Biagio, A. (2016). *Virulence*, 7(3), 320–328. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1158359>
- Tayebati, S. K., Nittari, G., Mahdi, S. S., Ioannidis, N., Sibilio, F., & Amenta, F. (2017). Identification of World Health Organisation ship's medicine chest contents by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes. *International maritime health*, 68(1), 39–45. <https://doi.org/10.5603/IMH.2017.0007>
- Tchakoute, C. T., Liu, J., Cohen, B., & Larson, E. (2017). Risk Factors and Temporal Trends of Hospital-Acquired Infections (HAIs) Among HIV Positive Patients in Urban New York City Hospitals: 2006 to 2014. *Reviews on recent clinical trials*, 12(1), 44–50. <https://doi.org/10.2174/15748871111666160906094140>
- Tessema, N. N., Ali, M. M., & Zenebe, M. H. (2020). Bacterial associated urinary tract infection, risk factors, and drug susceptibility profile among adult people living with HIV at Haswassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Southern Esthiopia. *Scientific reports*, 10(1), 10790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67840-7>
- The Journal of Global Antimicrobial Resistance meets the World Health Organization (WHO). (2019). *Journal of global antimicrobial resistance*, 18, 305–308. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.022>



- Trebosc, V., Gartenmann, S., Tötzl, M., Lucchini, V., Schellhorn, B., Pieren, M., Lociuro, S., Gitzinger, M., Tigges, M., Bumann, D., & Kemmer, C. (2019). Dissecting Colistin Resistance Mechanisms in Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *mBio*, 10(4), e01083-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01083-19>
- Valdés- González, C. (2018) Caracterización fenotípica de mecanismos de resistencia a diferentes antibacterianos de cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras clínicas de pacientes VIH/sida [Tesis de Grado. Licenciatura de Microbiología. Universidad de La Habana]
- van Aalst, M., Lötsch, F., Spijker, R., van der Meer, J., Langendam, M. W., Goorhuis, A., Grobusch, M. P., & de Bree, G. J. (2018). Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 24, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.05.016>
- Veeraraghavan B, Walia K. (2019). Antimicrobial susceptibility profile & resistance mechanisms of Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) priority pathogens from India. *Indian J Med Res*, 149(2):87-96. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_214\_18. Erratum in: *Indian J Med Res*. 2019 Mar; 149(3):432. PMID: 31219073; PMCID: PMC6563747.
- Verdugo, F., Pinto, F., Charpentier, P., Von Mühlenbrock, C., Soto, A., Dabanch, J., & Fica, A. (2015). Pacientes con infección por VIH/SIDA en una Unidad de Pacientes Críticos: La experiencia de un hospital general en un país en desarrollo [HIV/AIDS patients in a Critical Care Unit: The experience of a

- general hospital in a developing country]. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 32(3), 294–303.  
<https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400007>
- Versporten, A., Zarb, P., Caniaux, I., Gros, M. F., Drapier, N., Miller, M., Jarlier, V., Nathwani, D., Goossens, H., & Global-PPS network (2018). Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *The Lancet. Global health*, 6(6), 619–629. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4)
- Vestergaard, M., Frees, D., & Ingmer, H. (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology spectrum*, 7(2), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>
- Viasus, D., Vecino-Moreno, M., De La Hoz, J. M., & Carratalà, J. (2017). Antibiotic stewardship in community-acquired pneumonia. *Expert review of anti-infective therapy*, 15(4), 351–359.  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1274232>
- Vickers, R. J., Bassetti, M., Clancy, C. J., Garey, K. W., Greenberg, D. E., Nguyen, M. H., Roblin, D., Tillotson, G. S., & Wilcox, M. H. (2019). Combating resistance while maintaining innovation: the future of antimicrobial stewardship. *Future microbiology*, 14, 1331–1341.  
<https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0227>
- Vivancos-Gallego, M. J., Muriel, A., Serrano-Villar, S., Moreno-Zamora, A., Pérez-

- Elías, M. J., Quereda, C., Casado, J. L., Sánchez-Conde, M., Del Campo, S., Dronda, F., Sánchez-Díaz, A. M., Valencia-Martín, J. L., & Moreno, S. (2020). Pneumococcal vaccination in adult people living with HIV on suppressive antiretroviral therapy: a case-control study. *International journal of STD & AIDS*, 31(2), 174–182. <https://doi.org/10.1177/0956462419882128>
- Wang, Y. Y., Yang, Y., Chen, C., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Zhang, X. D., & Xiang, Y. T. (2020). Older adults at high risk of HIV infection in China: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PeerJ*, 8, 9731. <https://doi.org/10.7717/peerj.9731>
- Wang, Q., Wang, X., Wang, J., Ouyang, P., Jin, C., Wang, R., Zhang, Y., Jin, L., Chen, H., Wang, Z., Zhang, F., Cao, B., Xie, L., Liao, K., Gu, B., Yang, C., Liu, Z., Ma, X., Jin, L., Zhang, X., ... Wang, H. (2018). Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data from a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016). *Clinical infectious diseases*, 67(suppl\_2), S196–S205. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy660>
- Weldegebreal, T., Ahmed, I., Muhiye, A., Belete, S., Bekele, A., & Kaba, M. (2018). Magnitude of opportunistic diseases and their predictors among adult people living with HIV enrolled in care: national level cross sectional study, Ethiopia. *BMC public health*, 18(1), 820. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5733-x>
- Weiner, L. M., Webb, A. K., Limbago, B., Dudeck, M. A., Patel, J., Kallen, A. J., Edwards, J. R., & Sievert, D. M. (2016). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data

- Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infection control and hospital epidemiology*, 37(11), 1288–1301. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>
- World Health Organization (10 noviembre 2017). Antibiotic Resistance: Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>
- World Health Organization (27 de diciembre de 2019). Global action plan on AMR. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/2>
- World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. (2001). Available at: [www.who.int/drugresistance/WHO-Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO-Global_Strategy_English.pdf)
- World Health Organization. The Rational Use of Drugs. Conference of Experts. Ginebra. (1985). [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37403/1/9243561057\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37403/1/9243561057_spa.pdf).
- Wong JW, Ip M, Tang A, Wei VW, Wong SY, Riley S, Read JM, Kwok KO. Prevalence and risk factors of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in Asia-Pacific region from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018 Oct 12; 10:1489-1501. doi: 10.2147/CLEP.S160595. PMID: 30349396; PMCID: PMC6190640. Wittekamp BH, Bonten MJ. Antibiotic prophylaxis in the era of multidrug-resistant bacteria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21(6):767-772. doi:10.1517/13543784.2012.681642.
- Xu, L., Sun, X., & Ma, X. (2017). Systematic review and meta-analysis of mortality

- of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 16(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0191-3>
- Yang, Y. S., Chen, H. Y., Hsu, W. J., Chou, Y. C., Perng, C. L., Shang, H. S., Hsiao, Y. T., Sun, J. R., & ACTION study group (2019). Overexpression of AdeABC efflux pump associated with tigecycline resistance in clinical *Acinetobacter nosocomialis* isolates. *Clinical microbiology and infection*, 25(4), 512.e1–512.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.012>
- Yehia, B. R., Fleishman, J. A., Wilson, L., Hicks, P. L., Gborkorquellie, T. T., Gebo, K. A., & HIV Research Network (2011). Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*, 12(9), 535–543. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00919.x>
- Zaman, S. B., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T., & Hossain, N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>
- Zhang, F., Li, Y., Lv, Y., Zheng, B., & Xue, F. (2019). Bacterial susceptibility in bloodstream infections: Results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial Program, 2015-2016. *Journal of global antimicrobial resistance*, 17, 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.016>
- Zifodya, J. S., & Crothers, K. (2019). Treating bacterial pneumonia in people living with HIV. *Expert review of respiratory medicine*, 13(8), 771–786. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1634546>

