



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA
EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA EN EL PERÍODO
2019-2021

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: MARÍA BELÉN MUÑOZ LALANGUI

DIRECTORA: BQ. MISHHELL CAROLINA MORENO SAMANIEGO

RIOBAMBA – ECUADOR

AÑO 2023

© 2023, **María Belén Muñoz Lalangui**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, MARÍA BELÉN MUÑOZ LALANGUI, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 19 de enero de 2023.






María Belén Muñoz Lalangui

060543757-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Proyecto de Investigación, **EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA EN EL PERÍODO 2019-2021**, realizado por la señorita, **MARÍA BELÉN MUÑOZ LALANGUI**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dra. Adriana Monserrath Monge Moreno MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2023-01-19
BQ. Mishell Carolina Moreno Samaniego MSc. DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-01-19
Dra. Elizabeth del Rocío Escudero Vilema MSc. ASESORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-01-19

DEDICATORIA

Con infinito amor y gratitud, quiero dedicar el presente trabajo de titulación a Dios quien ha guiado mi camino y ha bendecido mi vida ayudándome a cumplir mis metas, también por colocar en mi camino a personas muy buenas que siempre me apoyan y son mi fortaleza frente a las dificultades. A mis padres Luis Muñoz y Enma Lalangui que han sido un ejemplo de lucha y esfuerzo en mi vida; y que con todo su amor me han apoyado en todas mis decisiones, siempre animándome a lograr lo que me propongo. A mis hermanas Tatiana y Cristina Muñoz con quienes he compartido muchos momentos y me han brindado el aliento necesario para seguir adelante. A mis sobrinos Anthony y Julián que son como mis hermanos pequeños y me han llenado de amor, sentimientos de emoción y nostalgia. A mis amigos Jennifer Jácome, Estefany Trujillo y Diego Gallegos por ser mis compañeros incondicionales de aventuras, recorrer este largo camino de la mano y brindarme todo su amor y apoyo tanto en los momentos buenos como en los malos.

María

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por guiarme, cuidarme y ser un apoyo en mi camino. A mis padres y familia por ser los pilares de mi vida; animarme y apoyarme incondicionalmente en cada paso del camino para que pueda lograr mis metas. A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y a la facultad de Ciencias por abrirme sus puertas, formarme profesionalmente y permitirme conocer personas maravillosas con quienes he vivido experiencias muy gratas. Agradezco a quienes fueron mis maestros por enseñarme con paciencia y dedicación cada materia. Al Hospital IESS de nuestra ciudad de Riobamba por brindarme la confianza y las facilidades en el desarrollo de mi trabajo en la institución. A mi tutora de tesis BqCl. Mishell Moreno que me ha acompañado en este último peldaño para lograr graduarme.

María

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE ILUSTACIONES.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMEN.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1. Antecedentes de la investigación.....	4
1.1.1. <i>Antecedentes internacionales</i>	4
1.1.2. <i>Antecedentes nacionales</i>	6
1.2. Bases teóricas.....	8
1.2.1. <i>Resistencia bacteriana</i>	8
1.2.2. <i>Mecanismos de resistencia</i>	10
1.2.2.1. <i>Mecanismos genéticos</i>	10
1.2.2.2. <i>Mecanismos bioquímicos</i>	10
1.2.3. <i>Grupos de antibióticos</i>	14
1.2.3.1. <i>Antibióticos dirigidos a la pared celular</i>	15
1.2.3.2. <i>Inhibidores de la biosíntesis de proteínas</i>	17
1.2.3.3. <i>Antibióticos que alteran el metabolismo o la estructura de ácidos nucleicos</i>	18
1.2.3.4. <i>Inhibidores del metabolismo del ácido fólico</i>	19
1.2.3.5. <i>Antibióticos que actúan alterando la membrana citoplasmática</i>	20
1.2.3.6. <i>Inhibidores de las enzimas Betalactamasas</i>	21
1.2.4. <i>Combinaciones antibióticas</i>	21
1.2.4.1. <i>Quinupristina más dalfopristina</i>	21
1.2.4.2. <i>Amoxicilina más ácido clavulánico</i>	21
1.2.4.3. <i>Sulfametoxazol más trimetoprim</i>	22
1.2.4.4. <i>Ampicillina más sulbactam</i>	22
1.2.4.5. <i>Piperacilina más tazobactam</i>	22
1.2.5. <i>Enterobacterias de importancia hospitalaria</i>	23
1.2.5.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	23

1.2.5.2.	<i>Escherichia coli</i>	23
1.2.5.3.	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	23
1.2.5.4.	<i>Enterococcus spp.</i>	24
1.2.5.5.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	24
1.2.5.6.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25
1.2.6.	Tipos de estudio para sensibilidad a antimicrobianos	26
1.2.6.1.	<i>Dilución en agar</i>	26
1.2.6.2.	<i>Microdilución en caldo para bacterias anaerobias</i>	26
1.2.6.3.	<i>Método de Epsilon test</i>	27
1.2.6.4.	<i>Método del antibiograma disco-placa</i>	27

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	29
2.1.	Tipo y diseño de investigación	29
2.1.1.	<i>La naturaleza o enfoque de estudio</i>	29
2.1.2.	<i>Diseño de estudio</i>	29
2.1.2.1.	<i>Tipo de diseño no experimental</i>	29
2.2.	Ubicación del lugar de estudio	29
2.3.	Población de estudio	30
2.3.1.	<i>Criterios de Inclusión</i>	30
2.3.2.	<i>Criterios de Exclusión</i>	30
2.4.	Instrumentos y técnicas para la recolección de datos	30
2.4.1.	<i>Primera fase</i>	30
2.4.2.	<i>Segunda fase</i>	30
2.4.3.	<i>Tercera fase</i>	30
2.5.	Variables	31
2.6.	Resumen de la metodología empleada	31

CAPÍTULO III

3.	ÁNÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
3.1.	Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos	32
3.1.1.	<i>Edades y genero de los pacientes ingresados en UCI</i>	32
3.2.	Microorganismos estudiados	33
3.3.	Antibióticos estudiados	37
3.3.1.	<i>Sensibilidad antimicrobiana a los antibióticos</i>	41

3.3.1.1.	<i>Aminoglucósidos</i>	41
3.3.1.2.	<i>Penicilinas</i>	43
3.3.1.3.	<i>Cefalosporinas</i>	46
3.3.1.4.	<i>Carbapenémicos</i>	50
3.3.1.5.	<i>Glicopéptidos</i>	52
3.3.1.6.	<i>Lincosámidas</i>	53
3.3.1.7.	<i>Macrólidos</i>	54
3.3.1.8.	<i>Oxazolidinona</i>	56
3.3.1.9.	<i>Fluoroquinolonas</i>	57
3.3.1.10.	<i>Rifampicinas</i>	60
3.3.1.11.	<i>Tetraciclinas y glicilciclinas</i>	61
3.3.1.13.	<i>Fosfonatos</i>	63
3.3.1.14.	<i>Nitrofuranos</i>	64
3.3.1.15.	<i>Polimixinas</i>	65
3.3.2.	<i>Combinaciones antibióticas utilizadas</i>	66
3.4.	Mecanismos de resistencia reportados en los resultados de estudios de sensibilidad	76
3.5.	Efectividad y resistencia de los grupos antibióticos	80
	CONCLUSIONES	89
	RECOMENDACIONES	91
	GLOSARIO	
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-3:	Rango de edades de los pacientes ingresados en UCI en el período 2019-2021 ..	32
Tabla 2-3:	Sexo de los pacientes ingresados en UCI en el período 2019-2021	33
Tabla 3-3:	Frecuencia y porcentaje de bacterias Grampositivas y Gramnegativas encontradas en los pacientes ingresados en UCI	34
Tabla 4-3:	Tabla cruzada microorganismo y antibiótico.....	37
Tabla 5-3:	Frecuencia y porcentaje de antibióticos con casos resistentes.....	39
Tabla 6-3:	Resultados de pruebas de sensibilidad en antibióticos Aminoglucósidos.	41
Tabla 7-3:	Resultados de pruebas de sensibilidad de Estreptomicina.....	43
Tabla 8-3:	Resultados de pruebas de sensibilidad en Penicilinas.	44
Tabla 9-3:	Resultados de pruebas de sensibilidad en Cefalosporinas de 1ra generación.	46
Tabla 10-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 2da generación.	47
Tabla 11-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 3ra generación.....	48
Tabla 12-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 4ta generación.	49
Tabla 13-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Carbapenémicos.	50
Tabla 14-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Macrólidos.	54
Tabla 15-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Fluoroquinolonas de segunda generación	57
Tabla 16-3:	Resultados de pruebas de inhibición en Fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación	58
Tabla 17-3:	Resultados de pruebas de inhibición en tetraciclinas y gliciliclinas	61
Tabla 18-3:	Frecuencia de microorganismos con BLEE reportados en las pruebas de inhibición	76
Tabla 19-3:	Frecuencia de microorganismos KPC positivos reportados en los estudios de sensibilidad.....	78
Tabla 20-3:	Frecuencia de microorganismos que se reportaron como portadores.....	78
Tabla 21-3:	Estadístico de prueba Kruskal Wallis para las 3 combinaciones antibióticas.....	81
Tabla 22-3:	Estadístico de prueba Kruskal Wallis	82
Tabla 23-3:	Resultados de pruebas de normalidad.....	84
Tabla 24-3:	Resultados de pruebas de homogeneidad de varianzas.	84
Tabla 25-3:	Resultados del ANOVA de Welch	85
Tabla 26-3:	Resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Games-Howell.....	85

ÍNDICE DE ILUSTACIONES

Ilustración 1-1:	Clasificación de los agentes antibióticos según su mecanismo de acción ..	15
Ilustración 2-1:	Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana.....	16
Ilustración 3-1:	Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica	17
Ilustración 4-1:	Antibióticos que alteran el metabolismo o estructura de ácidos nucleicos .	19
Ilustración 5-1:	Antibióticos que bloquean la síntesis de factores metabólicos.	20
Ilustración 6-1:	Antibióticos que alteran la membrana citoplasmática	20
Ilustración 7-2:	Metodología aplicada para la recolección y tratamiento de datos	31
Ilustración 8-3:	Porcentaje de microorganismos aislados.....	35
Ilustración 9-3:	Porcentaje de tipos de muestras analizadas.	36
Ilustración 10-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Vancomicina	52
Ilustración 11-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Clindamicina.	53
Ilustración 12-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Linezolid.	56
Ilustración 13-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Rifampicina.	60
Ilustración 14-3:	Resultados de las pruebas de inhibición para Fosfomicina	63
Ilustración 15-3:	Resultado de pruebas de inhibición para Nitrofurantoína.....	64
Ilustración 16-3:	Resultados de las pruebas de inhibición para Colistina.	65
Ilustración 17-3:	Resultados de pruebas de inhibición para Amoxicilina/Ácido Clavulánico	66
Ilustración 18-3:	Resultados de las pruebas de inhibición a Ampicilina/Sulbactam.....	67
Ilustración 19-3:	Resultados de las pruebas de inhibición para Piperacilina más Tazobactam	68
Ilustración 20-3:	Resultados de las pruebas de inhibición para Trimetoprim/Sulfametoxazol	69
Ilustración 21-3:	Resultados de las pruebas de inhibición para Quinuspristina/Dalfopristona	70
Ilustración 22-3:	Microorganismos con resistencia alta, media y baja	71
Ilustración 23-3:	Microorganismos y casos resistentes.	72
Ilustración 24-3:	Microorganismos y casos sensibles.....	73
Ilustración 25-3:	Porcentajes de sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a grupos antibióticos	74
Ilustración 26-3:	Porcentajes de sensibilidad de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a los betalactámicos	74
Ilustración 27-3:	Porcentajes de resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a los grupos antibióticos	75

Ilustración 28-3:	Porcentajes de resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a los betalactámicos.	76
Ilustración 29-3:	Efectividad de los grupos antibióticos.....	80
Ilustración 30-3:	Líneas simples de las medias de efectividad de los grupos aminoglucósidos, betalactámicos y combinaciones antibióticas.	81
Ilustración 31-3:	Inefectividad de los distintos grupos de antibióticos	82
Ilustración 32-3:	Líneas simples de las medias de efectividad de los grupos betalactámicos, quinolonas y combinaciones antibióticas.	83
Ilustración 33-3:	Líneas simples de los reportes de pruebas de sensibilidad (sensible, resistente e intermedio).....	86
Ilustración 34-3:	Antibióticos vs cantidad de reportes de pruebas de inhibición (sensible, intermedio, resistente).....	87

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: SOLICITUD A LA DIRECCIÓN DE CARRERA

ANEXO B: SOLICITUD AL HOSPITAL IESS RIOBAMBA PARA LA RECOPIACIÓN
DE DATOS

ANEXO C: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
IDSA	Infectious Diseases Society of America
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
EPC	Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas
NDM	New Delhi Metalobetalactamasa
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
EGM	Elementos Genéticos Móviles
CMI	Concentraciones Mínimas Inhibitorias
BGN	Bacilos Gramnegativos
DAP	Daptomicina
PBP	Proteínas de unión a penicilina
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
FQ	Fluoroquinolonas
MBC	Concentración Mínima Bactericida
IRAS	Infecciones Respiratorias Agudas
NDM	New Delhi Metalobetalactamasa
RAM	Resistencia antimicrobiana
MMR	Microorganismos multirresistentes
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
ERV	<i>Enterococcus spp.</i> que presenta resistencia a vancomicina
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
PBP	Penicillin-binding-protein
AG	Aminoglucósidos
E-TEST	Método de espilómetro
ANT	Aminoglucósido-adeniltransferasas
SCN	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo
UCIN	Unidades de cuidados intensivos neonatales
MLS_B	Macrólido-lincosamida-estreptogramina B
PIP-TZ	Piperacilina más tazobactam

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la resistencia bacteriana adquirida en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General IESS Riobamba en el período 2019-2021. Para ello se realizó un estudio retrospectivo y cuantitativo donde se utilizó los datos reportados por el laboratorio del hospital y se empleó cálculos matemáticos y análisis estadísticos mediante los softwares SPSS y Excel, tuvo un diseño transversal por ser realizado en un período de tiempo determinado sin manipular las variables, se incluyó a todos los reportes microbiológicos de pacientes ingresados en UCI en los respectivos años de estudio. Mediante esta metodología se obtuvo un total de 361 muestra donde se identificó que los microorganismos Gramnegativos fueron los más frecuentemente aislados en las muestras obtenidas de los pacientes, especialmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Se observó una alta resistencia a los antibióticos betalactámicos, lo cual se respaldó con los reportes de mecanismos de resistencia que se encontró, como la producción de BLEE capaces de hidrolizar gran parte de betalactámicos con 72 casos positivos; 57 aislados de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC resistentes también a carbapenémicos; y 29 muestras de patógenos portadores del gen *MecA* con resistencia a la meticilina y a la mayoría de cefalosporinas. De esta forma se concluyó que la resistencia a los antibióticos ha aumentado de manera drástica, lo que sembró gran preocupación por las pocas opciones terapéuticas seguras y eficaces para tratar infecciones. Se recomienda que se implementen nuevas medidas en base a la situación sanitaria actual por ejemplo mayor control en la dispensación de antibióticos que ayude a evitar la automedicación y apoye a la problemática de resistencia bacteriana.

Palabras clave: <RESISTENCIA ANTIMICROBIANA>, <BACTERIAS RESISTENTES>, <BETALACTAMASAS>, <CARBAPENEMASA>, <UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS>, <INFECCIONES BACTERIANAS>, <RESISTENCIA ADQUIRIDA>.

0617-DBRA-UPT-2023



ABSTRACT

The aim of this research was to evaluate the acquired bacterial resistance in patients admitted to the Intensive Care Unit of the Hospital General IESS Riobamba during 2019-2021. For this purpose, a retrospective and quantitative study was conducted using data reported by the hospital laboratory and mathematical calculations and statistical analysis using SPSS and Excel, the study had a cross-sectional design because it was conducted in a given period of time without manipulation of variables, all microbiological reports of patients admitted to ICU in the respective years of study were included. Through this methodology, a total of 361 samples were obtained, where it was identified that Gram-negative microorganisms were the most frequently isolated in the samples obtained from the patients, especially *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. A high resistance to beta-lactam antibiotics was observed, which was supported by the reports of resistance mechanisms found, such as the production of BLEE capable of hydrolyzing most beta-lactams with 72 positive cases; 57 isolates of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* also resistant to carbapenems; and 29 samples of pathogens carrying the *mecA* gene with resistance to methicillin and most cephalosporins. It was thus concluded that antibiotic resistance has increased dramatically, raising great concern about the few safe and effective therapeutic options to treat infections. It is recommended that new measures be implemented based on the current health situation, for example, greater control in dispensing of antibiotics to prevent self-medication and support the problem of bacterial resistance.

Keywords: <ANTIMICROBIAL RESISTANCE>, <RESISTANT BACTERIA>, <BETA-LACTAMASES>, <CARBAPENEMASE>, <INTENSIVE CARE UNIT>, <BACTERIAL INFECTIONS>, <ACQUIRED RESISTANCE>.



Lcdo. Edison Hernán Salazar Calderón
C.I. 0603184698

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana representa un problema de salud a nivel mundial, se ha evidenciado en todas las especies bacterianas debido a mecanismos intrínsecos que estas han adquirido, permitiéndoles tolerar los antibióticos.

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), la sobreinfección bacteriana en los pacientes hospitalizados siempre ha simbolizado un problema que cada vez toma mucha más importancia debido al incremento de la aparición de bacterias multirresistentes. Según Paz et al. (2008, p.143-144), el ingreso hospitalario representa un riesgo de contraer infecciones nosocomiales hasta en un 10% dentro de cualquier servicio. A excepción de la UCI donde este riesgo puede ser tan alto como un 40%, siendo más frecuente en pacientes que se encuentren bajo ventilación mecánica invasiva; o pacientes con larga estancia hospitalaria, que presentan el uso de antibióticos como un tratamiento habitual (Paz et al. 2008, p.143-144).

La base del tratamiento se debería fundamentar en el conocimiento de las especies bacterianas prevalentes en el área de hospitalización en la que se encuentra el paciente, además, del espectro de resistencia y sensibilidad de estos microorganismos en cada ambiente hospitalario. Algunos de los microorganismos que han demostrado ser resistentes a la gran mayoría de los antibióticos son *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Salmonella spp*, Esto representaría un riesgo a la salud de la población y ha sido calificado según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los problemas sanitarios urgentes de dimensión mundial (OPS, 2021).

Aun cuando es muy importante realizar el seguimiento de la resistencia bacteriana en una escala global, la información que pueda ser proporcionada a nivel local de los patógenos prevalentes en regiones o unidades específicas favorece al desarrollo de guías locales y aplicación de políticas que ayuden a sobrellevar la problemática y evitar la aparición de resistencias más severas, debido a que estas especies bacterianas se diseminan a través del agua aumentando la aparición de microorganismos resistentes en el medio ambiente y la población.

La administración prolongada de antibióticos y el uso inadecuado de estos, sin evidencia de infección bacteriana o estudios de sensibilidad, son factores que promocionan la propagación de la resistencia a los antibióticos. Como otro elemento de riesgo tenemos a la profilaxis antimicrobiana, descrita como la tendencia generalizada hacia la prescripción de antibacterianos en pacientes críticamente enfermos para prevenir infecciones, antes de su aplicación se debería cuestionar la aparición de resistencias bacterianas, presencia de efectos adversos y el impacto a la salud del paciente por la modificación de la microflora intestinal (Marés, 2014, pp.75-88).

Dentro de los grupos de alto riesgo más afectados por las bacterias resistentes, se encuentran: los adultos mayores, pacientes con enfermedades crónicas o inmunodeprimidos que, al ingresar a cuidados críticos, tienen una mayor probabilidad de permanecer en esta unidad en largos estadios;

lo cual aumenta el riesgo de exposición a infecciones bacterianas secundarias y representan un factor de riesgo importante para la aparición de resultados adversos en los pacientes (Aguilera et al., 2020, pp.535-550).

Los pacientes ingresados a cuidados intensivos pueden adquirir infecciones en su mayoría por vía endógena, es decir, causadas por microorganismos de su microbiota propia; y por vía exógena, donde los microorganismos adquiridos provienen de reservorios microbianos del hospital, de otros pacientes, personal de salud o del ambiente inanimado. Estos patógenos son altamente capaces de conseguir mecanismos de resistencia a los antibióticos, lo que hace necesaria la implementación de medidas de control de infecciones, así como también la identificación, tratamiento específico y adecuado para bacterias resistentes a múltiples fármacos (Aguilera et al., 2020, pp.535-550).

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

- Evaluar la resistencia bacteriana adquirida en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General IESS Riobamba en el periodo 2019-2021.

Objetivos específicos

- Identificar las especies bacterianas más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos y su sensibilidad frente a los antibióticos analizados.
- Determinar los antibióticos y las combinaciones utilizadas con más frecuencia para el tratamiento de infecciones en el hospital.
- Reconocer las posibles causas de riesgo para la aparición de resistencia bacteriana, con el fin de que se pueda utilizar esta información para la implementación de posibles alternativas en el uso correcto de los antibióticos.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes de la investigación

1.1.1. Antecedentes internacionales

Alexander Fleming descubrió la penicilina en 1928, al ver como el hongo del género *Penicillium* contaminaba una de las placas de sus cultivos, inhibiendo el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Este fue considerado como el primer compuesto natural que poseía actividad antibacteriana y marcó un antes y un después en la historia del tratamiento de las enfermedades infecciosas. En 1939 Howard Walter Florey y Ernst Boris Chain, dilucidaron la estructura de la penicilina G, purificaron eficientemente el antibiótico y aumentaron su producción (Howard y Ernst, 1939; citado en Torres, 2012). A partir de estos descubrimientos se inició el proceso de obtención de nuevas moléculas de antibióticos por parte de las industrias farmacéuticas en base a distintos microorganismos (Torres, 2012).

En la época dorada de los antibióticos, luego de considerar sus efectos, se consideraba que la guerra contra las enfermedades infecciosas estaba ganada. (Stewart, 1960; citado en Gamazo et al., 2013, p. 99).