**ANEXOS**

## ANEXO 1

### Planilla de vaciamiento de datos del estudio.

HC:	Edad:	Sexo:	Servicio:
F. ingreso: / /		F. egreso: / /	
<b>Relacionados con VIH:</b> Tiempo VIH (años): <input type="checkbox"/> (>1); <input type="checkbox"/> (1-5); <input type="checkbox"/> (+5-10) <input type="checkbox"/> (>10) Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> cel/mm <sup>3</sup> : ( $\geq 200$ ); <input type="checkbox"/> (201-350); <input type="checkbox"/> (351-500); <input type="checkbox"/> (>500 cel/mm <sup>3</sup> ) Carga viral cp/ml: <input type="checkbox"/> No detectable; <input type="checkbox"/> >1000; <input type="checkbox"/> >1000			
<b>Tipo de Infección bacteriana:</b> <input type="checkbox"/> IAC <input type="checkbox"/> IAAS			
<b>Tipo de infección:</b> <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> ITSCM <input type="checkbox"/> ITSS <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> ITUCV <input type="checkbox"/> IPPB <input type="checkbox"/> NAV <input type="checkbox"/> ISQ <input type="checkbox"/> Otras			
<b>Factores de riesgo:</b> Estadía hospitalaria (días): <input type="checkbox"/> ( $\geq 10$ ) <input type="checkbox"/> > (10) Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> cel/mm <sup>3</sup> ( $\geq 200$ ): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<b>Uso de dispositivos:</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Tipo de dispositivo: <input type="checkbox"/> CVC <input type="checkbox"/> CH <input type="checkbox"/> CV <input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> Otros (Tubo endotraqueal, cánula de traqueotomía, sonda torácica o abdominal)			
<b>Muestras:</b> <input type="checkbox"/> Esputo <input type="checkbox"/> LBA <input type="checkbox"/> LP <input type="checkbox"/> ATB <input type="checkbox"/> Hemocultivo <input type="checkbox"/> Urocultivo <input type="checkbox"/> Líquido peritoneal <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Exudado otico <input type="checkbox"/> Otros			
<b>Grupo de bacterias de Relevancia clínica (GBRC):</b> 1. Enterobacterias: <input type="checkbox"/> <i>K. pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>E. coli</i> <input type="checkbox"/> <i>E. cloacae</i> , <input type="checkbox"/> <i>M. morganii</i> 2. BGNF: <input type="checkbox"/> <i>A. baumannii</i> <input type="checkbox"/> <i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/> <i>S. maltophilia</i> 3. <i>Estafilococos</i> : <input type="checkbox"/> coagulasa positivos ( <i>S. aureus</i> ) <input type="checkbox"/> ECN ( <i>S. epidermidis</i> ) 4: <i>Enterococos</i> : <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 5: <i>Streptococos spp</i> : <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<b>Aislamientos microbiológicos:</b> <input type="checkbox"/> Gram positivo <input type="checkbox"/> Gram negativo <input type="checkbox"/> <i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/> <i>K. pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>E. coli</i> <input type="checkbox"/> <i>A. baumannii</i> <input type="checkbox"/> <i>S. aureus</i> <input type="checkbox"/> ECN <input type="checkbox"/> <i>E. cloacae</i> <input type="checkbox"/> <i>M. morganii</i> <input type="checkbox"/> <i>S. maltophilia</i> <input type="checkbox"/> <i>E. fecalis</i> <input type="checkbox"/> <i>Streptococos</i> <input type="checkbox"/> Otras			
<b>Familias de antibióticos:</b> <input type="checkbox"/> Aminoglucósidos <input type="checkbox"/> Penicilinas <input type="checkbox"/> Cefalosporinas <input type="checkbox"/> Carbapenems <input type="checkbox"/> Quinolonas <input type="checkbox"/> Polimixina <input type="checkbox"/> Sulfamidas <input type="checkbox"/> Glicopéptidos <input type="checkbox"/> Oxazolidinonas <input type="checkbox"/> Streptograminas <input type="checkbox"/> Glicilglicinas <input type="checkbox"/> Macrólidos			
<b>Antibióticos explorados:</b> <input type="checkbox"/> Amicacina <input type="checkbox"/> gentamicina <input type="checkbox"/> ceftriaxona <input type="checkbox"/> ceftacídima <input type="checkbox"/> cefotaxima <input type="checkbox"/> cefepime <input type="checkbox"/> piperazilina/tazobactam <input type="checkbox"/> ciprofloxacina <input type="checkbox"/> levofloxacino <input type="checkbox"/> moxifloxacina <input type="checkbox"/> colistina <input type="checkbox"/> linezolid <input type="checkbox"/> vancomicina <input type="checkbox"/> estreptograminas(QDA) <input type="checkbox"/> clindamicina <input type="checkbox"/> suladiazina/trimetropin			

---

**Presencia de BLEE:** ☐ Si ☐ No **Carbapenemasas** ☐ Si ☐ No

---

**Resistencia antimicrobiana:**

☐ No MDR ☐ MDR ☐ XDR ☐ PDR

---

**Estado al egreso:** ☐ Vivo ☐ Fallecido

---

**Evaluación de la indicación:**

☐ Apropiado ☐ Inapropiado ☐ Innecesario

---

**Indicación inapropiada:**

- ☐ Espectro innecesariamente amplio ☐ No se ajusta a protocolos hospitalarios
  - ☐ No incluye agente causal en su espectro ☐ Uso como combinación innecesaria
  - ☐ Dosis o intervalos inapropiados ☐ Duración inapropiada
  - ☐ Fármaco de mayor toxicidad con otras alternativas disponibles
- 

**Tratamiento guiado por antibiograma** ☐ Si ☐ No

**Tratamiento adecuado** ☐ Si ☐ No

---



## **ANEXO 2**

### **Clasificación de las IAAS exploradas en el estudio (CDC, 2017).**

#### **IAU- INFECCIÓN DE APARATO URINARIO**

- ❖ IAUS - Infección de aparato urinario sintomática
- ❖ BA- Bacteriuria asintomática.
- ❖ OISU- Otras infecciones del sistema urinario

#### **ITS- INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO.**

- ❖ ITSCL- Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio.
- ❖ ITSCVC- Infección del torrente sanguíneo asociada a una línea central
- ❖ ITSS- Infección del torrente sanguíneo secundaria

#### **NEU- NEUMONIA**

- NEUCD- Neumonía definida clínicamente
- NEUCL- Neumonía con resultados específicos de laboratorio
- NEUPI - Neumonía en pacientes inmunosuprimidos

#### **EAR- EVENTO ASOCIADO AL RESPIRADOR MECÁNICO**

- ❖ CAR- Condición asociada al respirador mecánico
- ❖ Posible NAR (V) – Neumonía asociada al respirador (V)
- ❖ Probable NAR – Probable Neumonía asociada al respirador mecánico

#### **IPPB- INFECCION DE PIEL Y PARTES BLANDAS**

- ❖ Linfangitis
- ❖ Celulitis
- ❖ Úlceras de decúbito

#### **ISQ-INFECCIÓN DEL SITIO QUIRURGICO**

- ❖ Incisional superficial
- ❖ Incisional profunda
- ❖ ISQ órgano/espacio

**Se especifican a continuación los criterios para el diagnóstico de las infecciones más frecuentes que se evaluaron en el presente estudio.**

## **ITS- INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO**

- ITSC- Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio:

Las ITSC deben cubrir al menos 1 de los siguientes:

### **Criterios:**

1. El paciente tiene un agente patógeno reconocido en 1 o más hemocultivos y los microorganismos no están relacionados con una infección en otro sitio.

2. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas:

- fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ),
- escalofríos
- hipotensión

y resultados positivos del laboratorio que no están relacionados con una infección en otro sitio y contaminantes comunes de la piel (*Difteroides*, *Corinebacterium*, *Bacilo* spp, *Propionibacterium* spp, *ECN*, *streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp) en 2 o más hemocultivos tomados en oportunidades distintas, con un intervalo no mayor de 48 horas.

- ITS asociada a catéter venoso central:

Aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivo de vena periférica y cultivo de punta de

catéter en un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección.

- ITS secundaria:

Foco de infección demostrada en paciente con criterios de sepsis y aislamiento del mismo microorganismo en el foco de sepsis y en el hemocultivo.

- Flebitis: El paciente tiene al menos uno de los siguientes síntomas o signos sin ninguna otra causa que los explique:

- Fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
- Dolor
- Eritema o calor en la zona vascular afectada
- Hemocultivos negativos o no realizados

Otro criterio:

- Supuración de la zona vascular afectada
- Hemocultivos negativos o no realizados.

### **NEU- NEUMONIA**

▪ NEUCD: Neumonía definida clínicamente

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Dos o más series de radiografía torácica con infiltrado nuevo o progresivo y persistente.
- Dos o más series de radiografía torácica con consolidación
- Dos o más series de radiografía torácica con cavitación

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Fiebre
- En adultos de más de 70 años de edad, estado mental alterado sin otra causa reconocida.
- Leucocitosis ( $\geq 15.000$  WBC/mm<sup>3</sup>)
- Leucopenia ( $< 4000$  WBC/mm<sup>3</sup>)

Debe cumplir con dos (2) de los siguientes:

- Nuevo acceso de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo
- Aumento de secreciones respiratorias
- Aumento de la necesidad de aspiración (de secreciones)
- Nuevo acceso o empeoramiento de la tos
- Disnea
- Taquipnea
- Estertores
- Empeoramiento del intercambio de gases

NEUCL: Neumonía confirmada por laboratorio

(Algoritmos para la neumonía con agentes patógenos fúngicos bacterianos o filamentosos comunes y las conclusiones específicas del laboratorio)

Radiología

Dos o más radiografías de tórax seriadas con por lo menos 1 de lo siguiente:

- Infiltración nueva o progresiva y persistente.

- Consolidación

- Cavitación

Nota:

En pacientes sin patología pulmonar subyacente con una sola radiografía es suficiente.

Signos

y Síntomas: Al menos 1 de lo siguiente:

- Fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) sin otra causa reconocida.

- Leucopenia ( $< 4000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ) o leucocitosis ( $>12,000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ).

- Para adultos mayores de 70 años, el estado mental modificado con ninguna otra causa reconocida y al menos 1 de los siguientes:

- Presencia de expectoración purulenta o cambio en la calidad del esputo o secreciones respiratorias aumentadas o requisitos de aspiración incrementado.

- Presencia o empeoramiento de la tos, disnea o taquipnea.

- Presencia de estertores pulmonares.

- Compromiso del intercambio de gases

Laboratorio

Al menos 1 de lo siguiente:

- Crecimiento positivo de un hemocultivo no relacionado con otro origen de la infección.

- Crecimiento positivo de un cultivo de fluido pleural.

- Cultivo cuantitativo positivo de espécimen del tracto respiratorio bajo

NEUPI – Neumonía en pacientes inmunocomprometidos

Debe ser:

- Inmunosuprimido

- Debe tener uno (1) de lo siguiente:

- Dos o más series de radiografía torácica con infiltrado nuevo o progresivo y persistente.

- Dos o más series de radiografía torácica con consolidación

- Dos o más series de radiografía torácica con cavitación

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Fiebre

- En adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocida.

- Leucocitosis ( $\geq 15,000$  WBC/mm<sup>3</sup>)

- Leucopenia ( $< 4000$  WBC/mm<sup>3</sup>)

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Nuevo acceso de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo

- Aumento de secreciones respiratorias

- Aumento de la necesidad de aspiración (de secreciones)

- Nuevo acceso o empeoramiento de la tos

- Disnea

- Taquipnea

- Estertores

- Sonidos bronquiales en la respiración

- Empeoramiento del intercambio de gases

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Crecimiento positivo en hemocultivo no relacionado a otra causa de infección.

- Crecimiento positivo en cultivo de fluido pleural.

- Cultivo cuantitativo positivo de especímenes TRI mínimamente contaminados (lavado broqueoalveolar o cepillado de especímenes protegidos)

### **CAR- CONDICIÓN ASOCIADA AL RESPIRADOR MECÁNICO**

Debe tener:

- El paciente presenta un período basal de estabilidad o mejora en el respirador, definido:

Por un periodo mayor igual a 2 días calendario de estabilidad o disminución diaria de los valores mínimos de FiO<sub>2</sub> o de presión espiratoria final positiva (*PEEP, por sus siglas en inglés*).