Sin embargo, este era un pensamiento general de la comunidad médica de la época dorada de los fármacos y que en la actualidad está muy lejos de la realidad (Gamazo et al., 2013, p. 99).

Un estudio realizado en Arabia Saudita en el año 2021 sobre la susceptibilidad a los antimicrobianos, encontró que las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS) están causadas en su mayoría por microorganismos gramnegativos como: *Escherichia coli* (38%), *Klebsiella pneumoniae* (15.1%) y *Staphylococcus aureus* (12.66%), en su mayoría sensibles a tigeciclina (95%) y resistentes a cefalosporinas como la cefotaxima (49.5%) y cefixima (59.6%). Las bacterias grampositivas mencionadas en el estudio fueron sensibles a linezolid (91.8%) y presentaron resistencia a la ampicilina (52.6%), cefoxitina (54.2%) y doxiciclina (55.9%), resaltando la importancia de la participación de organismos y profesionales especialistas en el tema para implementar planes de acción adecuados que permitan combatir la resistencia a los antibióticos (Alhumaid et al., 2021, pp. 1-18).

En el año 2017, la OMS empleó una lista de patógenos prioritarios con el fin de tomar medidas contra la resistencia antimicrobiana (RAM) e incentivar al descubrimiento de nuevos antibióticos, especialmente contra bacterias resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación que en muchos de los casos no se encuentran tratamientos eficaces. Se describen

especialmente bacterias que han presentado multirresistencia y tienen importancia hospitalaria como: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y enterobacteriáceas como el caso de *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus* y *Serratia*. Los ancianos o pacientes que necesitan dispositivos invasivos pertenecen a los grupos vulnerables y de alto riesgo que pueden contagiarse de estos microorganismos y desarrollar graves infecciones en sangre o neumonías (OMS. 2017, párr. 4-9).

En un estudio desarrollado en el año 2017 en el Hospital Popular Gia Dinh, Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam, pretendió definir el patrón de resistencia a los antimicrobianos en pacientes de la UCI y se determinó que la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos fue del 93%, siendo la mayoría (87%) resistente a por lo menos 2 fármacos. La resistencia a los medicamentos se encontró comúnmente en ceftriaxona (88 %), ceftazidima (80%), ciprofloxacina (77 %), cefepima (75%), levofloxacina (72%), y aproximadamente el 85% resultó ser resistente a múltiples fármacos. Entre los pacientes con neumonía asociada a ventiladores mecánicos, *Acinetobacter* surgió como el principal agente causal que representó el 42% de 177 microorganismos aislados; el siguiente organismo causante importante fue *Klebsiella* (22%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (16%). Asimismo, el estudio reveló que en dichos pacientes existió una alta tasa de resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter* (superior al 90%) a ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, piperacilina, imipenem, meropenem, ertapenem, ciprofloxacina y levofloxacina; una alta tasa de resistencia a *Klebsiella* para ceftriaxona (83%), ceftazidima (76%) y cefoperazona (73%); y una alta tasa de resistencia a *Pseudomonas* para meropenem (86%), imipenem (79%), gentamicina (80%), ciprofloxacina (80%) y levofloxacina (76%) (Tran et al., 2017, pp. 429-435).

En el año 2021, el Hospital Rey Faisal, Arabia Saudita, identificó el perfil de resistencia a los antibióticos de bacterias comunes aisladas de infecciones del tracto respiratorio inferior, torrente sanguíneo e infecciones urinarias en UCI. Se demostró que las infecciones respiratorias fueron más frecuentes que las infecciones del torrente sanguíneo y del tracto urinario, y que los patógenos más comúnmente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae* (59,4%), incluidos cinco especímenes que representaban al grupo productor de betalactamasas de espectro extendido; estafilococos coagulasa negativos (11,5%); *Escherichia coli* (8,4%); *Acinetobacter baumannii* (7,3%) y *Staphylococcus aureus* (6,2%). En lo que respecta a los antibióticos de uso común empleados en el presente estudio, vancomicina y teicoplanina mostraron una sensibilidad del 100% para *Staphylococcus aureus*, mientras que penicilina y oxacilina presentaron una resistencia de casi el 100% contra los mismos organismos. En relación a los demás antibióticos, la máxima resistencia se observó con aztreonam (96,4%), ampicilina (87,3%), seguido de amoxicilina-ácido clavulánico (83,9%), cotrimoxazol (79,5%) y antibióticos del grupo de las cefalosporinas. En este estudio, meropenem tuvo la menor prevalencia de resistencia a los antibióticos (7%) (Kabrah et al., 2021, pp.1231-1240).

Finalmente, un estudio llevado a cabo en el año 2017, tuvo como objetivo determinar el patrón de resistencia a los antimicrobianos de los patógenos que causan infecciones en la UCI en el

Instituto Jawaharlal de Educación e Investigación Médica de Posgrado, India. Se reveló que las muestras clínicas con cultivos positivos más frecuente recibidas en dicho centro de atención terciaria fue el aspirado traqueal (29,9%), seguido del exudado (22,7%). En este contexto, *Acinetobacter spp* del aspirado traqueal (17,5%) y *Pseudomonas spp* de las muestras de sangre (19,1%) fueron los organismos más comúnmente aislados; mientras que *Escherichia coli* (14,8%) y *Klebsiella spp* (14,7%) fueron los organismos predominantes encontrados en muestras de orina, exudado y fluido estéril. Alrededor del 22,2% de las infecciones fueron infecciones respiratorias agudas, de las cuales la neumonía (6,24%) fue la más frecuente. El análisis del patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos demostró que la mayoría de los bacilos gramnegativos eran resistentes a múltiples fármacos como cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. La prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y enterococos resistentes a vancomicina se encontraron en 40,6% y 11,9% respectivamente, y adicionalmente se aisló *Candida spp* en especímenes clínicos (6,89%) y se observó que el 5,5% de los aislados fueron resistentes a fluconazol (Moolchandani et al., 2017, pp. 1-7).

1.1.2. Antecedentes nacionales

En Ecuador, se considera como la mayor amenaza actual a las *Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas* (EPC), enzimas capaces de inactivar a los carbapenémicos. Se han registrado brotes de infecciones asociadas con la atención de salud en hospitales en los que se ha identificado bacterias con mecanismos de resistencia KPC que engloba la resistencia a los betalactámicos, las cefalosporinas, la penicilina, monobactámicos y resistencia intermedia a carbapenémicos (con mayor frecuencia en *K. pneumoniae*, *E.coli*, *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*) y de igual manera se ha registrado el denominado New Delhi Metalobetalactamasa (NDM) que confiere resistencia a todos los antibióticos betalactámicos excluyendo al aztreonam.

De acuerdo al reporte de datos de resistencia antimicrobiana correspondiente al período 2014-2018 del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), en Ecuador se describió el primer caso de resistencia antimicrobiana en el año 2010, la misma que se trataba de una *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, enzima producida por esta bacteria que impide la acción de los antibióticos tipo carbapenémicos (Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018, p.1).

En la ciudad de Ambato, Morales et al. (2021, pp.1-5) desarrollaron un estudio acerca de los patrones de resistencia bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Ambato del IESS durante el periodo enero a diciembre de 2019. En esta investigación la muestra estuvo conformada por 109 pacientes con una edad promedio de 62±15, de los cuales el 73,4% fue del

sexo femenino. En base a este análisis se logró determinar que los microorganismos comúnmente resistentes fueron *Escherichia coli* (22,3%), *Klebsiella pneumoniae* (12,8%) y *Staphylococcus epidermidis* (10,1%). Por otra parte, se evidenció que los fármacos que mostraron mayor porcentaje de resistencia fueron el ciprofloxacino (31,2 %), cefepima y ceftazidima (22%). En lo que respecta a la evaluación por microorganismos, en dicho estudio se encontró que los microorganismos gramnegativos fueron más resistentes a las cefalosporinas y los grampositivos a la clindamicina y eritromicina. Concluyendo que existe un alto porcentaje de resistencia bacteriana en las muestras tomadas de pacientes UCI en dicha unidad de salud.

Del mismo modo, Neira et al. (2021, pp. 1-3) realizaron una investigación respecto a los microorganismos multirresistentes presentes en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Norte de Guayaquil “Los Ceibos”. El estudio en mención involucró a una muestra de 80 pacientes con un promedio de edad de $55,6 \pm 12$, de los cuales el 55 % fue de sexo femenino. Los cuadros clínicos más frecuentes vinculados a dichos pacientes fueron: neumonía asociada a ventilación mecánica (43,8 %), seguido de infecciones asociadas a catéter intravascular (25 %). Gracias al análisis mencionado, se estableció que los microorganismos comúnmente resistentes fueron *Klebsiella pneumoniae* (50 %), *Acinetobacter baumannii* (25 %), *Staphylococcus epidermidis* (18,8 %) y *Pseudomona aeruginosa* (6,25 %), constatándose que existe un alto porcentaje de resistencia bacteriana en la unidad de salud. Asimismo, el estudio revela que la colistina y la amikacina constituyen las únicas alternativas terapéuticas en dicho grupo de pacientes.

Otro estudio ejecutado en la ciudad de Quito por Tusa et al. (2021, pp.1-7), acerca de los indicadores de resistencia antimicrobiana en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Northospital, incluyó una revisión de datos clínicos de 99 pacientes ingresados desde enero hasta diciembre del año 2018. Registró 289 muestras con 49 cultivos positivos para bacterias que forman parte del componente de vigilancia epidemiológica, y permitió poner en evidencia que en dicha unidad de salud existe una prevalencia en el perfil de resistencia del 15,2% para *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido y 7,1% para *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa. El resto de bacterias de interés, tales como *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia fonticola*, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii* presentaron menos de 5 aislamientos en el año. Adicionalmente, gracias a dicha investigación se logró reconocer que *Escherichia coli* mostró un 79% de resistencia a ceftriaxona, así como un 77,8% a cefepime, 78,6% a ampicilina, 67,9% a ampicilina/sulbactam y 64,3% a tetraciclina. Por su parte, *Klebsiella pneumoniae* presentó un 60% de resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, tales como cefepime, ceftriaxona y ceftazidime, y un 40% a los carbapenémicos imipenem y meropenem. *Pseudomona aeruginosa* mostró un 37,5% de resistencia a ceftazidime y 44% a imipenem, por último, *Staphylococcus aureus* evidenció un 38,5% de resistencia a oxacilina.

Por su parte, un estudio desarrollado por Proaño (2018, pp.53-58), acerca del perfil de resistencia

antimicrobiana en muestras de áreas clínicas del Hospital General Docente de Calderón, de la ciudad de Quito, en el período de marzo 2017 a marzo 2018, comprendió el análisis de muestras de orina, esputo, secreción traqueal, absceso, heridas, sangre y, líquido cefalorraquídeo, abdominal, pleural y gástrico procedente de las áreas de emergencias y UCI. A partir de esta investigación se obtuvo que, de 361 aislamientos del servicio de emergencia, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (47%) (perfil de resistencia: ampicilina 66%, ciprofloxacina 58%, trimetoprima/sulfametoxazol 51%, cefalotina 44%), seguido de *Staphylococcus aureus* (10%) (perfil de resistencia: tetraciclina 85%, penicilina 75%) y *Staphylococcus epidermidis* (8%) (perfil de resistencia: penicilina 91%, oxacilina 91%, eritromicina 83%). En lo concerniente a UCI, se encontró que de 456 aislamientos, el microorganismo más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* (20%) (perfil de resistencia: ampicilina 67%; cefotaxima, ceftriaxona 48%; ceftazidima 48%; ciprofloxacina 54%; trimetoprima/sulfametoxazol 52%; ampicilina/sulbactam 51%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (13%) (perfil de resistencia: cefotaxima 56%, ceftriaxona 68%, ceftazidima 48%, trimetoprima/sulfametoxazol 45%, ampicilina/sulbactam 70%, piperacilina/tazobactam 45%, cefalotina 58%), *Staphylococcus aureus* (10%) (perfil de resistencia: penicilina 84%), *Staphylococcus epidermidis* (9%) (perfil de resistencia: penicilina 100%, oxacilina 85%, eritromicina 85%) y *Pseudomona aeruginosa* (9%) (perfil de resistencia: ciprofloxacina 75%, imipenem 65%). Gracias a lo expuesto, se concluyó en que en esta unidad de salud el microorganismo *Escherichia coli* presenta multirresistencia.

Finalmente, una revisión realizada en el año 2020 por Espinoza et al. (2020, pp.271-187), tuvo como objetivo evaluar la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y el uso de antibióticos en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de la clínica DAME de la ciudad de Quito durante el año 2014, para lo cual se analizaron 279 muestras biológicas que incluyeron sangre, secreción traqueal, orina, absceso, catéter, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, exudado de herida y secreciones; las mismas que permitieron determinar que los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales fueron *Escherichia coli* en un 47.4% y *Klebsiella pneumoniae* en un 29.5%. Cabe destacar que en base al estudio se concluyó que el 57% de cepas de enterobacterias son multirresistentes, de las cuales *Klebsiella pneumoniae* presenta un 74% de multirresistencia, *Escherichia coli* un 54%, *Pseudomona aeruginosa* 50% y *Proteus mirabilis* 16%. Se estableció, que los antibióticos a los que presentan mayor resistencia las enterobacterias descritas son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y sulfatrimetoprim.

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se presenta cuando el antibiótico utilizado ya no posee eficacia para

acabar con la bacteria por lo que las infecciones persisten en los pacientes. El fenómeno descrito, puede aparecer cuando las bacterias se tratan con cierto antibiótico y un pequeño grupo de estos microorganismos logra sobrevivir, crecer y propagarse, causando infecciones difíciles de tratar. Los microorganismos multirresistentes (MMR) son microorganismos que presentan resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual, suponen dificultad para los tratamientos y pueden poseer la posibilidad de generar brotes epidémicos. Las bacterias hospitalarias que presentan multirresistencia como es el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus spp.* que presenta resistencia a vancomicina (ERV), enterobacterias capaces de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y aquellos bacilos gramnegativos como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* que son microorganismos no fermentadores y resistentes a distintos grupos de antimicrobianos (López et al, 2011, pp.41-53).

Debido a la modificación genética, las RAM puede desarrollarse con el tiempo, pero la situación puede empeorar o aparecer antes por factores como: uso inadecuado y excesivo de estos medicamentos, dificultad para acceder a fuentes de agua limpia y falta de saneamiento adecuado, escasas o ineficaces medidas de control y prevención, inexistentes programas de capacitación comunitaria, incumplimiento de las leyes establecidas, inadecuada calidad y disponibilidad de diagnósticos, vacunas o medicamentos (WHO, 2020).

Podemos encontrar dos tipos de resistencias, la intrínseca y la adquirida:

En la resistencia intrínseca o innata una especie bacteriana es naturalmente resistente a un determinado antibiótico o familia de antibióticos, sin necesidad de mutación o ganancia de más genes. Esto significa que estos antibióticos nunca se pueden usar para tratar infecciones causadas por esa especie de bacteria. El conocimiento de la resistencia intrínseca de un patógeno es esencial para evitar una terapia antimicrobiana inapropiada y disminuir el riesgo de resistencia adquirida (Kostyanev y Can, 2017, pp.3-12).

La resistencia adquirida, por otro lado, ocurre cuando un microorganismo en particular adquiere la capacidad de resistir la actividad de un agente antimicrobiano al que previamente era susceptible. Puede impactar en el tratamiento de las infecciones causando que se necesiten emplear tratamientos más complejos y costosos, en el ambiente hospitalario los patógenos multirresistentes son responsables del aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes y provocar prolongadas estancias hospitalarias. Los pacientes más afectados suelen ser pacientes que se encuentran en el área de UCI, neonatología y oncología (OPS, 2020).

La diseminación de patógenos resistentes puede darse por medio de personas, animales, consumo de alimentos, plantas e incluso por aire, suelo y agua (WHO, 2020).

A su vez, las RAM se puede clasificar en (Gómez y Rubio, 2009, pp. 279-282):

- Resistencia cruzada: Se presenta en aquellas bacterias que han desarrollado métodos de supervivencia eficaces frente a cierto tipo de molécula antimicrobiana y que afectan a otros

antibióticos que se encuentran químicamente relacionados y poseen un sitio diana común. También se puede producir entre antibióticos con dianas distintas cuando estas se traslapan o en el caso de mecanismos de eflujo que son capaces de expulsar una gran cantidad de antibióticos como: betalactámicos, cloranfenicol aminoglucósidos, sulfamidas, entre otros.

- **Corresistencia:** Aparece cuando un mismo microorganismo puede presentar varios mecanismos de resistencia correspondientes a diferentes antimicrobianos, este tipo de resistencia es el resultado de la combinación de genes que han sido transmitidos entre generaciones.

1.2.2. Mecanismos de resistencia

1.2.2.1. Mecanismos genéticos

Las bacterias utilizan dos estrategias genéticas principales para adaptarse al ataque de los antibióticos (Munita y Arias, 2016, pp.3-21):

- **Resistencia mutacional:** Las células bacterianas de una población susceptible desarrollan mutaciones en genes capaces de afectar la actividad del fármaco, generando una mayor supervivencia celular. De manera general, las mutaciones se dan a través de uno de los siguientes mecanismos: modificaciones del objetivo diana del antimicrobiano, disminución de la captación del fármaco, activación de mecanismos de salida para extruir la molécula dañina, o cambios globales en vías metabólicas importantes a través de la modulación de redes reguladoras.
- **Transferencia horizontal de genes:** Es uno de los impulsores más sustanciales de la evolución bacteriana, la adquisición de ácido desoxirribonucleico (ADN) externo puede darse mediante tres estrategias principales: La transformación (incorporación de ADN desnudo), la transducción (mediada por fagos) y la conjugación. La aparición de resistencia en el entorno hospitalario a menudo implica la conjugación, un método muy eficaz de transferencia de genes que implica el contacto de célula a célula, los elementos genéticos móviles (EGM) son vehículos utilizados para compartir la información genética, los más cruciales son los plásmidos y los transposones.

1.2.2.2. Mecanismos bioquímicos

La resistencia a una clase de antimicrobiano se puede lograr a través de múltiples vías bioquímicas, una célula bacteriana puede ser capaz de usar un conjunto de mecanismos de resistencia para sobrevivir al efecto de un antibiótico. Estos mecanismos se pueden categorizar de acuerdo con la ruta bioquímica involucrada en la resistencia de la siguiente manera (Munita y

Arias, 2016, pp.3.21):

- **Modificaciones de la molécula de antibiótico:** Se producen enzimas que inactivan el fármaco agregando fracciones químicas específicas al compuesto o que destruyan la molécula en sí, de manera que el antibiótico no pueda interactuar con su objetivo. En el primer caso, se da la producción de enzimas que son capaces de introducir cambios químicos en la molécula antimicrobiana, la mayoría de los antibióticos afectados por estas modificaciones ejercen su mecanismo de acción al inhibir la síntesis de proteínas a nivel de los ribosomas, principalmente se dan reacciones bioquímicas de acetilación (aminoglucósidos, cloranfenicol, estreptograminas), fosforilación (aminoglucósidos, cloranfenicol) y adenilación (aminoglucósidos, lincosamidas) que disminuyen la afinidad del fármaco con su objetivo, dando como resultado *Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI)* más altas. En el segundo caso, tenemos la destrucción de la molécula antibiótica, la cual representa el principal mecanismo de resistencia a los β -lactámicos, donde actúan las β -lactamasas destruyendo el enlace amida del anillo β -lactámico causando que el antimicrobiano sea ineficaz.
- **Disminución de la penetración y el flujo de antibióticos:** Esto se puede lograr mediante la disminución de la permeabilidad, donde las bacterias han desarrollado mecanismos para evitar que el antibiótico alcance su objetivo intracelular o periplásmico al limitar la entrada de sustancias del medio externo, lo cual ayuda a disminuir la captación de la molécula antimicrobiana. Uno de los ejemplos mejores descritos de eficacia de la barrera natural bacteriana es que la vancomicina, un antibiótico glucopéptido, no se activa contra los organismos gramnegativos por la falta de penetración que presenta su membrana externa. Otra de las formas es mediante las bombas de eflujo, que son capaces de bombear el antimicrobiano fuera del citoplasma.
- **Cambios en los sitios de destino:** Es una estrategia común en donde se evita la acción del antibiótico, interfiriendo con su sitio objetivo. Se puede lograr por medio de la protección de la diana o la modificación del sitio de destino.
- **Resistencia debida a adaptaciones celulares globales:** Los patógenos bacterianos han desarrollado mecanismos muy complejos para evitar la interrupción del proceso celular fundamental. Se puede mencionar el desarrollo de resistencia a daptomicina (DAP) y vancomicina (nivel bajo en *Staphylococcus aureus*) como los ejemplos clínicamente más relevantes de fenotipos de resistencia que son el resultado de una respuesta adaptativa celular global al ataque antibacteriano.

A continuación, se mencionan bacterias Grampositivas y su resistencia antibiótica (Zhu et al., 2022, pp. 735-746):

- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: El gen relevante más popular que media la resistencia de este microorganismo a la meticilina es el gen *mecA*, codifica Pbp2a que es una

transpeptidasa con menor afinidad por los antibióticos betalactámicos.

- Enterococo resistente a la vancomicina: Aquí destacan los genotipos *van* que confieren modificaciones al dipéptido d-Ala-d-Ala en el extremo C-terminal del pentapéptido translocado que es la clave para que se dé el efecto antimicrobiano de los glucopéptidos contra los enterococos.
- *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina: Las penicillin-binding-protein (PBP) son complejos enzimáticos, los cuales catalizan reacciones que permiten la transpeptidación del peptidoglucano para formar la pared celular. *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo que presenta seis tipos de PBPs, la mutación de tres de ellos (PBP1A, PBP2X y PBP2B) se relacionan con la resistencia a la penicilina.

Del mismo modo, encontramos bacterias Gramnegativas y su resistencia antibiótica como se detalla a continuación (Zhu et al., 2022, pp. 735-746):

- RAM en Enterobacteriaceae: La producción de enzimas hidrolíticas es el mecanismo más popular de resistencia en las bacterias gramnegativas, en especial el grupo de las B-lactamasas, al ser capaces de hidrolizar el anillo B-lactámico para lisar el enlace amida, inactivando la actividad antibacteriana de los fármacos.
- Enterobacteriaceae productoras de B-lactamasa de espectro extendido (BLEE): Dentro de este grupo se encuentran con frecuencia a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, la mayoría de las BLEE pertenecen a la clase A de Ambler y generalmente son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam.

Las betalactamasas se han clasificado en base a dos esquemas generales: la clasificación molecular de Ambler y la funcional de Bush-Jacoby-Medeiros. El primer esquema clasifica las β -lactamasas en cuatro clases según su estructura, interacciones enzima-sustrato y la homología proteica de las enzimas. Las de clase A, C y D presentan una serina en el sitio activo de manera obligatoria (serin- β -lactamasas) y las enzimas de clase B asocian su sitio activo a moléculas de zinc (metalo- β -lactamasas) que atacan los grupos carbonilo y amida que presentan los antibióticos β -lactámicos. El segundo esquema mencionado se basa en las propiedades funcionales de las enzimas, donde se toma en consideración los pesos, puntos isoelectricos y perfiles de sustrato e inhibidor (Astocondor, 2018, pp.42-49).

A continuación, se mencionan algunos grupos de betalactamasas de interés en el estudio:

- **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)**

Una clase importante de enzimas que intervienen en la aparición de resistencias son las denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que hidrolizan a las penicilinas, cefalosporinas con el grupo oximino (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y el aztreonam, pero no a las cefamicinas (cefamicinas, cefoxitina, cefotetan) o a carbapenémicos

(imipenem, meropenem y ertapenem) (Navarro et al., 2011, pp. 524-534).

Se han identificado muchas BLEE diferentes, la mayoría se encuentran dentro de la familia TEM, SHV que pertenecen a la clase A de la clasificación de Amber y CTX-M (proviene de betalactamasa cromosómica de género *Kluyvera*) (Navarro et al., 2011, pp. 524-534).

- **Betalactamasas tipo AmpC**

Pertencen a las betalactamasas de clase molecular C de Ambler, hidrolizan cefalosporinas de 1ra y 2da generación, las cefamicinas y, en menor cantidad a las de 3ra generación, frecuentemente las cefalosporinas de 4ta generación y los carbapenémicos son muy poco hidrolizados por estas enzimas. Cuando existen AmpC de espectro extendido, la hidrólisis puede llegar a afectar a cefalosporinas de cuarta generación, sin embargo, no está muy clara la prevalencia y epidemiológica de las variantes de betalactamasas AmpC. Fármacos como la cloxacilina, aztreonam, ácido borónico y sus derivados, son capaces de inhibir a las betalactamasas de este tipo (Navarro et al., 2011, pp. 524-534).

Su producción puede ser constitutiva o inducible, dependiendo del grado en el que se exprese el gen *bla*_{AmpC}, su expresión de forma constitutiva se da por la ausencia de genes del tipo *ampD* o *ampR* que actúan como reguladores, a niveles basales bajos esta manifestación confiere un fenotipo característico de la especie bacteriana (resistencia natural) y, a niveles muy superiores al basal producen hiperproducción de AmpC. El gen *bla*_{AmpC} se expresa de forma inducible en especies bacterianas como *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc. Cuando se realizan aislamiento de microorganismos que tienen un gen *bla*_{AmpC} inducible, la expresión antes reprimida puede activarse de forma parcial o total debido a mutaciones en los genes reguladores, lo que provoca la producción estable de gran cantidad de AmpC (Navarro et al., 2011, pp. 524-534).

Las betalactamasas de tipo AmpC pueden ser codificadas por genes *bla*_{AmpC} asociados a integrones o a transposones localizados en plásmidos. Las AmpC plasmídicas pueden causar fracasos en las terapias con antibióticos betalactámicos, por su hiperproducción (Navarro et al., 2011, pp. 524-534).

- **Carbapenemasas**

Desde hace algunos años, la diseminación de bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos carbapenémicos por producción de betalactamasas capaces de hidrolizar a este grupo ha producido una gran preocupación que se intensificó en la reciente época de pandemia. Genéricamente estas enzimas se denominan carbapenemasas, la clase B es la más importante e incluye a las enzimas IMP y VIM que poseen un perfil hidrolítico hacia todos los betalactámicos exceptuando el aztreonam. La clase A, comprende enzimas como: SME, IMI, NMC-A y, KPC que destacan como las de mayor importancia epidemiológica. Las KPC hidrolizan de forma eficaz a las cefalosporinas, penicilinas, carbapenémicos y, en menor medida a las cefamicinas. Se han encontrado esta enzima mayoritariamente en *Klebsiella pneumoniae*, pero no de manera exclusiva, ya que otras bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* igualmente la han presentado (Navarro et al., 2011, pp.524-534).

1.2.3. Grupos de antibióticos

El estudio de las bacterias es muy amplio y ha ido evolucionando con el paso del tiempo, al ser capaces de modificar su estructura y función para adaptarse y sobrevivir a toda clase de ambientes, logran desarrollarse en entornos hostiles o temperaturas extremas. Estos microorganismos se diferencian de las células eucariotas por carecer de núcleo, organelos, manejar un ribosoma de menor tamaño (70S) y poseer una pared celular (Gobernado y López, 2003, pp. 54-60).

Atendiendo a su efecto antibacteriano, los antimicrobianos se han clasificado tradicionalmente en bactericidas (ejercen una acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano), según la concentración o la afinidad que tenga por la diana farmacológica un mismo antibiótico puede comportarse de las dos maneras. Generalmente, los fármacos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, aquellos que interfieren en el metabolismo o afectan la membrana citoplasmática son bactericidas y los que impiden la síntesis proteica son bacteriostáticos con excepción de los aminoglucósidos (Calvo y Martínez, 2009, pp.44-52).

Tratamientos tempranos y adecuados benefician al paciente y a la comunidad, los indicadores de selección del antimicrobiano se basan en los resultados de laboratorio y los parámetros clínicos, se toman en cuenta los signos y síntomas, la curva térmica, el recuento de leucocitos, procalcitonina, entre otros. Una vez evaluados los criterios, se escoge el antibiótico que presente menos efectos colaterales y tóxicos, con una vía de administración y posología adecuados, precios asequibles, que no impulse resistencia y con un espectro limitado que se enfoque en el agente causal (OPS, 2019).

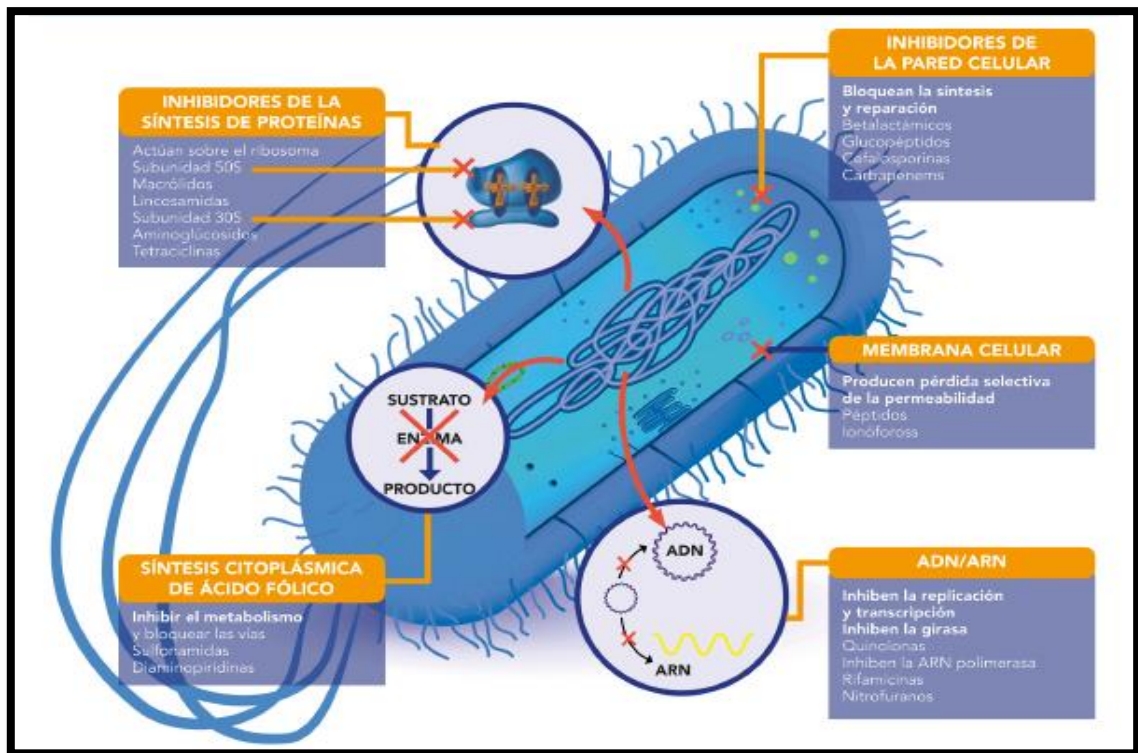


Ilustración 1-1: Clasificación de los agentes antibióticos según su mecanismo de acción

Fuente: (Murillo, 2022, pp.1-5)

Como se puede observar en la ilustración 1-1 los antibióticos según su mecanismo de acción pueden clasificarse en: Inhibidores de la pared celular, inhibidores de la síntesis de proteínas, inhibidores del metabolismo del ácido fólico e inhibidores de la replicación del ADN. A continuación, se detalla de mejor como actúan los antibióticos en la célula bacteriana.

1.2.3.1. Antibióticos dirigidos a la pared celular

La pared celular es una característica fundamental y exclusiva de las bacterias, una de sus funciones es controlar la presión osmótica. Se encuentra formada por peptidoglucano que envuelve a la célula; dicho compuesto es similar en las bacterias Grampositivas y Gramnegativa; sin embargo, en las primeras constituye un gran porcentaje de la pared y se encuentra apilado formando varias capas, mientras en los segundos confirman un bajo porcentaje y se sitúa entre la membrana interna y externa de las bacterias (Vollmer et al., 2008, pp. 149-167).

El peptidoglucano consta de polímeros de azúcar largos, este sufre un entrecruzamiento de las hebras de glicano por la acción de las transglucosidasas, y las cadenas peptídicas se extienden desde los azúcares en los polímeros y forman enlaces cruzados, de un péptido a otro. Las penicillin-binding-protein (PBP) son complejos enzimáticos, los cuales catalizan reacciones que permiten la transpeptidación del peptidoglucano para formar la pared celular. La porción de D-

alanil-alanina de la cadena peptídica está entrecruzado por residuos de glicina en presencia de PBP, este entrecruzamiento fortalece la pared celular (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20).

A continuación, se mencionan los grupos principales de esta clasificación (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20):

- **Betalactámicos:** Tienen como principal objetivo las PFP que interactúan con el anillo β -lactámico interfiriendo en la síntesis de nuevos peptidoglicanos. La lisis de la bacteria se da por la ruptura de la capa de peptidoglicano.
- **Glucopéptidos:** Los glucopéptidos se unen a la porción de D-alanil-D-alanina de la cadena lateral peptídica de la subunidad precursora de peptidoglucano. Por ejemplo, la molécula de vancomicina previene la unión de esta subunidad D-alanil con las PFP que son las proteínas encargadas de fijar y, por lo tanto, inhibe la síntesis de la pared celular.

Se puede encontrar más detalladamente los fármacos de este grupo en la ilustración 2-1 que se observa a continuación:

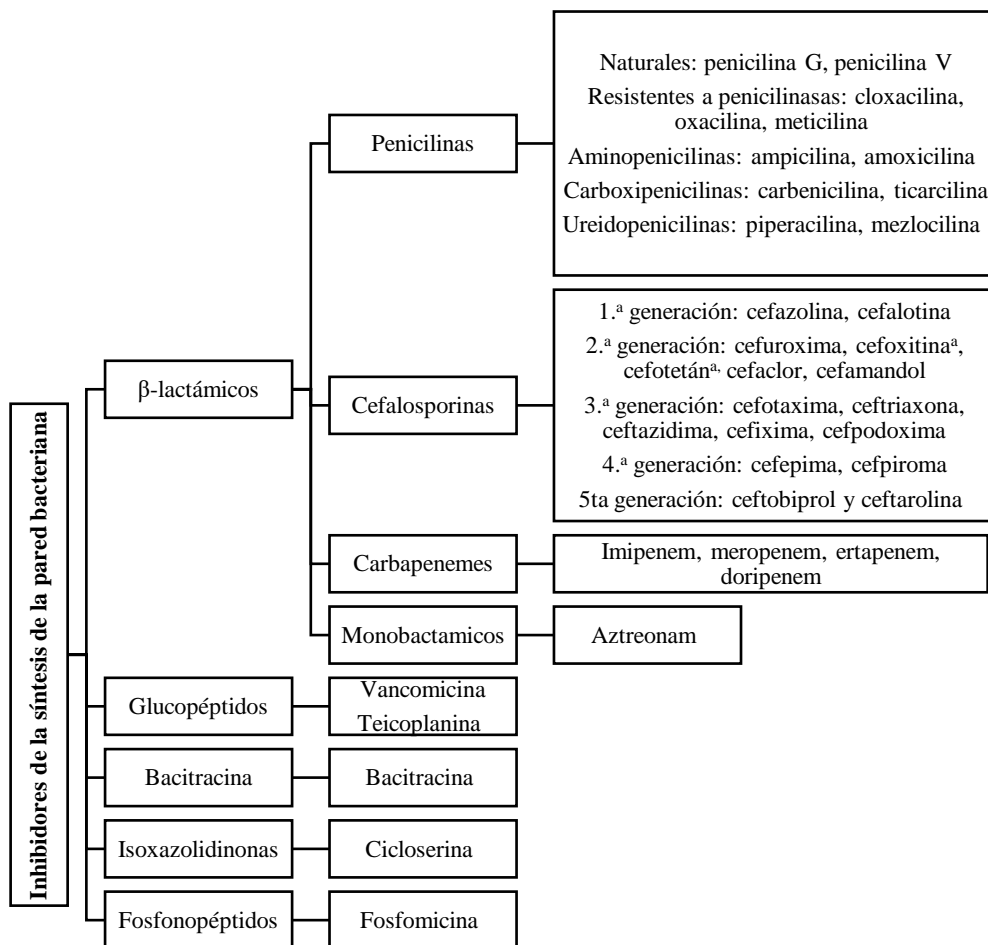


Ilustración 2-1: Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

Fuente: Calvo y Martínez, 2009, p.44-52.

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

1.2.3.2. Inhibidores de la biosíntesis de proteínas

La biosíntesis de proteínas es catalizada por ribosomas y factores citoplasmáticos. El ribosoma bacteriano 70S se compone de dos subunidades de ribonucleoproteína, las subunidades 30S y 50S. Los antimicrobianos inhiben la biosíntesis de proteínas al atacar la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20).

En la ilustración 3-1 se observan los fármacos inhibidores de la biosíntesis de proteínas:

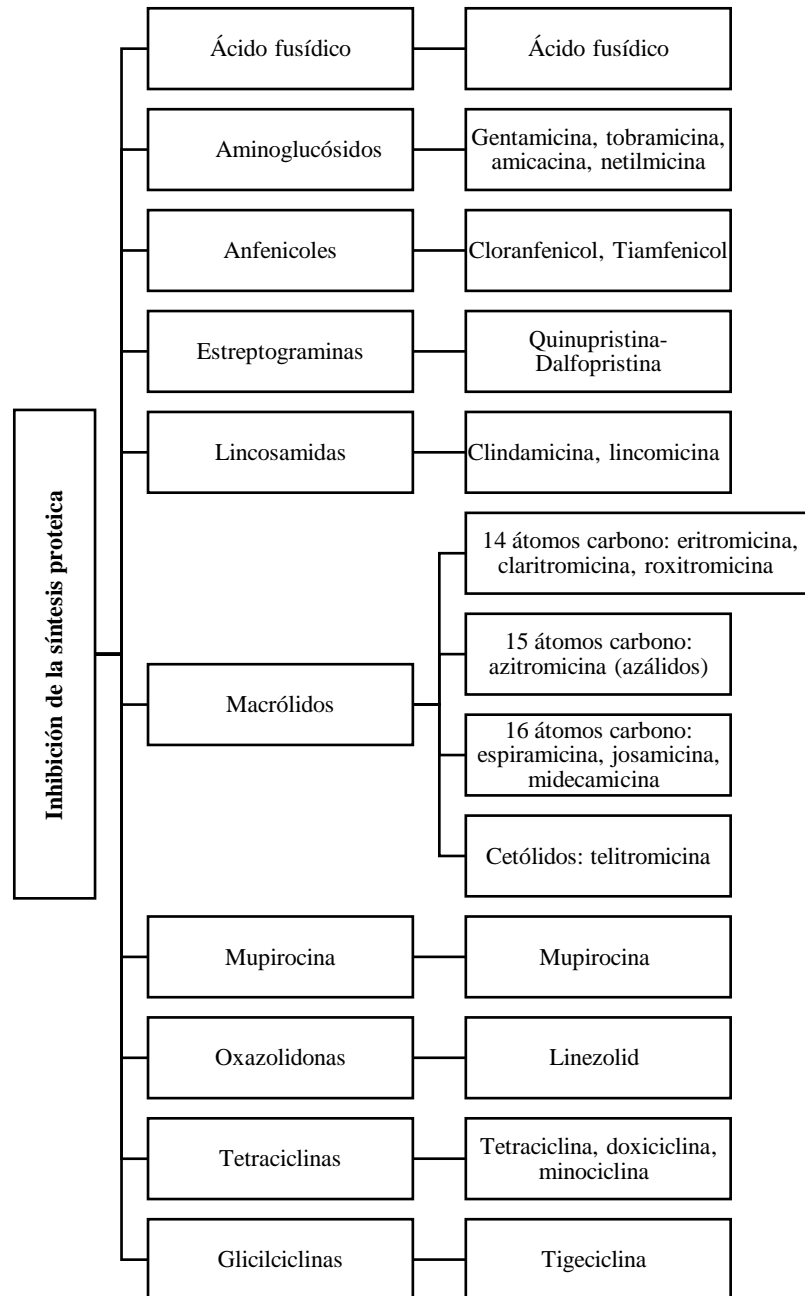


Ilustración 3-1: Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica

Fuente: Calvo y Martínez, 2009, p.44-52.

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

Dentro de este grupo de antibióticos encontramos (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20):

- **Inhibidores de la subunidad 30S Aminoglucósidos:** Los aminoglucósidos (AG) son moléculas cargadas positivamente que se unen a la membrana externa que está cargada negativamente, lo que da lugar a la formación de poros grandes y permite la penetración del antibiótico dentro de la bacteria. El principal objetivo de acción es el ribosoma bacteriano; para entrar debe pasar a través de la membrana citoplasmática que requiere un mecanismo de transporte bacteriano activo dependiente de energía, que requiere oxígeno y una fuerza motriz activa de protones. Por estas razones, los AG funcionan en condiciones aeróbicas y tienen poca actividad contra las bacterias anaeróbicas. Estos AG tienen sinergia con aquellos antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular (como los β -lactámicos y los glicopéptidos) ya que permite una mayor penetración de los AG dentro de la célula. Dentro de este grupo encontramos la tetraciclina, la clortetraciclina, la doxiciclina o la minociclina, actúan sobre las secuencias conservadas del ARNr 16S de la subunidad ribosomal 30S y evitan la unión del sitio A del ribosoma con el ARNt.
- **Inhibidores de la subunidad 50S:** Encontramos en este grupo al cloranfenicol que interactúa con las secuencias conservadas de la cavidad de la peptidil transferasa del rRNA 23S de la subunidad 50S. Por lo tanto, inhibe la síntesis de proteínas al impedir la unión del tRNA al sitio A del ribosoma. Los macrólidos que afectan la etapa temprana de la síntesis de proteínas, es decir, la translocación. Se obtiene como resultado un desprendimiento prematuro de cadenas peptídicas incompletas. Los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas B muestran un mecanismo de acción similar. Finalmente, a las Oxazolidinonas como el Linezolid, este grupo interfiere con la síntesis de proteínas en varias etapas: inhiben la síntesis de proteínas al unirse al ARN 23S de la subunidad 50S y suprimen la inhibición de 70S e interactúan con el peptidil-t-ARN.

1.2.3.3. Antibióticos que alteran el metabolismo o la estructura de ácidos nucleicos

Los de este grupo se pueden observar en el gráfico 3-1, generalmente no actúan de manera selectiva, lo que comprende cierta toxicidad a las células eucariotas. Las rifampicinas y quinolonas tienen como objetivo las enzimas que intervienen en la transcripción y replicación; mientras que los nitrofuranos y nitrimidazoles atacan de manera directa el ADN (Calvo y Martínez, 2009, pp. 44-52).

Las fluoroquinolonas (FQ) inhiben la enzima ADN girasa bacteriana, que corta el ADN de doble cadena, introduce superenrollamientos negativos y luego vuelve a sellar los extremos cortados. Esto es necesario para evitar un superenrollamiento positivo excesivo de las hebras cuando se separan para permitir la replicación o la transcripción. Se pueden encontrar dos subunidades A y dos subunidades B en la ADN girasa. Una subunidad lleva a cabo el corte del ADN, la subunidad

B introduce superenrollamientos negativos y luego la subunidad A vuelve a sellar las hebras. Las FQ se unen a la subunidad A con alta afinidad e interfieren con su función de corte y resellado de hebras. En las bacterias Grampositivas, el principal objetivo de acción es la topoisomerasa IV, que corta y separa la hebra de ADN hija después de la replicación del ADN. Una mayor afinidad por esta enzima puede conferir una mayor potencia contra bacterias Grampositivas (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20).