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Incremento en el mínimo diario de FiO<sub>2</sub>, posterior a un periodo previo de estabilidad mayor o igual a 2 días. □ Incremento en los valores diarios mínimos de PEEP  $\geq 3$  cmH<sub>2</sub>O por sobre el mínimo diario de PEEP en el período basal, sostenido por  $\geq 2$  días calendario.

- Posible NAR – Neumonía asociada al respirador

Debe tener:

- El paciente presenta un período basal de estabilidad o mejora en el respirador, definido por un tiempo igual o mayor de 2 días de estabilidad o disminución diaria de los valores mínimos de  $\text{FiO}_2$  o de presión espiratoria final positiva (*PEEP, por sus siglas en inglés*).

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Incremento en el mínimo diario de  $\text{FiO}_2$ , posterior a un periodo previo de estabilidad mayor o igual a 2 días.
- Incremento en los valores diarios mínimos de  $\text{PEEP} \geq 3 \text{ cmH}_2\text{O}$  por sobre el mínimo diario de  $\text{PEEP}$  en el período basal, sostenido por  $\geq 2$  días calendario.

Debe ocurrir:

A partir del tercer día de respiración mecánica, o con posterioridad a ello, el paciente cumple con ambos de los siguientes criterios:

Debe cumplir con uno (1) de los siguientes:

- Fiebre
- Hipotermia
- Leucocitosis ( $\geq 15.000 \text{ WBC/mm}^3$ )
- Leucopenia ( $< 4000 \text{ WBC/mm}^3$ )

Debe cumplir de con uno lo siguiente:

- Secreciones respiratorias purulentas, definidas como secreciones de los pulmones, bronquios o tráquea que contienen  $\geq 25$  neutrófilos y  $\leq 10$  células epiteliales escamosas.
- Cultivo positivo (cualitativo, semicuantitativo o cuantitativo) de esputo, aspiración traqueal, lavado broqueo-alveolar (LBA)

### **IAU- INFECCIÓN DEL APARATO URINARIO**

- IAUS- Infección del aparato urinario sintomática.

Una infección de aparato urinaria sintomática debe conocer al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:

- fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
- urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico.

Y el paciente tiene un cultivo de orina positivo con  $\geq 105$  microorganismos por ml de orina con no más que 2 especies de microorganismos.

2. El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o los síntomas sin otra causa reconocida:

- fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ),
- urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico

Y con al menos 1 de los siguientes:

- Dos cultivos de orina con aislamiento repetido de los mismos uropatógenos (bacterias gramnegativas o *Staphylococcus saprophyticus*) con  $\geq 10^2$  colonias /ml en muestras no contaminadas.
- Cultivo con  $\geq 10^5$  colonias/ml con un solo uropatógeno (bacterias Gram negativas o *Estafilococo saprofíticos*) en un paciente que es tratado por un agente antimicrobiano eficaz para una infección del aparato urinario.
- El médico diagnostica una infección del aparato urinario
- El médico impone una terapia para una infección de aparato urinario.

BA- Bacteriuria asintomática.

Una bacteriuria asintomática debe cubrir al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente ha tenido un catéter urinario colocado dentro de los siete días previos al cultivo urinario

Y el paciente tiene un cultivo de orina positivo, es decir más de  $10^5$  microorganismos por mililitro de orina con no más que 2 especies de microorganismos.

Y el paciente no tiene síntomas.

2. El paciente no ha tenido un catéter urinario colocado dentro de los siete días previos al cultivo urinario

Y el paciente ha tenido al menos 2 cultivos de orina positivos, es decir  $\geq 10^5$  microorganismos por mililitros de orina con aislamiento repetido del mismo microorganismo y solo 2 tipos de microorganismos.

Y el paciente no tiene síntomas.

## **IPPB. INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS**

Infecciones de úlceras de decúbito:

1. El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa identificable:

- eritema, dolor o aumento de volumen de los bordes de la lesión y

2. Se aísla un microorganismo mediante punción o biopsia de tejido del borde de la úlcera.

Piel (piel y tejido celular subcutáneo):

Las infecciones en piel deben reunir al menos uno de los siguientes criterios:

1. El paciente tiene secreción purulenta, pústulas, vesículas o forúnculos (excluyendo al acné)

2. El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o síntomas locales sin otra causa identificable: dolor, aumento de volumen, eritema o aumento de temperatura.