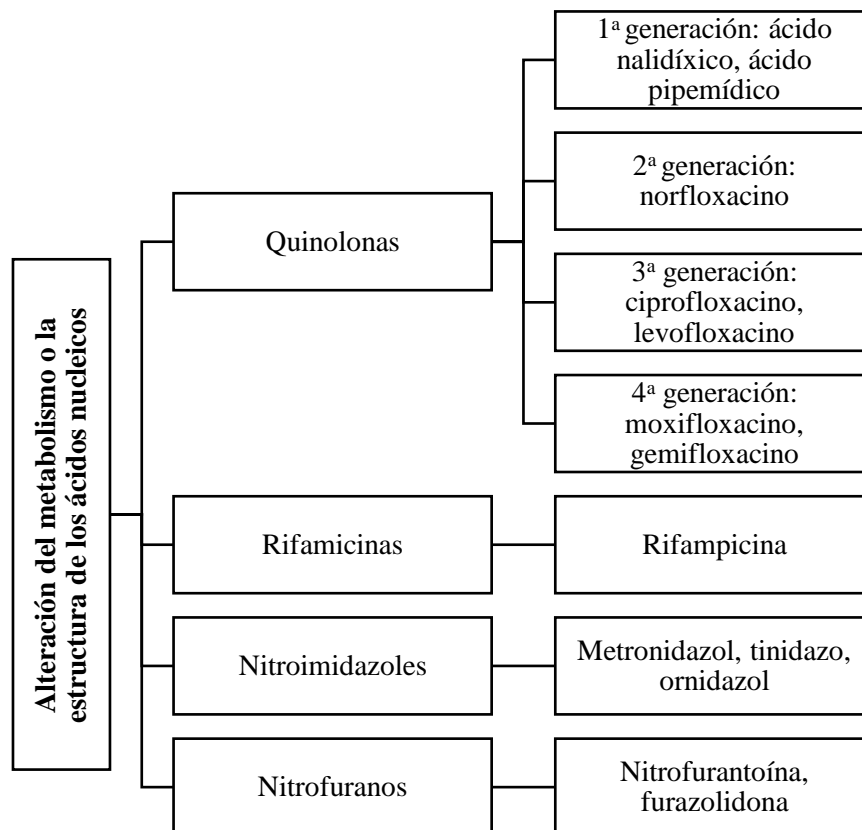


Ilustración 4-1: Antibióticos que alteran el metabolismo o estructura de ácidos nucleicos

Fuente: Calvo y Martínez, 2009, p.44-52.

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

1.2.3.4. Inhibidores del metabolismo del ácido fólico

Encontramos a las Sulfonamidas y trimetoprima, fármacos que inhiben pasos en el metabolismo del ácido fólico. Una combinación de sulfonamidas y trimetoprimas que actúan en distintos lugares en la misma ruta biosintética muestra sinergia y una tasa de mutación reducida para la resistencia. Las sulfonamidas inhiben la dihidropteroato sintasa de manera competitiva con mayor afinidad por la enzima que el sustrato natural, p- ácido aminobenzoico. Agentes como la trimetoprima actúan en una etapa posterior de la síntesis de ácido fólico e inhiben la enzima dihidrofolato reductas (Kapoor et al., 2017, párr. 9-20).

En la ilustración 5-1 se mencionan los antibióticos pertenecientes a este grupo:

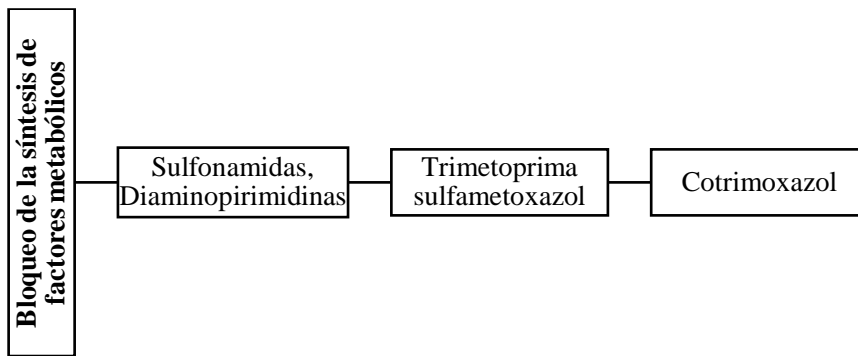


Ilustración 5-1: Antibióticos que bloquean la síntesis de factores metabólicos.

Fuente: Calvo y Martínez, 2009, p.44-52.

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

1.2.3.5. Antibióticos que actúan alterando la membrana citoplasmática

La membrana citoplasmática de la célula participa activamente en el transporte activo y los procesos de difusión. Los antimicrobianos pertenecientes a este grupo alteran la permeabilidad de esta estructura provocando que los iones de potasio salgan de la célula o el ingreso de otros que en concentraciones altas pueden alterar el metabolismo normal del microorganismo.

El grupo de la Polimixinas destaca en esta clasificación, en su estructura presentan una fuerte carga positiva que proviene de la parte hidrofílica y se une a la membrana con carga negativa neta. La cadena lateral de ácido graso es el extremo lipofílico y se une a los fosfolípidos de la membrana por interacciones hidrofóbicas. Esta unión causa desestabilidad en la estructura de la membrana (Vollmer, 2000, pp. 1181-1185).

En la ilustración 6-1 se mencionan los antibióticos pertenecientes a este grupo:

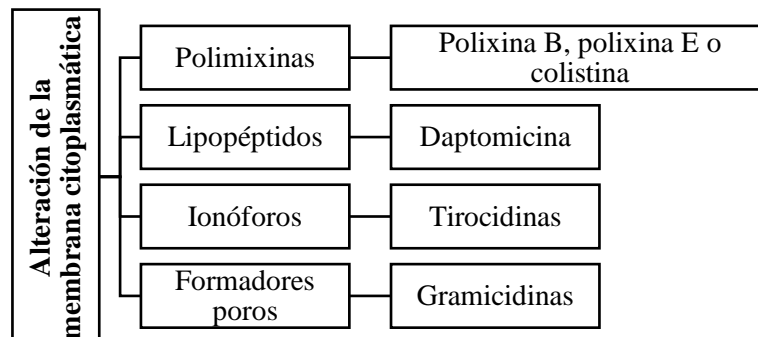


Ilustración 6-1: Antibióticos que alteran la membrana citoplasmática

Fuente: Calvo y Martínez, 2009, p.44-52.

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

1.2.3.6. *Inhibidores de las enzimas Betalactamasas*

En este grupo tenemos al ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, vaborbactam, avibactam. Los inhibidores de betalactamasas provocan la inhibición irreversible de muchas betalactamasas producidas por bacterias grampositivas, incluida *Staphylococcus aureus*, y bacterias gramnegativas, incluidas *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis* y algunas *Enterobacteriaceae*. Por sí solos tienen poca actividad antimicrobiana directa, sin embargo, en combinación son muy útiles ya que aumentan la actividad de los antibacterianos betalactámicos contra las bacterias productoras de betalactamasas (Castle, 2007).

1.2.4. *Combinaciones antibióticas*

1.2.4.1. *Quinupristina más dalfopristina*

Es una combinación utilizada en una proporción 30:70 que actúan tanto en la etapa final como en la inicial de la síntesis proteica bacteriana. Está indicada para infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina, penicilina y aminoglucósidos, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o *Streptococcus pyogenes* que causen infecciones complicadas de piel o tejidos blandos. Algo a tener en cuenta es que el uso de esta combinación puede traer efectos adversos como: el desarrollo de flebitis en el lugar de inyección, dolor muscular (mialgias), dolor articular (artalgia) y colestasis (Werth, 2022, párr.2-7).

1.2.4.2. *Amoxicilina más ácido clavulánico*

Es una combinación de una penicilina semisintética con un inhibidor de betalactamasas, el ácido clavulánico es particularmente activo sobre plásmidos de importancia clínica y que frecuentemente son responsables de la propagación de resistencias a penicilinas y cefalosporinas. El efecto de esta asociación es amplio, incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus aureus*, microorganismos gramnegativos como: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Hemofilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y anaeróbicos como: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus* (Arbilla, 2020, p.17).

1.2.4.3. Sulfametoxazol más trimetoprim

Se presenta como una combinación en una relación de 1:5. La trimetoprima impide la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato y el sulfametoxazol inhibe la conversión de ácido p-aminobenzoico en dihidropteroato, este efecto sinérgico produce una actividad antibacteriana máxima, que suele ser bactericida. Esta combinación es activa contra bacterias grampositivas que incluyen cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, bacterias gramnegativas, protozoos de las especies *Cystoisospora* y *Cyclospora* y especies de hongos como *Pneumocystis jirovecii* (Werth, 2022, párr.5).

1.2.4.4. Ampicilina más sulbactam

La ampicilina es un antimicrobiano de espectro amplio, bactericida que particularmente es eficaz contra bacterias Gramnegativas (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y especies de *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*). El efecto de esta combinación es debido a la inactivación de la transpeptidasa, su acción es evitar que se dé entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano que fortalecen y mantienen rígida a la pared bacteriana, del mismo modo inhibe la reproducción, el crecimiento, y provoca el alargamiento y lisis de las bacterias susceptibles. Este antibiótico es destruido por las betalactamasas (penicilinasas) producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, al combinar ampicilina con sulbactam, este actúa como un inhibidor irreversible de las betalactamasas bacterianas, lo que protege a la ampicilina de la degradación enzimática.

1.2.4.5. Piperacilina más tazobactam

Piperacilina-tazobactam es una combinación de ureidopenicilina y un inhibidor de betalactámicos que previene la síntesis de la pared celular bacteriana de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas las bacterias anaerobias. Algunas bacterias gramnegativas pueden desarrollar resistencia a piperacilina-tazobactam a través de betalactamasas de espectro extendido.

Muestra una buena actividad in vitro contra *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y estafilococos coagulasa negativos. A su vez es activo contra *Streptococcus pyogenes* y cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina y *Pseudomonas aeruginosa*. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* también son susceptibles a esta combinación. Las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina y muchos estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina son resistentes a la piperacilina/tazobactam. Muchas *Enterobacteriaceae*, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* presentan susceptibilidad a esta combinación. De igual manera muestra una excelente actividad contra *Haemophilus influenzae* y

Moraxella (Vollmer, 2000, 1181-1185).

1.2.5. Enterobacterias de importancia hospitalaria

1.2.5.1. Staphylococcus aureus

El género *Staphylococcus* se compone de varias especies de las cuales *Staphylococcus aureus* es, con mucho, el patógeno nosocomial más importante. Se trata de un microorganismo anaerobio facultativo dispuesto en forma de cadenas o racimos, constituido por cocos grampositivos, que no es motil, no forma esporas y se identifica como catalasa positiva. *Staphylococcus aureus* es tanto comensal como patógeno. Aproximadamente el 20% de los individuos tienen colonización nasal persistente con *Staphylococcus aureus*, y el 30% tienen colonización intermitente. Este microorganismo constituye una de las principales causas de infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos, así como de infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones del sitio quirúrgico, y a su vez, representa la segunda causa principal de bacteriemia nosocomial, neumonía e infecciones cardiovasculares. El arsenal de factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* es extenso, y tanto los productos estructurales como los secretados desempeñan un papel en la patogenia de las infecciones (Agaba et al., 2017, p.349).

1.2.5.2. Escherichia coli

Se trata de una bacteria gramnegativa, anaerobia facultativa y oxidasa negativa. *Escherichia coli* es uno de los organismos comunes involucrados en la sepsis por gramnegativos y el shock inducido por endotoxinas. Infecciones de vías urinarias y heridas, neumonía en pacientes hospitalizados inmunocomprometidos, meningitis en recién nacidos y enfermedad diarreica asociada o gastroenteritis son otras de las enfermedades causadas por este organismo. *Escherichia coli* posee una amplia gama de factores de virulencia, algunos de los cuales son compartidos por la familia *Enterobacteriaceae*, por ejemplo, endotoxinas, cápsula, variación de fase antigénica, secuestro de factores de crecimiento, resistencia a la eliminación del suero y resistencia a los antimicrobianos; no obstante, algunas cepas responsables de enfermedades como las ITU y la gastroenteritis poseen factores de virulencia especializados (Agaba et al., 2017, pp.349).

1.2.5.3. Pseudomona aeruginosa

Se trata de una bacteria Gramnegativa con cápsula de polisacárido mucoide normalmente dispuesta en pares. Puede colonizar transitoriamente las vías respiratorias y gastrointestinales de pacientes hospitalizados, particularmente aquellos tratados con antibióticos de amplio espectro,

expuestos a equipos de terapia respiratoria u hospitalizados por un período prolongado de tiempo. La patogenia de este organismo se inicia cuando el mecanismo de defensa normal se ve afectado, cuando las barreras corporales se rompen por daño tisular directo, como un catéter intravenoso o urinario; o cuando hay neutropenia, como en la quimioterapia del cáncer. La bacteria se adhiere y coloniza la membrana mucosa o la piel e invade localmente y produce una enfermedad sistémica. Estos procesos están mediados por diferentes factores virulentos como pili, enzimas (elastasas, proteasas, fosfolipasa C) y toxinas (exotoxina A). El espectro clínico producido por *Pseudomona aeruginosa* incluye infecciones de heridas productoras de pus azul verdoso, meningitis, infección del tracto urinario y neumonía necrosante (Fernández et al., 2021, pp.313-315).

1.2.5.4. *Enterococcus spp.*

Los enterococos son cocos Grampositivos típicamente dispuestos en pares y cadenas cortas. Son anaerobios facultativos y crecen de manera óptima a 35°C en medios complejos que requieren vitamina B y una fuente de carbono como la glucosa. El agar sangre de carnero enriquecido favorece el crecimiento con colonias grandes y blancas. Los enterococos se consideran parte de la flora normal de los tractos genitourinario y gastrointestinal de los humanos y se han convertido en uno de los patógenos nosocomiales más primordiales. La mayoría de las infecciones por enterococos humanos son causadas por dos especies, *Enterococcus faecalis* (80-90 %) y *Enterococcus faecium* (10-15 %), y otras especies son poco comunes. Los enterococos son importantes patógenos adquiridos en servicios de cuidados intensivos. Los aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son el tercer o cuarto patógeno nosocomial más prevalente en todo el mundo. La infección nosocomial más común producida por estos organismos es la infección del tracto urinario (asociada con la instrumentación y la administración de antimicrobianos), seguida de la infección intraabdominal y pélvica. Incluso son capaces de causar infecciones de heridas quirúrgicas, bacteriemia, endocarditis, sepsis neonatal y, rara vez, meningitis (Sommerstein et al., 2021, pp.248-253).

1.2.5.5. *Acinetobacter baumannii*

Es un patógeno oportunista o colonizador de pacientes hospitalizados, especialmente pacientes gravemente enfermos en unidades de cuidados intensivos. Se trata de una bacteria aerobia, gramnegativa, que pertenece a la familia *Neisseriaceae*, y que puede infiltrarse en heridas abiertas, catéteres y tubos de ventilación. Se caracteriza porque causa meningitis mortal y neumonía. Algunos factores tales como la hidrofobicidad de la superficie celular, que ayuda a la adhesión bacteriana; la producción de polisacáridos mucilaginosos, que son tóxicos para los neutrófilos; la producción de verotoxinas; y la presencia de los sideróforos y las proteínas de la

membrana externa, que inducen la apoptosis de las células epiteliales, se han asociado con resistencia a todos los betalactámicos. Los mecanismos de resistencia a los β -lactámicos son complejos, siendo el más frecuente la degradación enzimática por las β -lactamasas. Aparte de la degradación enzimática, se han informado mecanismos no enzimáticos, incluidos cambios en las proteínas de la membrana externa que dan como resultado una disminución de la permeabilidad de la membrana, bombas multifármaco y alteraciones en la afinidad o expresión de las proteínas de unión a la penicilina (Sommerstein et al., 2021, pp.248-253).

1.2.5.6. *Klebsiella pneumoniae*

Bacilo Gramnegativo, inmóvil, identificado como citocromo oxidasa negativa y catalasa positiva, encapsulado con cápsula de polisacárido, con forma de bastón presente en la nasofaringe y el tracto gastrointestinal de humanos y primates. Esta bacteria se ha asociado con meningitis junto con peritonitis, neumonía grave, sepsis, abscesos hepáticos y otras infecciones intraabdominales y post neuroquirúrgicas, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de las infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* se adquieren nosocomialmente, en entornos de UCI. De hecho, brotes nosocomiales involucran a *Klebsiella pneumoniae* y, con menor frecuencia, *K. oxytoca*. Los pacientes con diversas afecciones subyacentes, como la diabetes, las neoplasias malignas, la enfermedad renal en etapa terminal y la supresión inmunitaria, corren un mayor riesgo. Su patogenicidad está relacionada con muchos factores de virulencia, incluida su capacidad para albergar plásmidos R, los mismos que determinan la resistencia a una variedad de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas y trimetoprima (Strich y Palmore, 2017, pp.535-550).

Puntualmente, *Klebsiella pneumoniae* (así como otras enterobacterias) puede producir diferentes betalactamasas con acción sobre diferentes betalactámicos que pueden resumirse en (Paciel et al., 2011, pp.2-5):

- BLEEs: Confiere resistencia a cefalosporinas (3ra generación), inhibibles por inhibidores de tipo ácido clavulánico, pero se muestran sensible a carbapenémicos.
- Cefalosporinasas de clase C: Se encuentran presentes en el cromosoma de enterobacterias como *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella spp*, *Serratia spp*, etc. En los últimos años se observa una mayor diseminación de este tipo de enzimas en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella spp*, codificadas en plásmidos de multiresistencia. Su presencia confiere resistencia a penicilinas semisintéticas, cefalosporinas de 1^{era}, 2^{da} y 3^{era} generación.
- KPC: Las llamadas carbapenemasas, confiere resistencia a todos los betalactámicos, cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos, niveles intermedios de resistencia a los carbapenémicos.

1.2.6. Tipos de estudio para sensibilidad a antimicrobianos

La muestra al llegar al laboratorio es examinada directamente, ya sean en fresco (con la placa porta y cubre objetos) o por medio de tinciones, después, las bacterias que han sido aisladas en los cultivos se proceden a identificar mediante métodos para conocer el género y especie, una vez realizados estos procedimientos, se realizan otras pruebas como las de sensibilidad antibiótica (Gobernado y López, 2003, pp. 54-60).

De las múltiples técnicas existentes, hay algunas que resultan de suma relevancia como son, el método de referencia o dilución en agar, método de espilómetro(E-TEST), método de difusión en disco y la técnica de micro dilución en caldo.

1.2.6.1. Dilución en agar

Es un método fenotípico de referencia para determinar las CMI (concentración mínima inhibitoria para el crecimiento visible de un patógeno luego de 24 horas de incubación). Se utiliza para determinar la concentración mínima bactericida (MBC) que es la concentración más baja que puede prevenir el crecimiento de un organismo después de subcultivar en un medio libre del compuesto evaluado (Ramirez y Marin, 2009, pp.263-268).

Este método no es muy recomendado en el uso rutinario de la práctica clínica, pero sí ayuda a validar los resultados que se obtuvieron mediante otros métodos y se pueden ocupar cuando se quiere controlar repetidamente los patrones de sensibilidad de los aislados anaerobios a los antibióticos que se encuentran en uso o para encontrar patrones de sensibilidad a antimicrobianos nuevos.

1.2.6.2. Microdilución en caldo para bacterias anaerobias

Estos métodos son muy útiles para determinar parámetros como las CMI en un gran número de muestras. Su principal ventaja sobre los métodos de difusión es en el aumento de sensibilidad para pequeñas cantidades, esto es importante tener en cuenta cuando se trabaja con productos naturales, además, permite diferenciar entre un efecto bactericida o bacteriostático (Ramirez y Marin, 2009, pp.263-268).

Esta técnica se puede utilizar para detectar las BLEE, el uso de discos combinados de antibióticos como las cefalosporinas con ácido clavulánico, en conjunto con su variante en las técnicas de microdilución, permiten conocer las CMI de cefalosporinas de manera individual y en presencia de inhibidor (Navarro et al., 2011, pp.524-534).

1.2.6.3. Método de Epsilon test

También denominada epsilometría (E-TEST), consiste en una tira que incorpora un gradiente equivalente a 15 diluciones previamente definido de un antimicrobiano. Las tiras son de plástico no poroso de aproximadamente 6cm de largo por 5 mm de ancho. Este método se utiliza para pruebas de sensibilidad in vitro que se basa en la difusión, el cual se lo realiza de manera cuantitativa. Se recomienda usarlo cuando son pruebas con pocos microorganismos o antibióticos (García et al., 2000).

La aplicación de tiras combinadas de cefalosporinas con y sin inhibidor también presentan utilidad para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido (Navarro et al., 2011, pp.524-534).

1.2.6.4. Método del antibiograma disco-placa

Es un método indicado para aislar una bacteria que es causante de un proceso infeccioso y que no se tiene claro la sensibilidad, cuando se sabe que el tipo de bacteria que se está tratando presenta resistencia, es muy importante realizar estos estudios para evitar tratamientos ineficientes. No obstante, este método no permite una lectura directa del valor de la CMI, por lo que se necesita correlacionar con otros métodos de sensibilidad como por ejemplo el de dilución (García et al., 2000). Para algunos autores, es un método que no obtiene resultados con buena correlación a los obtenidos por el método referente (dilución en agar), aunque hay autores que si visualizan resultados equiparables y lo recomiendan por ser un método más fácil, práctico, seguro y económico al momento de predecir resultados al determinar la sensibilidad.

La presencia de una BLEE se sospecha por la resistencia o disminución de halos de inhibición en el medio agar de los sustratos y también por el efecto sinérgico que se produce entre las cefalosporinas de amplio espectro, monobactámicos y ácido clavulánico (Navarro et al., 2011, pp.524-534).

Por la sencillez que presentan los métodos fenotípicos para la detección de AmpC, resultan más rentables. Son métodos de sinergia de doble disco donde se usan discos de cloxacilina o ácido fenil-borónico y, ceftazidima y cefotaxima (Navarro et al., 2011, pp.524-534).

1.2.7. Medidas para evitar agravar el fenómeno de la resistencia bacteriana

Toda la población puede contribuir a prevenir y controlar la resistencia bacteriana evitando la automedicación, siguiendo correctamente las pautas médicas, tomando medidas de prevención para eludir infecciones y siguiendo las claves de inocuidad para la preparación de alimentos (Del Arco, 2014, pp.29-33).

Los jefes políticos son capaces de informar a la sociedad sobre el impacto que tiene esta problemática, reforzar las medidas de prevención y control de infecciones, mejorar la dispensación de fármacos y vigilancia de infecciones, especialmente las que han mostrado ser resistentes a los antibióticos (Del Arco, 2014, pp.29-33).

Los profesionales de la salud tienen la responsabilidad de fomentar el correcto uso de los antibióticos en las fases antes de la prescripción, durante el tratamiento con estos medicamentos y después, especialmente en los ambientes hospitalarios. Los farmacéuticos comunitarios pueden colaborar evitando la automedicación, dispensando de manera correcta los medicamentos únicamente bajo receta médica. Es trascendental brindar información a los pacientes sobre prevención de infecciones, la importancia de revisión médica que les permita identificar y seguir correctamente los tratamientos (Del Arco, 2014, pp.29-33).

De la misma forma, el sector de salud puede invertir en la investigación y creación de nuevos antibióticos, vacunas o métodos de diagnóstico. La producción de antimicrobianos no es impulsada debido a el enfoque de las industrias farmacéuticas en invertir en medicamentos más rentables como los de enfermedades crónicas que en antimicrobianos que suelen ser utilizados por periodos relativamente cortos; y que, por el apareamiento de resistencias cada vez más preocupantes, los médicos se reservan los nuevos agentes solo para los casos más graves por miedo a promoverla, es decir estos son tratados como medicamentos de última línea para combatir enfermedades graves (Ventola, 2015, pp.277-283).

Además, es importante la intervención por parte del sector agrícola, ya que el uso de antibióticos en agricultura y acuicultura ocasiona la presencia de residuos de antibióticos en la carne de los animales de consumo humano y la aparición de bacterias resistentes en sus intestinos, lo que lleva a una exposición directa de los consumidores a estos fármacos (Del Arco, 2014, pp.29-33).

También se pueden encontrar gérmenes resistentes en los alimentos de origen vegetal cuando se irrigan con aguas residuales o cuando se aplican antibióticos a los cultivos (Cabrera et al, 2007, p. 150).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo y diseño de investigación

A continuación, se definen los tipos y diseños de investigación en los que se basa el presente estudio.

2.1.1. *La naturaleza o enfoque de estudio*

Es un estudio con enfoque cuantitativo al emplear cálculos matemáticos y análisis estadístico fundamentado en los datos recopilados. Es retrospectivo al utilizar las bases de datos administrativas, historias clínicas y reportes de pacientes que presentaron infecciones bacterianas en el periodo 2019-2021.

2.1.2. *Diseño de estudio*

El diseño del estudio es de tipo no experimental al no involucrar variables que puedan ser manipuladas.

2.1.2.1. *Tipo de diseño no experimental*

Es un diseño transversal, ya que se toma en cuenta los datos de cultivos y antibiogramas realizados a los pacientes de UCI del hospital IESS Riobamba, con el propósito de evaluar el estado de la resistencia bacteriana. A su vez, según su profundidad se califica como descriptivo al estar enfocado en analizar la tendencia clave de los datos recopilados y la situación del estudio de investigación.

2.2. Ubicación del lugar de estudio

El estudio se realizó en el Hospital General IESS Riobamba, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que han presentado procesos infecciosos.

2.3. Población de estudio

Dentro de la población de estudio, se tomarán en cuenta todos los datos microbiológicos de los pacientes que fueron ingresados en UCI en el periodo 2018-2021 en el hospital General IESS Riobamba. Los criterios para la población de estudio son los siguientes:

2.3.1. Criterios de Inclusión

Se incluirá a los pacientes de todos los sexos, edades y bajo cualquier diagnóstico clínico, en los que se identificó un microorganismo específico mediante caracterización microbiológica.

2.3.2. Criterios de Exclusión

Se excluirá a los pacientes con desarrollo de cultivos contaminados, negativos, con resultados no concluyentes, no reportados y patologías no referentes al tema.

2.4. Instrumentos y técnicas para la recolección de datos

Se ejecutó en base a los datos computarizados. A continuación, se detallan las fases de experimentación:

2.4.1. Primera fase

Una vez obtenida la autorización del personal a cargo y de la unidad de docencia del hospital, se realizó un análisis y selección de los datos de la unidad de aquellos pacientes que han presentado infecciones bacterianas en el período 2019-2021.

2.4.2. Segunda fase

Se recopilaron en Excel los datos de los pacientes previamente seleccionados que incluyen: el origen de la muestra, especie bacteriana identificada y la susceptibilidad antibiótica reportada por el laboratorio.

2.4.3. Tercera fase

Se efectuaron los cálculos matemáticos y el análisis estadístico de la información recolectada por medio de SPSS y Excel. Posteriormente, se definieron las bacterias más habituales en cultivos y

los antibióticos a los que presentan resistencia por medio de la interpretación de tablas y gráficos.

2.5. Variables

Las variables que se tomaron en cuenta fueron el origen de la muestra, la especie bacteriana identificada y la susceptibilidad antibiótica reportada por el laboratorio para reconocer los antibióticos a los que presentan resistencia y sensibilidad.

2.6. Resumen de la metodología empleada

En la ilustración 7-2 se colocó el proceso realizado para la recolección y tratamiento de datos de la investigación:

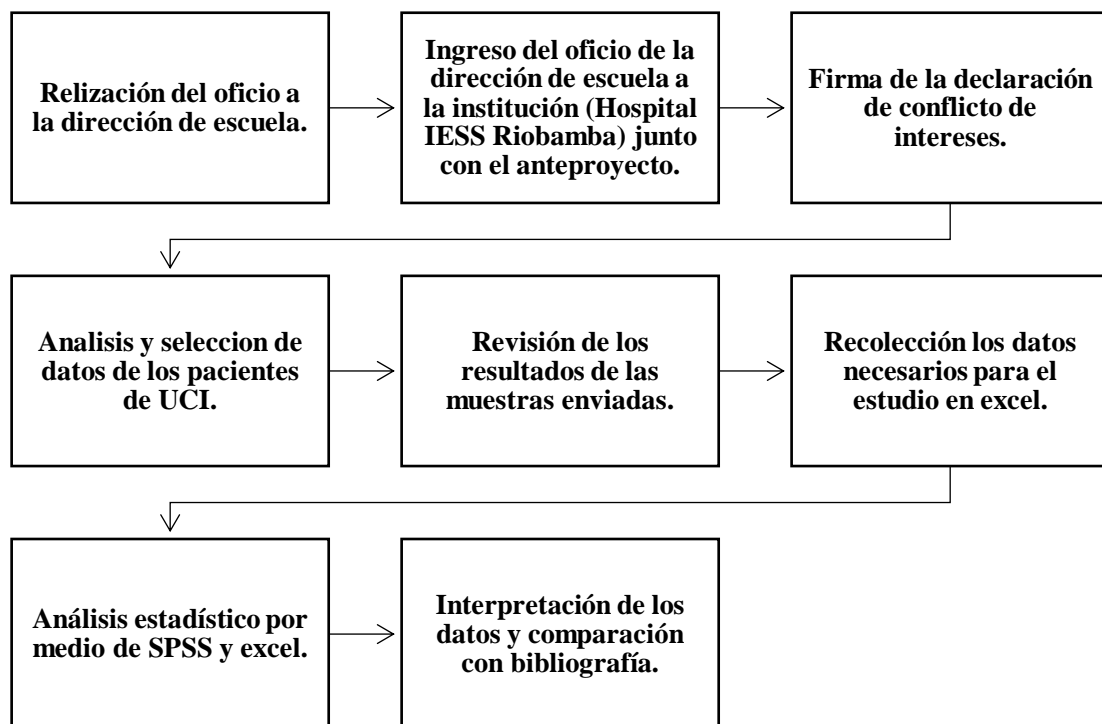


Ilustración 7-2: Metodología aplicada para la recolección y tratamiento de datos

Realizado por: Muñoz, María, 2022.

CAPÍTULO III

3. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se detallan los resultados obtenidos del análisis de historias clínicas de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del hospital IESS de la ciudad de Riobamba en el período 2019-2021.

3.1. Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

3.1.1. Edades y genero de los pacientes ingresados en UCI

Tabla 1-3: Rango de edades de los pacientes ingresados en UCI en el período 2019-2021

Rango de Edades	2019		2020		2021		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0-11	1	1%	0	0%	0	0%	1	0%
12-18	6	3%	4	2%	0	0%	10	2%
14-26	10	6%	4	2%	9	5%	23	4%
27-59	49	28%	102	45%	79	40%	230	38%
60-100	107	62%	119	52%	108	55%	334	56%
Total	173	100	229	100	196	100	598	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Como se puede observar en la tabla 1-3, en el año 2019 los pacientes mayores a 60 años constituyeron el 62% del total de ingresos hospitalarios reportados, seguido de aquellos que tenían entre 27 a 59 años. En el 2020, el mayor número de ingresos fue de pacientes cuyas edades eran mayores de 60 años (52%) y 27 a 59 años (45%), en el 2021 los rangos y porcentajes son muy parecidos al año anterior. Al comparar los porcentajes totales de los tres años de estudios, la mayoría de la población ingresada en UCI (56%) eran adultos mayores a 60 años, es decir pacientes geriátricos.

Tabla 2-3: Sexo de los pacientes ingresados en UCI en el período 2019-2021

Año		Mujeres	Hombres	Total
2019	N	87	86	173
	%	50,3	49,7	100
2020	N	66	163	229
	%	28,8	71,2	100
2021	N	64	132	196
	%	32,7	67,3	100
Total	N	217	381	598
	%	36,3	63,7	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Los ingresos de hombres y mujeres en el 2019 fueron similares con un 50% para cada caso (tabla 2-3). En el 2020 y 2021 el ingreso de hombres a la unidad de UCI fue de 71,2% y 67,3% respectivamente, el 28,8% y 32,7% fueron ingresos de mujeres con alguna patología. Estos resultados se corroboran con otros del mismo hilo, en los que se describen hospitales como el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín donde, el 60% de ingresos del 2014 al 2016 fueron hombres y la agrupación de edades más frecuente fue de mayores de 60 años, seguida por el grupo de 55 a 64 años. Esto es un indicativo que los pacientes geriátricos son el grupo que ingresa con mayor frecuencia a la UCI.

3.2. Microorganismos estudiados

Entre el 25% y 40% de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos, porcentaje que se eleva en promedio hasta el 80% en pacientes ingresados a áreas críticas (UCI). Por ello, es imperativo en la unidad de cuidados intensivos conocer los diferentes tipos de microorganismos que comúnmente colonizan e infectan a los pacientes en tratamiento, así como sus niveles de resistencia a los fármacos de uso común (Nicieza et al., 2022, p. 8).

Tabla 3-3: Frecuencia y porcentaje de bacterias Grampositivas y Gramnegativas encontradas en los pacientes ingresados en UCI.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Grampositivo	108	29.9	29.9	29.9
	Gramnegativo	253	70.1	70.1	100.0
	Total	361	100.0	100.0	-

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Se analizó el resultado de un total de 361 muestras, de los cuales los microorganismos gramnegativos constituyeron el 70,1 % y los microorganismos grampositivos el 29,9 % como se evidencia en la tabla 3-3. La capacidad de diseminación de los bacilos gramnegativos se considera mayor que la de las bacterias grampositivas. Según un informe de la OMS, el grupo de prioridad crítica para la resistencia bacteriana incluye a las bacterias gramnegativas multirresistentes que son peligrosas, de manera especial, en los hospitales, en pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos (OPS, 2021). Los datos de vigilancia, procedentes de la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, demuestran una tendencia creciente de la resistencia de patógenos hospitalarios, donde se incluyen *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *E. coli* (OPS, 2021).

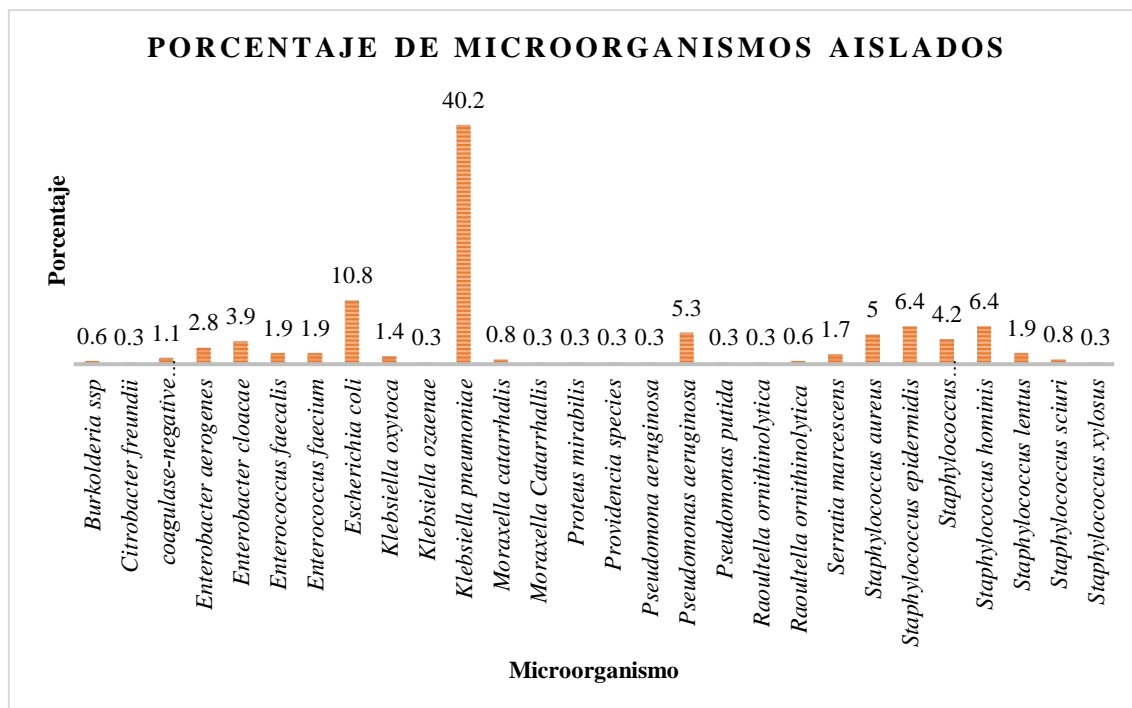


Ilustración 8-3: Porcentaje de microorganismos aislados.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 8-3 del presente estudio se indica que los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (40,2%), *Escherichia coli* (10,8%), *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* (6,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,3) y *Staphylococcus aureus* (5,0%). La presencia de *Staphylococcus coagulasa* negativa apunta de manera casi directa a la aplicación de medidas con extremo cuidado, teniendo en cuenta que estas bacterias forman parte de la microbiota del ser humano y su incidencia aumentada en la producción de infecciones está muy relacionada a la realización de procedimientos invasivos y aplicación deficiente de medidas de asepsia y antisepsia. Por su parte, los enterococos son bacterias grampositivas que comienzan a preocupar, debido a que producen infecciones en pacientes inmunocomprometidos, con dispositivos invasivos agregados y también por la multidrogorresistencia que pueden presentar. Patógenos como: *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* han mostrado a lo largo de la historia adaptaciones a muchos de los antibióticos actualmente disponibles.

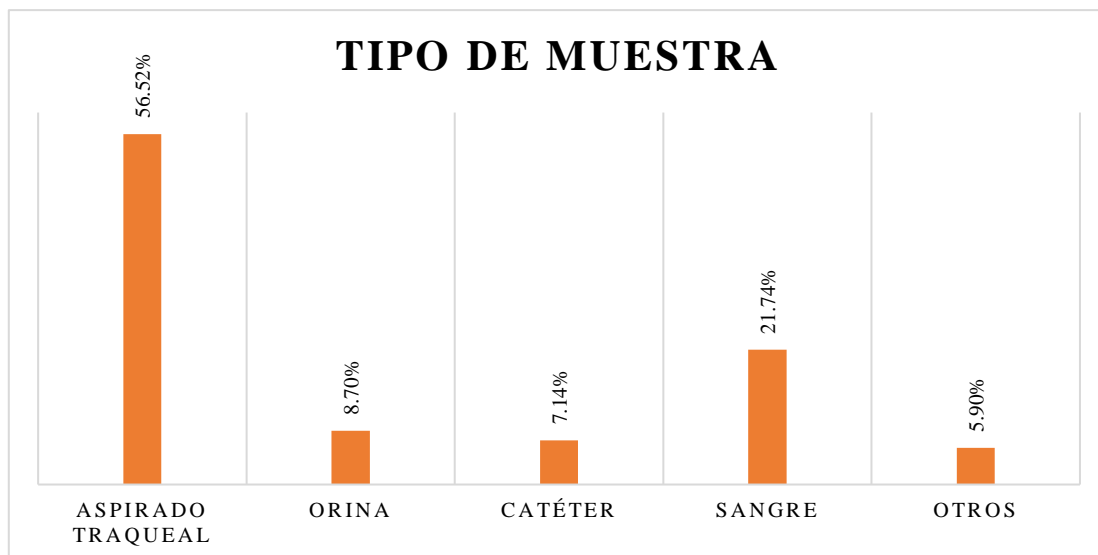


Ilustración 9-3: Porcentaje de tipos de muestras analizadas.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En el estudio predominó la positividad en las secreciones respiratorias, seguido de hemocultivos y orina como se muestra en la ilustración 9-3. Las bacterias grampositivas fueron aisladas tanto en secreciones respiratorias, como en el cultivo de catéter y de sangre. En los diferentes cultivos estudiados los principales gérmenes fueron aislados en mayor medida de las secreciones endotraqueales coincidiendo con otros autores, quienes consideran que esto se debe a que son los pacientes más graves los que ingresan a las UCI y debido a que la función respiratoria se encuentra debilitada requieren con mayor frecuencia de procedimientos invasivos o, en otros casos, presentan procesos respiratorios que favorecen la aparición de neumonías asociadas con ventilación mecánica (Paz et al., 2008, p.143-144).

Como se analiza, las infecciones intrahospitalarias son ocasionadas fundamentalmente por la flora intrahospitalaria, condicionadas por la microbiota del personal de salud y del mismo paciente. En este grupo de microorganismos se destacan las enterobacterias, su presencia se relaciona con la contaminación del equipamiento médico y de asistencia al paciente, estableciéndose como posible incumplimiento de normas higiénicas. La posibilidad de enfermar por una infección bacteriana siempre estará latente en pacientes hospitalizados o con alguna enfermedad, que disminuya su sistema inmunológico, por lo que se debe procurar trabajar en concienciar al personal de salud, sobre las medidas de bioseguridad que deben seguir. El lavado de manos, la utilización de elementos de protección personal, utilización individual o la desinfección periódica de instrumentos, como estetoscopio, deben ser una práctica constante, que permita minimizar las infecciones bacterianas asociadas al cuidado del paciente (Paz et al., 2008, p.143-144).

3.3. Antibióticos estudiados

Tabla 4-3: Tabla cruzada microorganismo y antibiótico.

	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Microorganismo * Amikacina	249	69.0%	112	31.0%	361	100.0%
Microorganismo * Gentamicina	325	90.0%	36	10.0%	361	100.0%
Microorganismo * Estreptomina	3	0.8%	358	99.2%	361	100.0%
Microorganismo * Amoxicilina	18	5.0%	343	95.0%	361	100.0%
Microorganismo * Ampicilina	139	38.5%	222	61.5%	361	100.0%
Microorganismo * Dicloxacilina	1	0.3%	360	99.7%	361	100.0%
Microorganismo * Penicilina	78	21.6%	283	78.4%	361	100.0%
Microorganismo * Cefalexina	7	1.9%	354	98.1%	361	100.0%
Microorganismo * Cefuroxima	119	33.0%	242	67.0%	361	100.0%
Microorganismo * Cefotaxima	164	45.4%	197	54.6%	361	100.0%
Microorganismo * Ceftazidima	246	68.1%	115	31.9%	361	100.0%
Microorganismo * Ceftriaxona	238	65.9%	123	34.1%	361	100.0%
Microorganismo * Cefepima	249	69.0%	112	31.0%	361	100.0%
Microorganismo * Doripenem	74	20.5%	287	79.5%	361	100.0%
Microorganismo * Imipenem	109	30.2%	252	69.8%	361	100.0%
Microorganismo * Meropenem	246	68.1%	115	31.9%	361	100.0%
Microorganismo * Ertapenem	147	40.7%	214	59.3%	361	100.0%
Microorganismo * Cefuroxima Axetil	116	32.1%	245	67.9%	361	100.0%
Microorganismo * Cefoxitina	82	22.7%	279	77.3%	361	100.0%
Microorganismo * Cefalotina	123	34.1%	238	65.9%	361	100.0%
Microorganismo * Oxacilina	64	17.7%	297	82.3%	361	100.0%
Microorganismo * Vancomicina	90	24.9%	271	75.1%	361	100.0%
Microorganismo * Clindamicina	75	20.8%	286	79.2%	361	100.0%
Microorganismo * Eritromicina	82	22.7%	279	77.3%	361	100.0%
Microorganismo * Claritromicina	18	5.0%	343	95.0%	361	100.0%
Microorganismo * Azitromicina	19	5.3%	342	94.7%	361	100.0%
Microorganismo * Linezolid	45	12.5%	316	87.5%	361	100.0%
Microorganismo * Ciprofloxacino	228	63.2%	133	36.8%	361	100.0%
Microorganismo * Norfloxacino	243	67.3%	118	32.7%	361	100.0%
Microorganismo * Levofloxacino	66	18.3%	295	81.7%	361	100.0%
Microorganismo * Moxifloxacino	75	20.8%	286	79.2%	361	100.0%
Microorganismo * Rifampicina	73	20.2%	288	79.8%	361	100.0%
Microorganismo * Tetraciclina	77	21.3%	284	78.7%	361	100.0%
Microorganismo * Tigeciclina	116	32.1%	245	67.9%	361	100.0%

	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Microorganismo * Fosfomicina	181	50.1%	180	49.9%	361	100.0%
Microorganismo * Nitrofurantoina	180	49.9%	181	50.1%	361	100.0%
Microorganismo * Colistina	95	26.3%	266	73.7%	361	100.0%
Microorganismo * Amoxicilina Y Ácido Clavulánico	84	23.3%	277	76.7%	361	100.0%
Microorganismo * Ampicilina + Sulbactam	213	59.0%	148	41.0%	361	100.0%
Microorganismo * Piperacilina-Tazobactam (Pip-Tz)	107	29.6%	254	70.4%	361	100.0%
Microorganismo * Trimetoprim/Sulfametoxazol (Tmp/Smx)	225	62.3%	136	37.7%	361	100.0%
Microorganismo * Quinuspristina/Dalfopristona	3	0.8%	358	99.2%	361	100.0%

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 4-3 se evidencian los antibióticos utilizados en las pruebas de sensibilidad donde los aminoglucósidos, especialmente la Gentamicina y Amikacina fueron utilizados en el 69% y 90% de los casos respectivamente, al ser un antibiótico de amplio espectro utilizado para tratar infecciones graves causadas por bacilos Gramnegativos que como se mencionó anteriormente representaron el 70,1% de los microorganismos en estudio. También se observan cefalosporinas de tercera y cuarta generación en especial en orden de porcentajes a la Cefepima (69%), Ceftazidima (68.1%), Ceftriaxona (65.9%), betalactámicos, carbapenémicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, entre otros grupos antibióticos y combinaciones.