Y al menos uno de los siguientes:

1. Obtención de microorganismo no comensal habitual del sitio afectado.

2. Prueba no dependiente de cultivo positiva.

3. Células gigantes multinucleadas vistas al microscopio proveniente del tejido afectado

Partes blandas (músculo o fascia, incluyen fascitis necrotizante, gangrena infecciosa, celulitis necrotizante, miositis infecciosa, linfadenitis o linfangitis):

Deben reunir al menos uno de los siguientes criterios:

1. Se aíslan microorganismos del sitio afectado.

2. Presencia de drenaje purulento en el tejido afectado.

3. El paciente tiene un absceso u otra evidencia de infección al examen físico o histopatológico.



### ANEXO 3

#### ***Bacterias aisladas con frecuencias inferiores a 1% por año***

##### **AISLAMIENTOS DE BACTERIAS GRAMNEGATIVAS**

<b>Aislamientos de bacterias gramnegativas N=28</b>			
<b>Enterobacterias (n=11)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Bacterias no fermentadoras (n=17)</b>	<b>Frecuencia</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	2	<i>Brevundimonas diminuta/vesicularis</i>	2
<i>Salmonella group</i>	2	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	<i>Pseudomonas putida</i>	1
<i>Pantoea spp</i>	2	<i>Acinetobacter ursingii</i>	2
<i>Serratia liquefasciens</i>	1	<i>Sphingobacterium thalpophilum</i>	1
<i>Serratia fonticola</i>	1	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	<i>Methilobacterium spp</i>	1
		<i>Oligella ureolytica</i>	2
		<i>Aeromonas hydrophila</i>	1
		<i>Aeromonas salmonicida</i>	1
		<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1
		<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1
		<i>Branhamella catarrhalis</i>	1

### AISLAMIENTOS DE BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

<b>Bacterias grampositivas ( N=34)</b>	<b>Frecuencia</b>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2
<i>Kocuria kristinae</i>	3
<i>Kocuria varians</i>	2
<i>Micrococcus luteus</i>	3
<i>Actinobacillus ureae</i>	3
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2
<i>Staphylococcus sciuri</i>	3
<i>Staphylococcus caprae</i>	2
<i>Streptococcus suis</i>	3

## ANEXO 4

**CONSENSO LATINO AMERICANO** (Jiménez Pearson MA, 2019).

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam
	Piperacilina, tazobactam
	Ceftacidima o cefotaxima/ceftriazona o cefepima
	Imipenem o meropenem
MDR: resistente a 3 de los 12 grupos de antibióticos	Aztreonam
XDR: resistente a 10 u 11 de los 12 grupos de antibióticos	Gentamicina
PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	Amicacina
	Ciprofloxacino
	Trimetoprima-sulfametoxazol
	Fosfomicina
	Tigeciclina
	Colistina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina, tazobactam
	Ceftacidima
	Cefepima
MDR: resistente a 3 de los 10 grupos de antibióticos	Aztreonam
XDR: resistente a 8 o 9 de los 10 grupos de antibióticos	Imipenem
PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	Meropenem
	Gentamicina
	Amicacina
	Ciprofloxacino o levofloxacino
	Colistina

DEFINICIÓN	GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS
<i>Acinetobacter spp.</i>	
	Ampicilina-sulbactam
	Piperacilina, tazobactam
	Ceftacidima o cefepima
	Imipenem o meropenem
MDR: resistente a 3 de los 11 grupos de antibióticos	
XDR: resistente a 9 o 10 de los 11 grupos de antibióticos	Gentamicina
PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	Amicacina
	Ciprofloxacino
	Trimetoprima-sulfametoxazol
	Minociclina
	Tigeciclina
	Colistina

**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA  
DEL AUTOR SOBRE EL  
TEMA DE LA TESIS**

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

### PUBLICACIONES

- **Ortega González LM**, Marrero Martínez O, Valdés Casanova J, Baly Gil A, Verdasquera Corcho D. *Infecciones bacterianas y patógenos relacionados en pacientes cubanos con virus de inmunodeficiencia humana, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", 2014-2017. Revista Cubana de Salud Pública; 2020, 46 (4).*
- **Ortega González LM**, Marrero Martínez O, Duque Vizcaino M, Verdasquera Corcho D. *"Health care associated infections in Cuban patients at Institute "Pedro Kourí": Risk, causes and Public health impact". Jupiter online journal. Public Health. Vol 5 Issue 2 - October 2019. DOI: 10.19080/JOJPH.2019.05.555658*
- **Ortega González LM**, Duque Vizcaíno d, Valdés Casanova J, Verdasquera Corcho D. *Sepsis grave en la unidad de terapia intensiva del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Revista Cubana de Salud Pública; 2018; 44(2):213-223.*
- Mederos J, **Ortega LM**, Quiñones D, Presedo C, Ramos N. *Uso inapropiado de antibióticos en pacientes cubanos hospitalizados con virus de inmunodeficiencia humana. Panorama. Cuba y Salud 2018;13(3): 51-57*