Tabla 5-3: Frecuencia y porcentaje de antibióticos con casos resistentes

		2019		2020		2021	
		Recuento	% de N capas	Recuento	% de N capas	Recuento	% de N capas
AMIKACINA	Resistencia	4	1.1%	7	1.9%	10	2.8%
GENTAMICINA	Resistencia	11	3.0%	43	11.9%	58	16.1%
ESTREPTOMICINA	Resistencia	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
AMOXICILINA	Resistencia	8	2.2%	0	0.0%	0	0.0%
AMPICILINA	Resistencia	31	8.6%	71	19.7%	22	6.1%
DICLOXACICLINA	Resistencia	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
PENICILINA	Resistencia	9	2.5%	31	8.6%	22	6.1%
CEFALEXINA	Resistencia	6	1.7%	0	0.0%	0	0.0%
CEFUROXIMA	Resistencia	21	5.8%	65	18.0%	7	1.9%
CEFOTAXIMA	Resistencia	22	6.1%	69	19.1%	27	7.5%
CEFTAZIDIMA	Resistencia	18	5.0%	95	26.3%	68	18.8%
CEFTRIAXONA	Resistencia	24	6.6%	96	26.6%	67	18.6%
CEFEPIMA	Resistencia	20	5.5%	82	22.7%	59	16.3%
DORIPENEM	Resistencia	1	0.3%	14	3.9%	22	6.1%
IMIPENEM	Resistencia	4	1.1%	14	3.9%	40	11.1%
MEROPENEM	Resistencia	6	1.7%	36	10.0%	51	14.1%
ERTAPENEM	Resistencia	5	1.4%	7	1.9%	7	1.9%
CEFUROXIMA AXETIL	Resistencia	17	4.7%	66	18.3%	7	1.9%
CEFOXITINA	Resistencia	0	0.0%	18	5.0%	32	8.9%
CEFALOTINA	Resistencia	19	5.3%	67	18.6%	13	3.6%
OXACICLINA	Resistencia	2	0.6%	28	7.8%	28	7.8%
VANCOMICINA	Resistencia	2	0.6%	18	5.0%	4	1.1%
CLINDAMICINA	Resistencia	4	1.1%	28	7.8%	23	6.4%
ERITROMICINA	Resistencia	3	0.8%	38	10.5%	35	9.7%
CLARITROMICINA	Resistencia	15	4.2%	0	0.0%	0	0.0%
AZITROMICINA	Resistencia	15	4.2%	0	0.0%	0	0.0%
LINEZOLID	Resistencia	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
CIPROFLOXACINO	Resistencia	19	5.3%	82	22.7%	0	0.0%
NORFLOXACINO	Resistencia	13	3.6%	36	10.0%	78	21.6%
LEVOFLOXACINO	Resistencia	3	0.8%	25	6.9%	13	3.6%
MOXIFLOXACINO	Resistencia	7	1.9%	25	6.9%	14	3.9%
RIFAMPICINA	Resistencia	6	1.7%	14	3.9%	9	2.5%
TETRACICLINA	Resistencia	2	0.6%	18	5.0%	7	1.9%
TIGECICLINA	Resistencia	0	0.0%	5	1.4%	10	2.8%
FOSFOMICINA	Resistencia	9	2.5%	29	8.0%	8	2.2%
NITROFURANTOINA	Resistencia	8	2.2%	30	8.3%	9	2.5%
COLISTINA	Resistencia	1	0.3%	2	0.6%	4	1.1%

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Si hacemos referencia a los mayores porcentajes de resistencia presentados por cada medicamento en los años de estudio establecidos para la presente investigación tenemos en la tabla 5-3 que en el año 2019 estos se atribuyen a ampicilina (8,6%), cefotaxima (6,1%), ceftriaxona (6,6%) y cefuroxima (5,8%); cuyo escenario fue bastante similar al que se presentó en el año 2020 pero con porcentajes de resistencia más altos, entre los que se encuentran ampicilina (19,7%), cefotaxima (19,1%), ceftazidima (26,3%), ceftriaxona (26,6%), cefepima y ciprofloxacino (22,7%). Finalmente, para el año 2021 los porcentajes de resistencia disminuyeron con respecto al año 2020, evidenciándose una prevalencia para los fármacos norfloxacino (21,6%), ceftazidima (18,8%), ceftriaxona (18,6%) y cefepima (16,3%). La reducción y el aumento de porcentajes de resistencia puede deberse en gran medida a la cantidad de pacientes internados en esta unidad, ya que en el año 2020 y 2021 las cifras de ingresos se triplicaron con respecto al año 2019.

Las bacterias grampositivas presentan altos niveles de resistencia antimicrobiana a cefalosporinas, donde se destacan cefepime y ceftriaxona, a las penicilinas y a ciprofloxacina; en las bacterias gramnegativas existe una alta resistencia a la mayoría de los antibióticos; sobresalen todas las cefalosporinas y gentamicina. Varios estudios concuerdan con la existencia de porcentajes de resistencia elevados a penicilinas y cefalosporinas de segunda a cuarta generación, con algún reporte de cepas resistentes a linezolid, condición que preocupa sobremanera a la comunidad científica, porque la producción de nuevos antibióticos eficaces es un aspecto pendiente.

3.3.1. Sensibilidad antimicrobiana a los antibióticos

3.3.1.1. Aminoglucósidos

Tabla 6-3: Resultados de pruebas de sensibilidad en antibióticos Aminoglucósidos.

Microorganismo	Tabla cruzada Microorganismo*Amikacina, Gentamicina											
	Amikacina						Gentamicina					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	2	22	-	-	-	-	2	14	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	1	0	-	-	2	2	3	2
<i>E. aerogenes</i>	-	-	1	5	6	3	1	7	4	4	2	1
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	13	6	-	-	-	-	14	7
<i>E. coli</i>	1	11	-	-	38	17	-	-	6	5	32	16
<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	5	2	-	-	3	3	2	1
<i>K. ozaenae</i>	-	-	-	-	1	0	-	-	1	1	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	3	33	17	81	124	57	1	7	70	64	74	38
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	1	1
<i>Providencia species</i>	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	22	-	-	17	8	-	-	-	-	20	10
<i>P. putida</i>	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	-	-	-	-	3	1	-	-	1	1	2	1
<i>S. marcescens</i>	1	11	-	-	5	2	1	7	2	2	3	2
<i>S. epidermidis</i>	-	-	2	10	-	-	2	14	3	3	14	7
<i>S. hominis</i>	-	-	-	-	1	0	1	7	2	2	13	7
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	-	3	1	-	-	1	1	2	1
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-
<i>E. faecium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1
<i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	-	-	-	1	7	-	-	2	1
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	2	14	1	1	5	3
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	-	-	-	-	1	7	8	7	3	2
<i>S. lentus</i>	-	-	-	-	-	-	2	14	2	2	3	2
<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-
<i>S. xyloso</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Total	9	100	21	100	219	100	14	100	112	100	199	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Los aminoglucósidos son activos principalmente contra bacterias aerobias gramnegativas, aunque pueden actuar sinérgicamente con otros antibióticos para tratar infecciones causadas por algunos organismos grampositivos. A pesar de tener un importante valor terapéutico, estos fármacos son tóxicos, con potencial para producir nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular (Enna & Bylund, 2007, p. 1).

En la tabla 6-3 se han organizado los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y estreptomycin) y los resultados reportados. La mayor parte de microorganismos analizados para sensibilidad a la amikacina, se mostraron sensibles (219 casos), con excepción de 17 muestras de *Klebsiella pneumoniae*, 2 de *Staphylococcus epidermidis*, 1 de *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomona putida* que presentaron resistencia a este antibiótico. *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* son altamente sensibles a la amikacina al presentar inhibición del crecimiento microbiano en todos los casos.

Como nos menciona (Rodríguez et al., 2021, pp.1913-1919), la amikacina es un fármaco aminoglucósido comúnmente usado en combinación, probablemente para mejorar la penetración en el sitio objetivo de otros antibióticos y reducir la síntesis de proteínas. Esta terapia de combinación puede utilizarse para combatir *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, debido a las pocas opciones terapéuticas que se encuentran contra esta bacteria. El problema del uso de la amikacina son la dificultad para lograr el objetivo farmacocinético/farmacodinámico con las dosis habituales, la nefrotoxicidad y el desarrollo de resistencia durante el tratamiento; Del mismo modo, su combinación con polimixinas puede aumentar el potencial de nefrotoxicidad.

Si bien en nuestro estudio y en otros similares se encontró que gran cantidad de microorganismos son sensibles, sigue siendo una preocupación importante el uso de este antibiótico y otros del grupo de los aminoglucósidos debido a los parámetros negativos mencionados anteriormente.

Con respecto al antibiótico Gentamicina, se observan un total de 112 muestras que presentaron resistencia, donde los microorganismos con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (70), *Staphylococcus haemolyticus* (8), *Escherichia coli* (6), *Enterobacter aerogenes* (4). Es importante mencionar que los análisis de sensibilidad de *Enterobacter faecalis*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus sciuri* muestran que son severamente resistentes a este antimicrobiano, al existir un bajo número de muestras analizadas pero que en su totalidad evidenciaron resistencia a la gentamicina. Dadfarma et al. (2013, pp. 202-208), menciona que los genes correspondientes, denominados *aph(2'')-Ib*, *aph(2'')-Ic* y *aph(2'')-Id*, contribuyen a la resistencia a la gentamicina en los enterococos.

Tabla 7-3: Resultados de pruebas de sensibilidad de Estreptomina.

Tabla cruzada Microorganismo* Estreptomina				
Microorganismo	R	%	S	%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	100	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	2	100
Total	1	100	2	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Como se observa en la tabla 7-3 del estudio realizado solamente se encontró un caso de *Enterococcus faecalis* resistente a la estreptomina. Según Clark et al. (1999, pp.157-160), *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, representan la gran mayoría de las infecciones por enterococos en humanos. Así mismo, cabe recalcar que la estreptomina es un fármaco importante para la terapia sinérgica de las infecciones enterocócicas graves, su resistencia puede estar mediada por mutación ribosómica o por modificación enzimática del fármaco y se cree que las enzimas Aminoglucósido-adeniltransferasas (ANT), que median la resistencia a aminoglucósidos como la espectinomicina, y tienen su origen en estos microorganismos.

3.3.1.2. Penicilinas

La tabla 8-3 muestra que *Staphylococcus aureus* es altamente resistente a la amoxicilina, de los 9 casos descritos, 2 presentaron sensibilidad intermedia y 7 resistencia a este antibiótico. *Staphylococcus haemolyticus* presentó una única muestra y fue resistente; otros microorganismos como: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* mostraron resultados intermedios en todas las muestras analizadas. Solamente *Enterococcus faecalis* y *Moraxella catarrhalis* fueron sensibles en su totalidad a amoxicilina. Otro antibiótico importante del grupo de las penicilinas es la ampicilina, la gran cantidad de microorganismos resistentes: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* se puede evidenciar en la Tabla 8-3, donde los casos sensibles fueron muy pocos (15) frente a 124 aislamientos resistentes en los tres años de estudio. Esto es muy preocupante ya que, este es un antimicrobiano de amplio espectro utilizado tanto en bacterias grampositivas y gramnegativas.

Tabla 8-3: Resultados de pruebas de sensibilidad en Penicilinas.

Tabla cruzada Microorganismo* Penicilinas																					
Microorganismos	Ampicilina				Amoxicilina				Penicilina				Oxaciclina								
	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	R	%	S	%	
<i>Burkholderia ssp</i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloacae</i>	-	-	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	5	33	-	-	-	-	2	50	-	-	-	-	6	67	-	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	5	4	2	13	1	17	-	-	-	-	1	14	4	6	2	22	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	23	19	7	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. ozaenae</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	73	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	17	-
<i>R. ornithinolytica</i>	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	5	4	-	-	2	33	7	88	-	-	-	-	-	-	-	-	5	9	2	33	-
<i>S. epidermidis</i>	2	2	-	-	1	17	-	-	-	-	2	15	15	24	1	11	16	28	1	17	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	1	-	-	-	-	1	13	-	-	-	-	8	13	-	-	10	17	-	-	-
<i>S. hominis</i>	2	2	-	-	2	33	-	-	-	-	1	14	13	21	-	-	14	24	2	33	-
<i>S. lentus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	10	-	-	6	10	-	-	-
<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5	-	-	2	3	-	-	-
<i>S. xylosus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	1	2	-	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6	-	-	4	7	-	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	124	100	15	100	6	100	8	100	4	100	7	100	62	100	9	100	58	100	6	100	-

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Por otro lado, en orden descendente de frecuencias tenemos que *Staphylococcus epidermidis* (15), *Staphylococcus hominis* (13)), *Staphylococcus haemolyticus* (8), *Staphylococcus lentus* (6), *Staphylococcus sciuri* (3), *Citrobacter freundii* (4), *Enterococcus faecium* (4), *Staphylococcus xylosus* (1) son las especies bacterianas con más resistencia a la penicilina, al presentar muy pocos o nulos casos de sensibilidad como se observa en la tabla 8-3. *Enterococcus faecalis* fue el único que mostró sensibilidad total a la penicilina, con 6 aislamientos sensibles y ninguno resistente. Del mismo modo se encontró que los microorganismos analizados para la determinación de sensibilidad a la oxaciclina se mostraron resistentes en su mayoría, con excepción de *Pseudomonas aeruginosa* que posee un caso sensible.

Yao et al. (2019, párr. 24) nos menciona que *Staphylococcus aureus* se ha vuelto alarmantemente resistente a muchos de los antimicrobianos comunes y una de las principales razones de su resistencia a la amoxicilina puede deberse a la expresión de *femX*, lo que da como resultado una reparación continua o un engrosamiento anormal de las paredes celulares, promoviendo la

resistencia.

Las PBPs como ya se mencionó en el capítulo anterior catalizan reacciones que permiten la transpeptidación del peptidoglucano, lo que permite formar la pared celular. *Streptococcus pneumoniae* es un patógeno que presenta seis tipos diferentes de PBPs, la mutación de tres de ellos (Pbp1a, Pbp2x y Pbp2b) se vinculan con la resistencia a la penicilina (Zhu et al., 2022, pp. 735-746). De igual forma, los resultados citados en párrafos anteriores concuerdan con lo que se menciona en artículos científicos similares que mencionan que cerca del 80% de aislamientos de *Staphylococcus aureus* son resistentes a los B-lactámicos, su mecanismo de resistencia más común es la producción de penicilinasa, que está codificada por el gen *bla* el cual generalmente se encuentra en un plásmido. Incluso nos menciona que SHV-1 (tipo de BLEE) es responsable de hasta el 20% de la resistencia a la ampicilina mediada por plásmidos en especies de *K. pneumoniae*, mientras que en *S. aureus*, la resistencia a la meticilina (derivado de la penicilina) es conferida por la expresión del gen *mecA*, que codifica Pbp2a, una proteína con baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos, que confiere resistencia a meticilina, nafcilina, oxacilina y cefalosporinas (Brown et al., 2015).

3.3.1.3. Cefalosporinas

Tabla 9-3: Resultados de pruebas de sensibilidad en Cefalosporinas de 1ra generación.

Tabla cruzada Microorganismo* Cefalosporinas 1ra generación										
MICROORGANISMO	CEFALEXINA				CEFALOTINA					
	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	-	-	-	-	5	5	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	6	86	12	12	10	59
<i>Klebsiella ozaenae</i>	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	-	-	-	-	5	5	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	1	14	60	61	7	41
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	50	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	17	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Staphylococcus sciuri</i>	2	33	-	-	-	-	2	2	-	-
Total	6	100	1	100	7	100	99	100	17	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En el estudio se encontraron dos cefalosporinas de primera generación como se muestra en la tabla 9-3, los aislamientos resistentes a cefalexina fueron: 3 de *Staphylococcus aureus*, 2 de *Staphylococcus sciuri* y 1 de *Staphylococcus hominis*. Por otro lado, para cefalotina se evidenciaron 99 casos resistentes vs 17 sensibles, *Klebsiella pneumoniae* representó la mayor parte de resistencias a este medicamento. Como nos menciona Singh et al. (2019 pp. 25-34), generalmente las cefalosporinas de primera generación tienen menor actividad antibacteriana y funcionan principalmente contra bacterias Grampositivas como estreptococos, estafilococos y enterococos.

Tabla 10-3: Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 2da generación.

Tabla cruzada Microorganismo* Cefalosporinas 2da generación												
MICROORGANISMO	CEFUROXIMA						CEFOXITINA					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	5	5	-	-	-	-	5	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	3	3	-	-	-	-	1	-	1	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	8	9	18	-	1	-	-	-	8	-
<i>Klebsiella ozaenae</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	100	57	61	6	-	-	-	42	-	21	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	4	4	-	-	-	-	2	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus sciuri</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus lentus</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Total	2	100	93	100	24	100	2	100	50	100	30	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 10-3 se puede observar la gran cantidad de resistencias a cefalosporinas de 2da generación, especialmente de *Klebsiella pneumoniae* con 57 casos a la cefuroxima y 42 a la cefoxitina. Es importante señalar que existe sensibilidad en mayor proporción por parte de *Escherichia coli* y en una menor por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. El resto de patógenos estudiados se mostraron altamente resistentes, es decir, no manifestaron sensibilidad. Benedí y Raposo (2005, pp. 52-49) comentan que, para racionalizar el uso de las cefalosporinas, evitar sobreinfecciones y desarrollo de resistencias, deberían usarse las de segunda generación para infecciones leves o moderadas y las de tercera generación en aquellas infecciones más graves.

Tabla 11-3: Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 3ra generación.

Tabla cruzada Microorganismo* Cefalosporinas 3ra generación																		
Microorganismo	Cefotaxima						Ceftazidima						Ceftriaxona					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>Burkolderia ssp</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	1	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>E. aerogenes</i>	1	17	4	3	-	-	-	-	7	4	3	5	-	-	8	4	2	4
<i>E. cloacae</i>	2	33	6	5	2	5	-	-	10	6	4	6	-	-	9	5	5	11
<i>E. faecalis</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	11	9	19	48	-	-	17	9	22	35	-	-	17	9	21	45
<i>K. ozaenae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>K. oxytoca</i>	-	-	5	4	-	-	-	-	5	3	-	-	-	-	5	3	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	68	58	14	35	-	-	128	71	15	24	1	25	128	68	16	34
<i>P. mirabilis</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>Providencia species</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	1	17	7	6	-	-	2	100	-	-	16	25	-	-	-	-	-	-
<i>P. putida</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>R. ornithinolytica</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	3	2	-	-
<i>S. marcescens</i>	-	-	2	2	2	5	-	-	4	2	2	3	2	50	4	2	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	3	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	6
<i>S. epidermidis</i>	1	17	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25	2	1	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. hominis</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>S. sciuri</i>	-	-	2	2	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	2	1	-	-
Total	6	100	118	100	40	100	2	100	181	100	63	100	4	100	187	100	47	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Nuevamente, como se observó con las cefalosporinas de 2da generación, las de 3ra generación tabla 11-3 también presentan una alta resistencia en la gran mayoría de microorganismos, especialmente en *Klebsiella pneumoniae* con 68 (cefotaxima), 128 (ceftazidima) y 128 (ceftriaxona) casos resistentes, lo cual es alarmante por ser un patógeno de rápida diseminación y uno de los que tiene mayor importancia en el ámbito hospitalario al causar graves infecciones a los pacientes vulnerables. Según Benedí y Raposo (2005, pp.52-59) la ceftazidima debería reservarse para *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos resistentes a otros antibióticos.

Como menciona Nicieza et al. (2022, p.8), las cefalosporinas de tercera generación son antibióticos considerados en el ámbito hospitalario por el gran espectro de acción que poseen, y reservados en el ámbito ambulatorio para usos muy concretos, puesto que en España se asocian con un incremento de las resistencias y riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

Tabla 12-3: Resultados de pruebas de inhibición en Cefalosporinas de 4ta generación.

Tabla cruzada Microorganismo* Cefalosporinas 4ta generación						
MICROORGANISMO	CEFEPIMA					
	I	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	-	-	2	1	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	1	1	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	3	2	7	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	1	1	12	15
<i>Escherichia coli</i>	-	-	16	10	23	28
<i>Klebsiella ozaenae</i>	-	-	1	1	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	5	3	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	17	125	78	18	22
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	1	-	-
<i>Providencia species</i>	-	-	-	-	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	17	1	1	17	21
<i>Pseudomonas putida</i>	-	-	1	1	-	-
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	17	1	1	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	3	50	-	-	3	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	1	1	-	-
<i>Staphylococcus sciuri</i>	-	-	2	1	-	-
Total	6	100	161	100	82	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

La cefepina es una cefalosporina de 4ta generación, como se muestra en la tabla 12-3, *Klebsiella pneumoniae* representa el mayor número (125) de resistencias a este antibiótico, seguida de *Escherichia coli* (16) y *Klebsiella oxytoca* (5).

Según la generación, los antibióticos de cefalosporina diferirán en su espectro antimicrobiano, metabolismo, estabilidad de la β -lactamasa, absorción y efectos secundarios. Por ejemplo, las cefalosporinas de primera generación tienen un espectro más estrecho o limitado que las de tercera, cuarta o quinta generación que tienen un espectro de actividad más amplio. El mecanismo de resistencia más común a este grupo es a través de la expresión de β -lactamasas que separan el anillo β -lactámico, por lo que los antibióticos pierden su actividad (Das et al., 2019, p. 231). Según los microorganismos pueden ser resistentes a las cefalosporinas por varios motivos: la producción de BLEEs de tipo CTX-M, la producción de una BLEE no CTX-M y la producción de una B-lactamasa AmpC (esta no confiere resistencia a cefepima ni cefpirona), entre otros mecanismos.

El mismo autor nos comenta que las cepas con el mecanismo de resistencia BLEE tipo CTX-M fueron las más frecuentes, abarcando casi el 50% de los casos aislados, mientras que el otro 50% se dividió en patógenos que presentaban otra clase de BLEE, B-lactamasa AmpC de alto nivel y otros casos con mecanismos distintos a BLEE o AmpC (POTZ et al, 2006, pp.320-326).

3.3.1.4. Carbapenémicos

Tabla 13-3: Resultados de pruebas de inhibición para Carbapenémicos.

Tabla cruzada Microorganismo* Carbapenémicos																				
Microorganismo	Doripenem				Imipenem				Meropenem				Ertapenem							
	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	-	-	2	2	-	-	2	11	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>E. aerogenes</i>	1	3	1	3	-	-	1	2	4	8	-	-	2	2	8	5	-	-	8	6
<i>E. cloacae</i>	-	-	1	3	1	50	-	-	5	10	-	-	1	1	12	8	-	-	6	5
<i>E. coli</i>	1	3	4	11	-	-	-	-	10	20	-	-	1	1	36	24	-	-	36	28
<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3	-	-	5	4
<i>K. ozaenae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	35	95	21	57	1	50	52	90	22	45	-	-	82	88	62	41	14	74	63	49
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
<i>Providencia species</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	8	22	-	-	3	5	8	16	2	67	2	2	14	9	-	-	1	1
<i>P. putida</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>R. ornithinolytica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	1	5	2	2
<i>S. marcescens</i>	-	-	2	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	4	-	-	6	5
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	2	11	-	-
<i>S. hominis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Total	37	100	37	100	2	100	58	100	49	100	3	100	93	100	150	100	19	100	128	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 13-3 se muestran los resultados de los aislamientos realizados en los periodos de estudio, observando un gran número de casos resistentes a carbapenémicos de *Klebsiella pneumoniae*. La Organización Mundial de la Salud informó que se ha producido un aumento en la tasa de resistencia a carbapenémicos por sobre el 50%, lo cual ha conllevado a un incremento de la mortalidad y morbilidad. A comienzos de 2017, dicho organismo publicó una lista de patógenos prioritarios que representan una mayor amenaza para la salud humana, entre los que se destaca el grupo de bacterias resistentes a los antimicrobianos carbapenémicos como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y enterobacterias productoras de β-

lactamasas de espectro extendido (BLEE) resistentes a carbapenémicos. En este contexto, es importante mencionar que, si bien *Klebsiella pneumoniae* es la principal especie productora de carbapenemasas, también se ha determinado su presencia en otras especies de la familia *Enterobacteriaceae*, como *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Raoultella ornithinolytica*, *Morganella morganii*, *Pantoea spp.*, *Providencia spp.* y *Serratia marcescens* (Herrera et al., 2021, pp. 36-49).

La resistencia a los carbapenémicos puede surgir a través de mecanismos moleculares distintos, tales como la producción de carbapenemasas, la alteración en la membrana externa de las bacterias gramnegativas o mutaciones en las porinas y otros factores, como las bombas de expulsión, las proteínas de unión a fosfato, y la deficiencia de OmpK35 y OmpK36 que revela altos niveles de resistencia a los antibióticos (Han et al., 2021, pp. 767-773).

Las carbapenemasas descritas en las enterobacterias se encuentran, de acuerdo con el esquema propuesto por Bush y colaboradores, en los grupos 2df, 2f y 3; y en función a la clasificación de Ambler estas enzimas quedan incluidas en las clases A, B y D. Las enzimas clases A y D incluyen a β -lactamasas que poseen un residuo de serina en su sitio activo, correspondiendo a serin-betalactamasas, mientras que las enzimas de clase B tienen uno o dos iones zinc como cofactor enzimático, denominándose metalo-betalactamasas. Las carbapenemasas de clase A son las que presentan mayor diversidad y distribución; se caracterizan por la capacidad para hidrolizar carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam; y han sido identificadas en enterobacterias y en bacilos gramnegativos no fermentadores. Las principales carbapenemasas de clase A corresponden a: NMC (no metaloenzima carbapenemasa), IMI (β -lactamasa hidrolizante de imipenem), SME (enzima de *Serratia marcescens*), GES (espectro extendido de Guayana) y KPC (carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*). Estas enzimas usualmente se encuentran presentes en bacterias que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, sin embargo, han sido reportadas en aislamientos de *Pseudomona putida*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella spp.* causantes de pequeños brotes procedentes de diferentes partes del mundo (Han et al., 2021, pp.767-773).

Por su parte, las carbapenemasas de clase B se caracterizan por hidrolizar carbapenémicos, con excepción de aztreonam, y su acción es inhibida por el agente quelante EDTA (ácido etilendiamino-tetra-acético). Las principales metaloenzimas corresponden a: VIM (metalo- β -lactamasa codificada por integrón de verona), GIM (imipenemasa alemana), SIM (imipenemasa de Seúl), IMP (metalo- β -lactamasa activa en imipenem) y NDM (metalobetalactamasa de Nueva Delhi), y han sido descritas en *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y enterobacterias. Las β -lactamasas de clase B son de gran importancia clínica y epidemiológica debido al escaso arsenal terapéutico para enfrentarlas y a su ubicación en elementos móviles (generalmente en genes cassettes ubicados en integrones tipo 1, en plásmidos o transposones), lo cual desarrollaría su capacidad de diseminación, además de estar asociados a

otros genes de resistencia en los mismos cassettes, dando como resultado cepas resistente a múltiples antibióticos. Es vital recalcar en este sentido que existen reportes que indican que el doripenem es estable ante la hidrólisis de β -lactamasas de espectro extendido y que es de 5 a 150 veces menos hidrolizado que el imipenem por las enzimas IMP-1 y VIM-2. Asimismo, la enzima SPM-1 hidroliza el meropenem y doripenem cuatro veces más que al imipenem (Matsuoka et al., 2020, p.716-720).

Finalmente, las carbapenemasas de clase D, llamadas oxacilinasas, adicionalmente a la hidrólisis de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos añaden la capacidad de hidrolizar oxacilina y cloxacilina. Estas enzimas han sido identificadas en *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y enterobacterias. En bacilos gramnegativos, la mayoría de las cepas productoras de carbapenamasas corresponden a aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, y las carbapenemasas más frecuentemente identificadas son enzimas del tipo KPC, NDM-1, IMP, VIM, OXA-48 y OXA-181 (Matsuoka et al., 2020, p.716-720).

3.3.1.5. Glicopéptidos

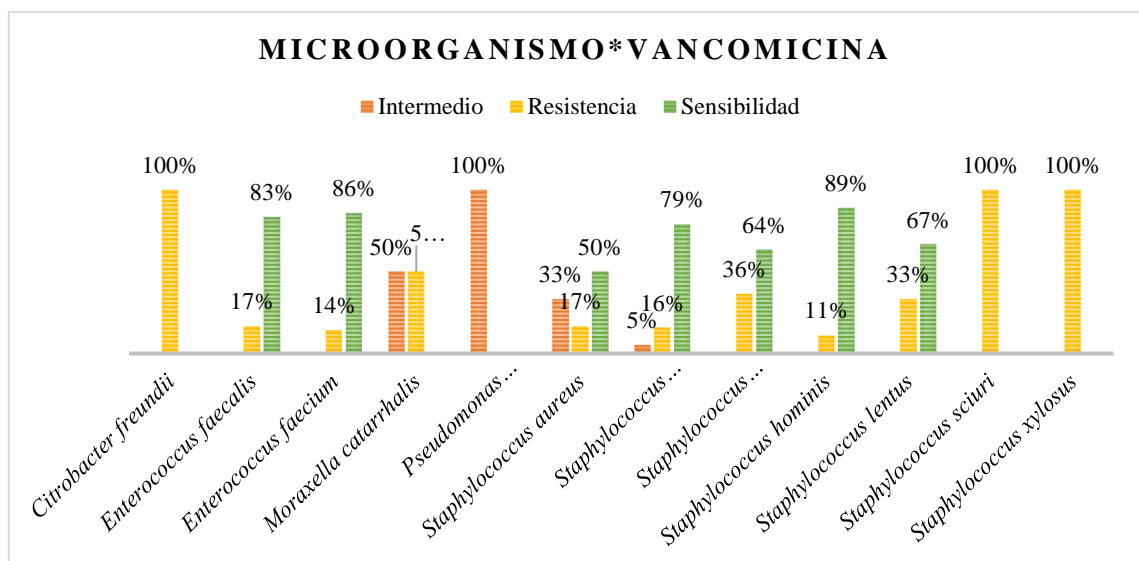


Ilustración 10-3: Resultados de pruebas de inhibición para Vancomicina

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 10-3 se observan patógenos altamente no sensibles (reportes intermedio o resistente) como: *Citrobacter freundii*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*, *Pseudomonas aeruginosa*. También encontramos que de un total de 11 casos de *Staphylococcus haemolyticus* el 36% fueron resistentes a la vancomicina y el 64% sensibles; para 19 aislados de *Staphylococcus epidermidis* el 16% corresponde a resistentes, el 5% intermedios y el 79% sensibles; el 33% de 6 pruebas de *Staphylococcus lentus* fue resistente

y el 67% sensible al antibiótico en cuestión. En los análisis de 12 muestras de *Staphylococcus aureus* se encontraron 17% resistentes, el 33% intermedio y el 50% sensible, otros microorganismos como *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtuvieron buenos porcentajes de sensibilidad frente a los resistentes.

Debido a que aproximadamente el 50% de todas las infecciones del torrente sanguíneo se deben a *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), algunos expertos recomiendan la vancomicina en lugar de una penicilina semisintética porque los SCN son casi uniformemente resistentes a estos agentes. Esta práctica ha llevado al uso generalizado de vancomicina en las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con el consiguiente riesgo de aparición de organismos resistentes a la vancomicina (Kaufman et al., 2019, pp.187-205).

Según Yushchuk et al. (2020, párr.1), los glicopéptidos se consideran como fármacos de "último recurso" para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales causadas por patógenos Grampositivos relevantes (enterococos, estafilococos y clostridios), sin embargo, al no usarse adecuadamente cada vez se descifran más genomas con genes resistentes a este grupo a los que se ha denominado como *van*.

3.3.1.6. Lincosámidas

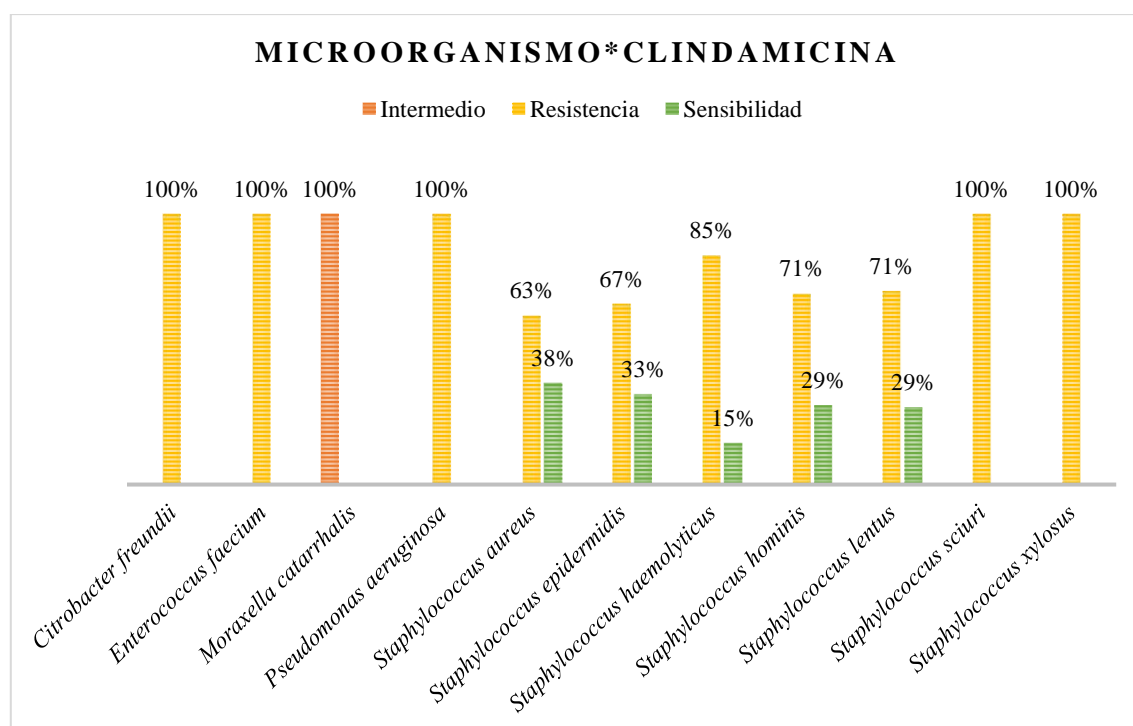


Ilustración 11-3: Resultados de pruebas de inhibición para Clindamicina.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 11-3 se observan los resultados para resistencia de *S. aureus* (63%), *S.*

epidermidis (67%), *S. haemolyticus* (85%), *S. hominis* (71%), *S. lentus* (71%), al comparar estos porcentajes con los sensibles para cada microorganismo 38, 33, 15, 29 y 29 por ciento respectivamente se evidencia que existen más aislamientos resistentes que sensibles a la Clindamicina. Los demás microorganismos fueron totalmente resistentes (100%) al medicamento *Citrobacter freundii* (4 casos), *Enterococcus faecium* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Staphylococcus sciuri* (3), *Staphylococcus xylosus* (1) con excepción de *Moraxella catarrhalis* que presentó 2 muestras con sensibilidad intermedia correspondientes al 100% de sus aislamientos. En los estafilococos, la resistencia a la clindamicina y la eritromicina se produce a través de la metilación de sus sitios objetivos ribosómicos. El mecanismo de modificación del sitio diana ribosómico, denominado resistencia a macrólido-lincosamida-estreptogramina B (MLS_B), da como resultado una resistencia cruzada a la eritromicina, clindamicina y estreptogramina B. Este es el mecanismo de resistencia más extendido a macrólidos y lincosamidas (Jeong et al., 2020, párr.6).

3.3.1.7. Macrólidos

Tabla 14-3: Resultados de pruebas de inhibición en Macrólidos.

Tabla cruzada Microorganismo* Macrólidos																		
Microorganismo	Eritromicina						Claritromicina						Azitromicina					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>C. freundii</i>	-	-	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	1	50	4	5	-	-	-	-	2	13	-	-	-	-	2	13	-	-
<i>E. faecium</i>	-	-	6	8	-	-	-	-	1	7	-	-	-	-	1	7	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	1	50	1	1	1	25	-	-	-	-	-	-	1	33	-	-	1	100
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	4	5	3	75	-	-	7	47	-	-	1	33	7	47	-	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	18	24	-	-	-	-	3	20	-	-	-	-	3	20	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	12	16	-	-	-	-	1	7	-	-	-	-	1	7	-	-
<i>S. hominis</i>	-	-	16	21	-	-	2	100	1	7	-	-	1	33	1	7	-	-
<i>S. lentus</i>	-	-	6	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. sciuri</i>	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. xylosus</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	2	100	76	100	4	100	2	100	15	100	1	100	3	100	15	100	1	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 14-3 se observa que la eritromicina presentó un total de 76 aislados resistentes, 2 intermedios y solamente 4 sensibles; los microorganismos: *S. epidermidis* (18), *S. hominis* (16) y *S. haemolyticus* (12) son altamente resistentes a este macrólido y representan la mayor parte de los casos. También podemos encontrar a la claritromicina y azitromicina con resultados muy similares, 15 muestras con resistencia, 7 de ellas pertenecientes a *Staphylococcus aureus*, 3 a *Staphylococcus epidermidis*, 2 de *Enterococcus faecalis* y; un caso para *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis*. Aunque existe un gran porcentaje de resistencias a estos medicamentos aún existen otras opciones terapéuticas a las que estos patógenos son sensibles.

Los antibióticos macrólidos pertenecen a una de las clases más comunes de antibióticos clínicamente importantes utilizados en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Grampositivas. La azitromicina al igual que otros macrólidos se dirige al sitio P de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, una de las biomoléculas más conservadas en las bacterias. La resistencia a este medicamento puede darse por varios mecanismos, estos incluyen la adquisición de enzimas modificadoras de objetivos (como las metiltransferasas) o enzimas desintoxicantes de macrólidos (como las estererasas, las glicosiltransferasas y las fosfotransferasas) (Hooda et al., 2020, párr.3).

La resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticiclina (MRSA) a los macrólidos se correlaciona con varios mecanismos genotípicos y fenotípicos, incluidas las alteraciones en el sitio de unión ribosómica (genes: *ermA*, *ermB* y *ermC*), lo que confiere resistencia a este grupo junto con las lincosamidas y las estreptograminas de tipo B (Bishr et al., 2021, p. 624).

3.3.1.8. Oxazolidinona

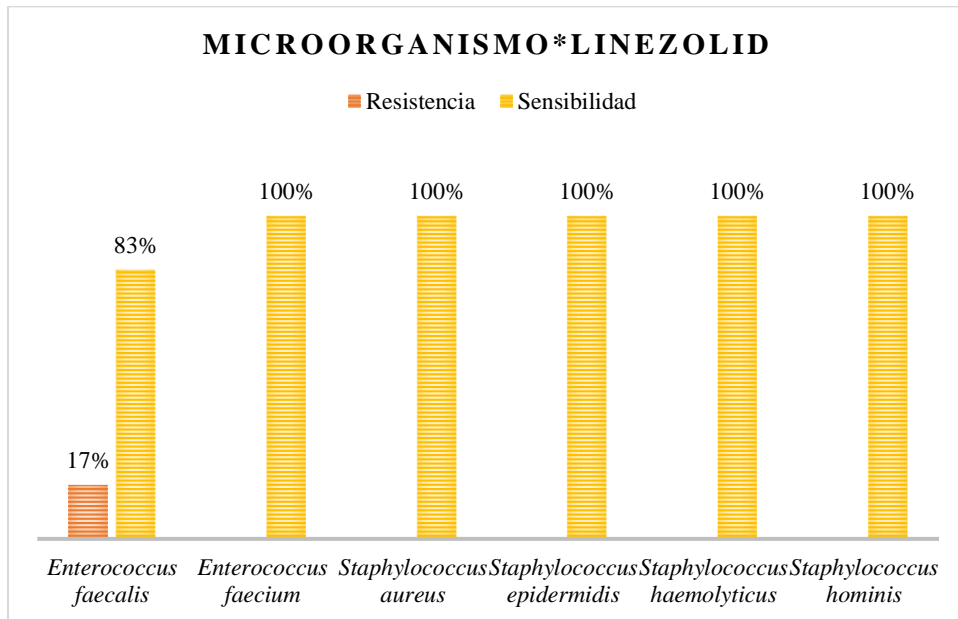


Ilustración 12-3: Resultados de pruebas de inhibición para Linezolid.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

El presente estudio reveló que existe una gran tasa de sensibilidad a linezolid, 44 aislamientos que engloban a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* mostraron sensibilidad y un único caso resistente correspondiente al 17% de aislados de *Enterococcus faecalis* como se muestra en la ilustración 12-3.

Linezolid es eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por varios patógenos Grampositivos, incluidos los enterococos resistentes a múltiples fármacos y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Sin embargo, el descubrimiento del gen de resistencia al linezolid es bastante reciente y de especial preocupación ya que este antibiótico no tiene un prototipo natural y, por sus características, se esperaba que no hubiera un pool natural de genes de resistencia que pudiera facilitar el desarrollo de resistencia clínica (Stefani et al., 2019, pp.1988-2006).

En un estudio realizado en China por Chen et al. (2019, pp.5-8) menciona que las modificaciones químicas (como la metilación) del ARNr son los mecanismos de resistencia más comunes de linezolid. Además, se encontró el gen *optrA* localizado en plásmidos de la mayoría de las cepas de enterococos resistentes a linezolid. Los mismos autores sugieren que la participación de este gen en la resistencia a oxazolidinonas requiere más investigación.