## **PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN EVENTOS CIENTÍFICOS**

1. Taller sobre Uso Racional de los Antimicrobianos. Uso de antibióticos. Uso de antibióticos en Infecciones Bacterianas de PVV, IPK. 2014-2017. Conferencista. (25-6-2019).
2. Evento Micro CIMEQ 2019. Problemática en las infecciones bacterianas en PVV. “Antibióticos que no están siendo efectivos. IPK 2014-2017”.
3. I Simposio Iberoamericano. Antimicrobianos 2019. Farmacéutica 8 de Marzo. “Resistencia antimicrobiana. Perfil de resistencia en infecciones bacterianas de pacientes VIH. IPK- 2014-2017”. Conferencista.
4. Curso Nacional. ENSAP. “Relación Beneficio-riesgo en la selección y uso racional de los antimicrobianos. Infecciones bacterianas y resistencia antibiótica en VIH. IPK, 2014-2017. (15-30 abril 2019).
5. “Taller de intercambio técnico en el marco de la semana mundial de concientización sobre el uso de los antibióticos 2019”. Resistencia Microbiana. IPK, 2014-2017. Experiencia IPK. CECMED
6. XII Congreso Nacional Sociedad Cubana de Medicina Interna. MEDINTERN 2019. “Comorbilidades en VIH”. Infecciones bacterianas. Profesor. 28 octubre 2019.
7. VIII Congreso Internacional y XVI Nacional de Oftalmología. Microorganismos resistentes un retraso en la era pre. Antibiótica. Resistencia microbiana. IPK 2014-2017. Conferencista. (2-5 mayo 2018).
8. Curso de optimización del uso de antimicrobianos: Gestión de la resistencia a los antimicrobianos. University of Dundee and British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 2018. (Trabajo final). Uso de antibióticos en Infecciones bacterianas en VIH/sida. IPK).

9. Congreso 80 Aniversario del Instituto de Medicina Tropical. "Pedro Kouri". IX Congreso Cubano de Microbiología Y Parasitología. VI Congreso Nacional de Medicina Tropical. VI Seminario Internacional sobre la infección por el VIH y el sida en Cuba. (Dic-2017). Simposio de Enfermedades Asociadas a Servicio Sanitarios. "Infecciones bacterianas no relacionadas con VIH. Situación de la resistencia. IPK, 2014-2017". Conferencista.
10. Congreso 80 Aniversario del Instituto de Medicina Tropical. "Pedro Kouri". IX Congreso Cubano de Microbiología Y Parasitología. VI Congreso Nacional de Medicina Tropical. VI Seminario Internacional sobre la infección por el VIH y el sida en Cuba. (Dic-2017). Profesor coordinador del curso pre-congreso. "Actualidad en Enfermedades Infecciosas." Antibióticos y Resistencia. Experiencias del IPK".
11. Simposio VIH/sida. "Terapia Antirretroviral en situaciones límites". Conferencista. (5-8 dic 2017).
12. X Taller de atención al paciente crítico. Clínica. "Cira García". "Infecciones bacterianas graves y shock séptico en VIH". 17 junio 2016.
13. IV Taller de Resistencia Antimicrobiana en Bacterias y Hongos patógenos. La Habana, Cuba. 6 noviembre 2015. Infecciones Bacterianas en pacientes VIH. IPK, 2015. Póster.
14. Conferencias en intercambio internacional. Experiencia del uso de Colistina en Cuba. IPK. República Dominicana. Nov 2015.
15. VIII. Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. V Congreso Nacional de Medicina Tropical. V Seminario Internacional sobre infección por el VIH-SIDA en Cuba. (14-16 octubre 2014). Curso Pre Congreso. Actualización en enfermedades infecciosas. "Infecciones bacterianas en VIH. IPK-.2014".



## **TESIS TUTOREADAS**

-Tutor de Tesis de Maestría en Infectología y Enfermedades Tropicales. “Comportamiento de las infecciones asociadas a la atención sanitaria”. IPK; enero-junio, 2016. Autora: Dra. Odalys Marrero Martínez. Enero 2018.

-Tutor de la Tesis de Maestría en Infectología y Enfermedades Tropicales:” Caracterización del uso de antibióticos en pacientes con vih”. Instituto “Pedro Kourí”, septiembre-diciembre 2016. Autor: Dr. Jorge Mederos Hernández. Diciembre 2017.

## **Proyectos de investigación:**

Jefe de Proyecto: Dra. Lilia María Ortega Gonzalez. “Caracterización clínica-microbiológica, factores de riesgo y prevención de las infecciones bacterianas en pacientes VIH cubanos atendidos en el Instituto “Pedro Kourí”. 2017-2021”.

**PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DEL  
AUTOR NO RELACIONADAS  
CON TEMA DE LA TESIS**

## OTRAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DEL AUTOR NO RELACIONADAS CON TEMA DE LA TESIS

- Sierra B, Pérez AB, Aguirre E, Bracho C, Valdés O, Jimenez N, Baldoquin W, Gonzalez G, **Ortega LM**, Montalvo MC, Resik S, Alvarez D, Guzmán MG. Association of Early Nasopharyngeal Immune Markers With COVID-19 Clinical Outcome: Predictive Value of CCL2/MCP-1. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 3;7(10):ofaa407. doi: 10.1093/ofid/ofaa407. PMID: 33123608; PMCID: PMC7499702.
- Caballero A, Filgueira L, Betancourt J, Sanchez N, Hidalgo C; Ram A, Martinez A, Despaigne RE, Escalona A, Diaz H, Merino E, **Ortega LM**, Castillo U, Ramos M, Saavedra D, Garcia Y, Lorenzo G, Cepeda M, Arencibia M, Cabrera L, Domecq M, Estevez D, Valenzuela C, Lorenzo, Sanchez L, Mazorra Z, León K, Crombet T. Treatment of COVID-19 patients with the anti-CD6 antibody itolizumab. *Clinical & Translational Immunology* 2020; e1218. doi: 10.1002/cti2.1218 [www.wileyonlinelibrary.com/journal/cti](http://www.wileyonlinelibrary.com/journal/cti)
- Alemán Y, Kourí V, Pérez L, Fonseca C, Pérez J, **Ortega LM**, Baños Y, Álvarez A, Correa C, Martínez Y, Soto Y, Limia C, Campos J, Caturra Y, Alvarez D, Pintos Y, Añé AL, Joanes J. HIV-1 Antiretroviral Resistance in Cuba, 2009–2014 MEDICC Review, July 2018, Vol 20, No. 3
- Illnait MT, **Ortega LM**, Hagen F, Martínez GF. Fatal *Cryptococcus gattii* genotype AFLP5 infection in an immunocompetent Cuban patient. *Medical Mycology Case Reports* 2 (2013) 48–51.
- García Castellanos T, Castillo Marshall A, **Ortega González LM**. Microorganismos aislados en UCI. Identificación y resistencia. *Rev Cub Med Int Emerg* 2014; 13(2).
- **Ortega LM**, Verdasquera D. *Leptospirosis humana: Pautas para la prevención y control*. Editorial Dampsa. La Habana/Panamá. OPS/OMS en Cuba. ISBN 978-9962-9000-1-6. (2012).

- **Ortega LM.** *Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. Trastornos del equilibrio acido-base. Cap 35. pag 274-286; 2012.*
- Verdasquera D, **Ortega L**, Fernández C, Obregón AM, Rodríguez I, Miyar R. *Leptospirosis humana. Rev Panam Infectol 2011; 13(1); 28-35.*
- Rodríguez I, Ortega **LM**, Fernández C, Rodríguez ME, Scheurer C, Lienhard R. *Borreliosis de Lyme en Cuba. A propósito de nuevos casos. Rev Panam Infectol 2011; 9 (3): 37-41.*
- **Ortega LM.** *Enterococos. Actualización Revista Habanera de Ciencias Médicas 2010:9(4) 507-515.*
- Verdasquera D; **Ortega LM**; Rodríguez I; Zamora Y; Rodríguez E; Campillo D; Miyar R. *Diseño de un instrumento para evaluar el nivel de conocimientos, sobre leptospirosis humana, en médicos de la atención primaria de salud. Rev Cubana de Medicina Integral General. Vol 26. No 3, julio- septiembre 2010.*
- *Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH-SIDA. Ministerio de Salud Pública de Cuba: Pautas para la atención integral al paciente con infección por VIH/Sida en Cuba. Junio de 2009.*
- Fernández Molina C, Zamora Martínez Y, Rodríguez PN, Rodríguez González I, Berdasquera Corcho D, **Ortega González LM.** *Diagnóstico de Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum y Ureaplasma urealyticum en pacientes con vaginosis bacteriana. Rev Cubana Med Trop. 2007 May-Aug;59(2):108-12*
- Verdasquera D, Barrera BA, Barroso J, Perez A, Fernández C, **Ortega L.** *Mortalidad por leptospirosis humana, 2005-2006. Rev Panam Infectol. 2010 11(4); 19-26.*

- **Ortega LM.** *Temas de Medicina Integral, Volumen II, Infección por virus de la Inmunodeficiencia Humana. pág. (417-421). Fiebre Tifoidea. pág (426-429); Lepra (Enfermedad de Hansen) pág (430-434).*
- **Ortega LM.** *Manual de diagnóstico y tratamiento en Medicina Interna. Trastornos del equilibrio acido-base. Cap 29. pág. 254-265; 2006*
- *Miralles F, Ortega LM, Oropesa L, Rodríguez F, Capó V. Comportamiento de linfoma relacionado con VIH/SIDA en el Instituto “Pedro Kourí”. 2004-2005. Rev Cubana Med Trop 2006;58(3):248-53*
- *Liz A, Sánchez M, Ortega LM. Síndrome metabólico, una asociación de factores de riesgo Revista Avances Médicos de Cuba. No 36/2003.*
- **Ortega LM, Fernández J, Durán G.** *Enfermedad coronaria aguda: consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales. Resumed 2002; 14(4):162-175.*
- **Ortega LM.** *Characteristics of Cd4+ T-Cell Count and P24 Antigen. Determination in Aids Patients Taking Combination Antiretroviral Therapy. MEDICC Reviews Vol III.No1-2 2001*
- **Ortega LM.** *Dengue: un problema siempre emergente. Resumed 2001; 14(2):41-52.*
- *Caballero R, Batista, Ortega LM; Rodriguez ME. Vaginosis Bacteriana Resumed 2000; 13(2): 63-75.*
- *Batista R, Ortega LM, Fernández G. Diabetes Mellitus. Manejo y consideraciones terapéuticas. Resumed 1999; 11(1): 6-23.*
- *Ruibal A, Perez Abalo S, Ortega LM, Lino P, Hernandez S. “Atención intensiva al anciano en estado crítico”. Revista Información Científica. vol.6, no.5, diciembre 1995.*

- **Ortega LM.** *Guía para el tratamiento de la enfermedad cerebro vascular.*  
*Revista Información Científica vol.4, no.5, octubre 1995.*