3.3.1.9. Fluoroquinolonas

Tabla 15-3: Resultados de pruebas de inhibición en Fluoroquinolonas de segunda generación

Tabla cruzada Microorganismo* fluoroquinolonas												
Microorganismo	Ciprofloxacino						Norfloxacino					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	-	-	2	2	-	-	2	10	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	2	2	3	3	-	-	1	1	-	-
<i>E. aerogenes</i>	-	-	7	7	-	-	-	-	6	5	2	2
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	6	5	-	-	-	-	13	14
<i>E. faecalis</i>	-	-	2	2	3	3	-	-	-	-	2	2
<i>E. faecium</i>	-	-	2	2	4	4	-	-	2	2	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	23	23	5	5	3	15	23	18	6	6
<i>K. oxytoca</i>	-	-	4	4	-	-	2	10	3	2	-	-
<i>K. ozaenae</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	6	38	32	32	48	43	4	20	75	59	39	41
<i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<i>P. mirabilis</i>	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Providencia species</i>	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	1	1	10	9	3	15	2	2	10	10
<i>P. putida</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
<i>R. ornithinolytica</i>	-	-	2	2	1	1	-	-	1	1	1	1
<i>S. marcescens</i>	6	38	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4
<i>S. aureus</i>	-	-	2	2	3	3	-	-	-	-	3	3
<i>S. epidermidis</i>	3	19	4	4	12	11	3	15	5	4	2	2
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	6	6	2	2	1	5	3	2	2	2
<i>S. hominis</i>	1	6	7	7	6	5	1	5	-	-	9	9
<i>S. lentus</i>	-	-	-	-	7	6	1	5	3	2	1	1
<i>S. sciuri</i>	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. xylosum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
Total	16	100	101	100	111	100	20	100	127	100	96	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Tabla 16-3: Resultados de pruebas de inhibición en Fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación

Tabla cruzada Microorganismo* fluoroquinolonas												
Microorganismo	Levofloxacino						Moxifloxacino					
	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%	S	%
<i>Burkholderia ssp</i>	2	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	-	-	1	2	2	11	-	-	1	2	3	12
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	2	5	1	6	-	-	-	-	1	4
<i>E. faecium</i>	-	-	2	5	2	11	-	-	2	4	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	2	5	3	17	-	-	1	2	-	-
<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-	-	-
<i>K. ozaenae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	1	14	10	24	1	6	-	-	-	-	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	-	2	11	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Providencia species</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-	-	-
<i>P. putida</i>	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>R. ornithinolytica</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	2	5	2	11	1	-	3	7	9	36
<i>S. epidermidis</i>	1	14	5	12	1	6	2	-	10	22	3	12
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	7	17	-	-	-	-	10	22	1	4
<i>S. hominis</i>	1	14	6	15	1	6	1	-	10	22	7	28
<i>S. lentus</i>	2	29	-	-	-	-	-	-	5	11	1	4
<i>S. sciuri</i>	-	-	3	7	-	-	-	-	3	7	-	-
<i>S. xylosus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-
Total	7	100	41	100	18	100	4	100	46	100	25	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

El mayor uso de fluoroquinolonas ha llevado a una mayor resistencia a estos antimicrobianos, con tasas de resistencia que varían según el organismo y la región geográfica. En la tabla 15-3 y 16-3 se evidencian altos casos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a las fluoroquinolonas, microorganismos como: *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*,

Klebsiella ozaenae tuvieron en su totalidad aislamientos en poca cantidad, pero todos resistentes. Actualmente se reconocen tres mecanismos de resistencia a las quinolonas: mutaciones que alteran los objetivos del fármaco, mutaciones que reducen la acumulación del fármaco y plásmidos que protegen a las células de los efectos letales de las quinolonas. Para comprender lo mencionado es importante conocer en primera instancia que los objetivos de la acción de las quinolonas son las enzimas bacterianas esenciales ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Ambas son enzimas grandes y complejas, compuestas por 2 pares de subunidades, que trabajan juntas en la replicación, transcripción, recombinación y reparación del ADN. Las subunidades de la ADN girasa son GyrA y GyrB, proteínas codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*. Las subunidades correspondientes de la topoisomerasa IV son ParC y ParE. Las quinolonas bloquean la reacción y atrapan la girasa o la topoisomerasa IV como un complejo fármaco-enzima-ADN, con la posterior liberación de roturas letales de ADN de doble cadena.

Algunas bacterias pueden funcionar solo con ADN girasa, pero la mayoría de las bacterias tienen ambas enzimas. En las bacterias gramnegativas, la girasa es más susceptible a la inhibición por las quinolonas que la topoisomerasa IV, mientras que, en las bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV suele ser el objetivo principal y la girasa es intrínsecamente menos susceptible. En consecuencia, las mutaciones de resistencia ocurren primero en *gyrA* en bacterias gramnegativas, pero ocurren primero en ParC en bacterias grampositivas (Hooper y Jacoby, 2015, pp.15-20).

En lo que concierne a los mecanismos de resistencia al eflujo, es importante mencionar que, para alcanzar sus objetivos, las quinolonas deben atravesar la pared celular y la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas, e incluso una barrera de membrana externa adicional en las bacterias gramnegativas; de modo que estas últimas pueden regular la permeabilidad de la membrana alterando la expresión de las proteínas de porina de la membrana externa que forman canales para la difusión pasiva. Además, tanto las bacterias gramnegativas como las grampositivas tienen sistemas de eflujo dependientes de energía no específicos, algunos de los cuales se expresan constitutivamente y otros están controlados por sistemas reguladores globales o inducibles por mutación, que pueden disminuir colectivamente la entrada y aumentar la salida de quinolonas (Acheampong et al., 2019, pp. 120-126).

Finalmente, como se había indicado anteriormente, los plásmidos también pueden producir directamente resistencia a las quinolonas. Este hecho se descubrió en un aislado clínico de *Klebsiella pneumoniae* de Alabama que podría transferir una resistencia de bajo nivel a las quinolonas a *Escherichia coli* y a otras bacterias gramnegativas. En este contexto, se ha demostrado que la resistencia asociada a plásmidos se atribuye a los genes *Qnr*, que codifica un pentapéptido que bloquea la acción de las quinolonas en la ADN girasa y topoisomerasa IV; *aac* (6')-Ib-cr, que codifica una acetilasa que modifica el grupo amino del anillo de piperacina de las fluoroquinolonas; y *qepA*, que codifica una bomba de expulsión que disminuye los niveles

intracelulares del fármaco (Redgrave et al., 2014, pp.440-445).

3.3.1.10. Rifamicinas

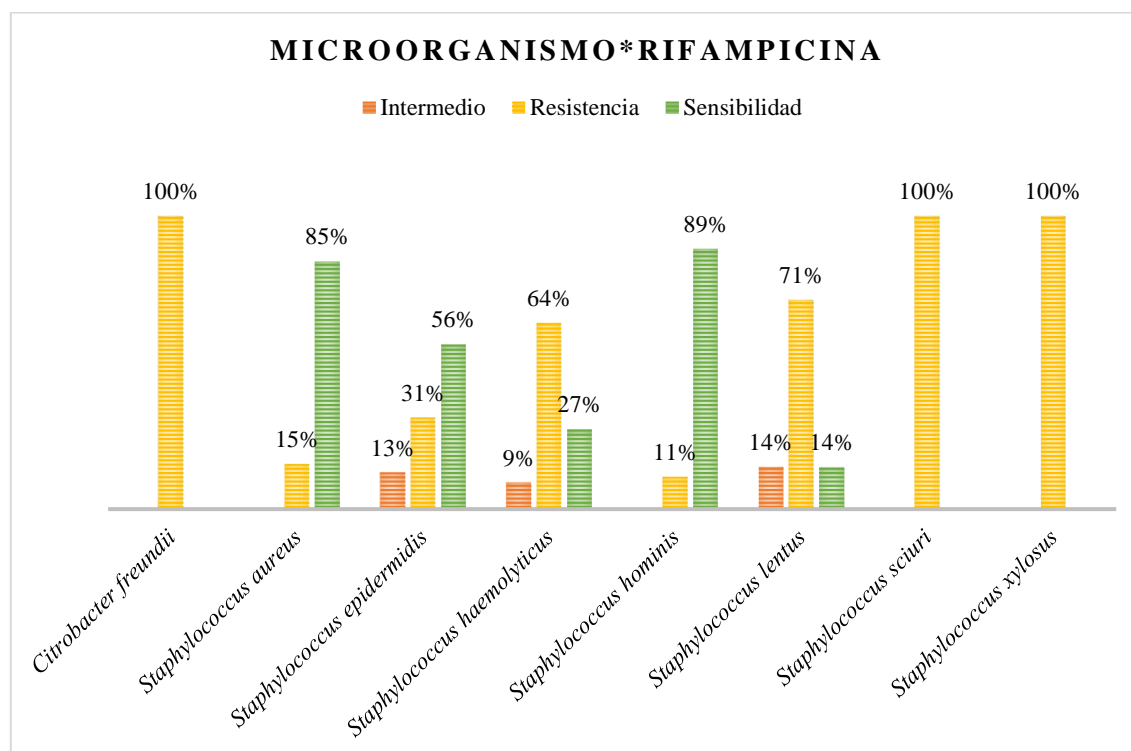


Ilustración 13-3: Resultados de pruebas de inhibición para Rifampicina.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 13-3 se puede apreciar microorganismos altamente resistentes a la rifampicina (*Citrobacter freundii* (4 casos), *Staphylococcus sciuri* (3), *Staphylococcus xylosus* (1)). Otros patógenos como: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus* presentaron más casos resistentes (el 64% y 71% respectivamente) que sensibles a este medicamento al contrario de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* donde la mayor parte aislamientos fueron sensibles. De 73 muestras a las que se realizó la determinación, el 46% no fueron sensibles a la rifampicina.

La rifampicina es un derivado semisintético de las rifamicinas, se utiliza frente a bacterias grampositivas y gramnegativas (Padayachee y Klugman, 1999, pp.2361-2365).

La resistencia bacteriana a la rifampicina está causada por mutaciones que provocan un cambio en la estructura de la subunidad beta de la ARN polimerasa (Wehrli, 1983, pp.407-411). En un estudio realizado por Huang et al. (2021, p.1487) nos comenta que la mayoría de los *S. aureus* resistentes a la rifampicina aislados mostraron resistencia múltiple y se cree que está estrechamente asociado con las mutaciones que ocurren en el gen *rpoB*. Por otro lado, los mecanismos de resistencia a este

antibiótico en otros microorganismos como *S. epidermis* se encuentran todavía poco categorizados a pesar de ser patógenos bastante comunes asociados a infecciones relacionadas con dispositivos médicos permanentes. Un estudio ejecutado por Wi et al. (2018, pp.670-677), encontró varias mutaciones del gen *rpoB* en *S. epidermis* resistentes a la rifampicina.

3.3.1.11. Tetraciclinas y glicilciclinas

Tabla 17-3: Resultados de pruebas de inhibición en tetraciclinas y glicilciclinas

Tabla cruzada Microorganismo* Carbapenémicos										
MICROORGANISMO	TETRACICLINA						TIGECICLINA			
	I	%	R	%	S	%	R	%	S	%
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	2	7	2	4	-	-	3	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	1	4	2	4	2	13	4	4
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	3	11	1	2	-	-	6	6
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	1	7	16	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	1	2	4	27	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	2	7	7	14	1	7	15	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	2	7	15	31	1	7	16	16
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	7	26	5	10	2	13	10	10
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	100	3	11	12	24	2	13	18	18
<i>Staphylococcus lentus</i>	-	-	3	11	4	8	2	13	2	2
<i>Staphylococcus sciuri</i>	-	-	3	11	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus xylosus</i>	-	-	1	4	-	-	-	-	1	1
Total	1	100	27	100	49	100	15	100	101	100

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 17-3 se evidencian 27 casos resistentes a la Tetraciclina divididos de la siguiente manera: 7 para *Staphylococcus haemolyticus*, 3 de *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus sciuri*, 2 en muestras de *Enterococcus faecium*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y, 1 para *Staphylococcus xylosus*,

Enterococcus faecalis frente a 49 sensibles donde se puede mencionar a *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* como los más frecuentes. Por otro lado, tenemos a la tigeciclina con 15 muestras resistentes (4 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Staphylococcus lentus*, 2 *Staphylococcus hominis*, 2 *Staphylococcus haemolyticus*, 2 *Enterococcus faecalis*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Staphylococcus epidermidis*) y 101 sensibles. Aunque, se observan bajos casos de resistencia a la tetraciclina y tigeciclina, patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* que presentaron 4 casos resistentes y 2 sensibles a la tigeciclina son un preocupantes ya que este fármaco es relativamente nuevo y tiene efectos secundarios bastante graves.

La FDA emitió una advertencia sobre un mayor riesgo de muerte con tigeciclina en comparación con otros antibióticos utilizados para tratar infecciones similares y advirtió a los profesionales de la salud que reservaran la tigeciclina para su uso en situaciones en las que los tratamientos alternativos no son adecuados (Moffa & Brook, 2015, pp. 322-338).

La clase de antimicrobianos tetraciclina exhibe un amplio espectro de actividad contra numerosos patógenos, incluidas bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Las glicilciclinas por otro lado exhiben actividades antibacterianas típicas de las tetraciclinas anteriores, pero con una actividad más potente contra organismos resistentes a la tetraciclina conferidos por mecanismos de expulsión y protección ribosómica. Este segundo grupo es activo contra otros patógenos resistentes, incluidos los estafilococos con resistencia a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina (Zhan et al., 2012, pp.63-88).

Otros mecanismos presentes para la falta de sensibilidad en estos grupos son: el resultado de bombear el fármaco fuera de la célula antes de que alcance su sitio de acción (eflujo), la protección del sitio de unión ribosómica, lo que disminuye la unión del fármaco, o cambios en la permeabilidad de la envoltura celular que reducen la absorción del fármaco (Tenover y McGowan, 2008, pp.211-219).

En organismos grampositivos, la resistencia a la tetraciclina generalmente la confieren los genes de protección de los ribosomas, como *tet (M)* y *tet (O)* (Low, 2012, pp.1823-1829).

3.3.1.13. Fosfonatos

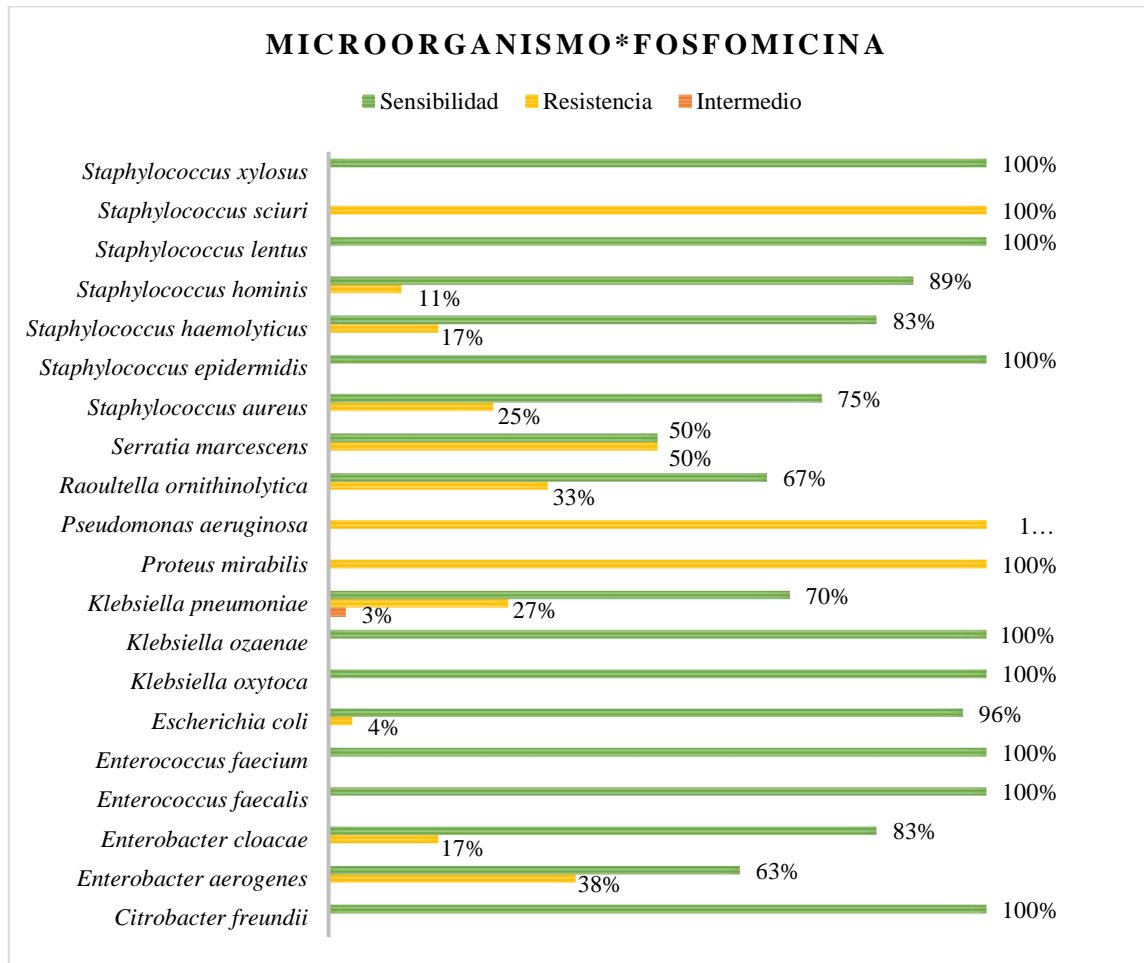


Ilustración 14-3: Resultados de las pruebas de inhibición para Fosfomicina

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 14-3 se puede observar que de las 181 muestras sometidas a antibiograma con nitrofurantoina el 96% de 28 infecciones causadas por *Escherichia coli* presentaron sensibilidad al tratamiento, mientras que el 4% restante fue resistente. Además, en microorganismos como la *Klebsiella pneumoniae* el 70% de 77 aislados presentaron sensibilidad al tratamiento, 27% tuvieron resistencia al mismo y el 3% restante corresponden a reportes intermedios. *Proteus mirabilis*, *Routella ornithinolytica* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron totalmente resistentes a la fosfomicina; el resto de los microorganismos mostraron buena sensibilidad a este antibiótico. Acorde a Garau et al. (2018, pp.462-466), la fosfomicina es un antibiótico bactericida derivado del ácido fosfónico que actúa sobre la pared celular bacteriana, esta participa inhibiendo la síntesis del péptidoglicano. Muestra un amplio espectro de actividad que engloba a la mayoría de las bacteria Grampositivos y Gramnegativos patógenas y oportunistas que necesitan la formación del N-acetilmuránico para la síntesis del peptidoglucano y hace que el espectro de acción de la

fosfomicina sea muy amplio y presente una gran actividad frente a *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* y *Enterobacter spp.*

Según Candel et al., (2019, pp1-7), hace referencia a que los mecanismos de resistencia a la fosfomicina se incluyen la disminución del transporte intracelular del antibiótico, lo que se entiende como la mutación en genes transportadores, reguladores o del ampC, la alteración en la diana por la expresión de *murA* y finalmente la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas.

3.3.1.14. Nitrofuranos

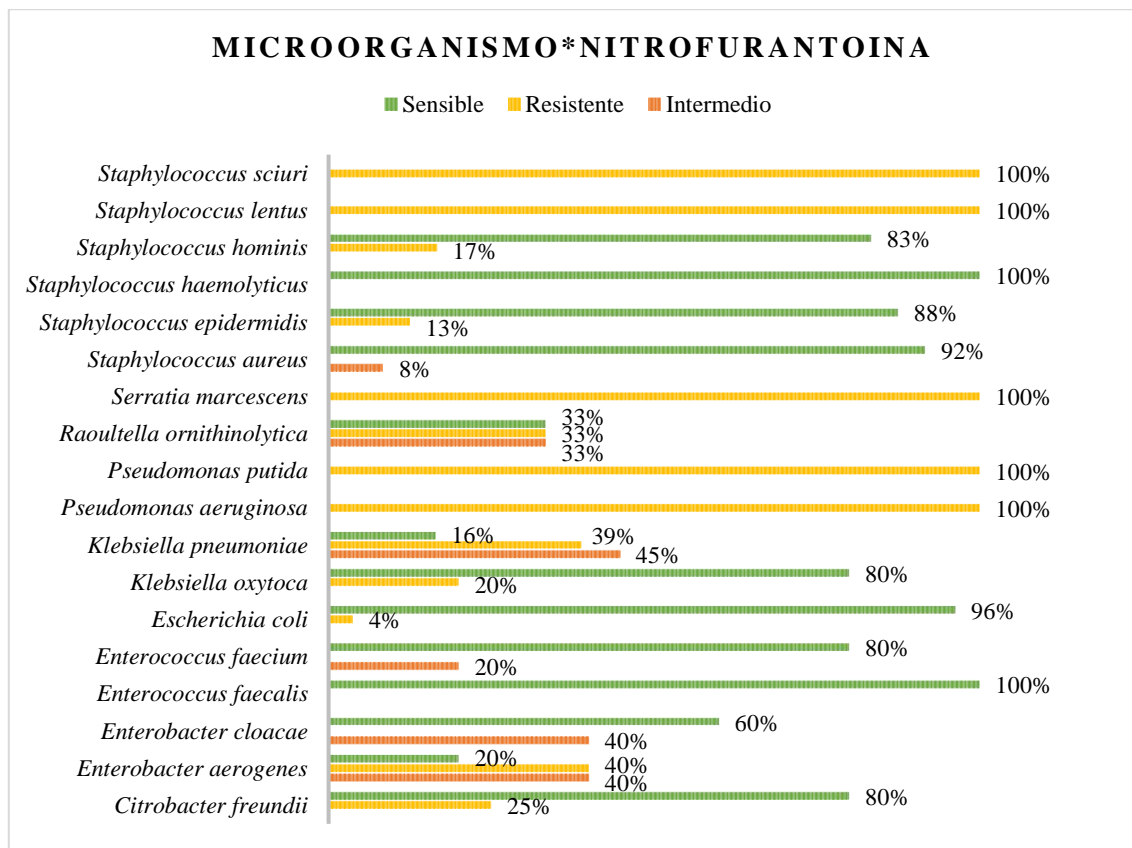


Ilustración 15-3: Resultado de pruebas de inhibición para Nitrofurantoina.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En el ilustración 15-3 se puede observar que de las 180 muestras sometidas a antibiograma con nitrofurantoina el 96% de 27 aislados de infecciones causadas por *Escherichia coli* presentaron sensibilidad al tratamiento, mientras que el 4% restante fue resistente. Además, microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* presentó un 39% de resistencia al tratamiento, 45% de sensibilidad intermedia y 16% de ellos fueron sensibles; del mismo modo *Enterobacter aerogenes* y *Raoultella ornithinolytica* mostraron en su mayoría casos no sensibles. *Pseudomonas aeruginosa*,

Pseudomonas putida, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus sciuri* fueron absolutamente resistentes; el resto de microorganismos tuvieron un buen porcentaje de sensibilidad al antibiótico mencionado. Según (Rodríguez, 2015), la nitrofurantoína es un antimicrobiano sintético, que actúan interfiriendo con varios sistemas enzimáticos que inciertamente inhiben el metabolismo energético aerobio y la síntesis de ADN, ARN y pared bacteriana. En un estudio realizado por Khamari et al. (2021, párr.5), se observó una fuerte asociación entre la resistencia a la nitrofurantoína y la presencia de los genes *bla_{PER-1}*, *bla_{NDM-1}*, *bla_{OXA-48}*, *ant(2)* y *oqxA-oqxB*. También nos menciona que la resistencia a este antibiótico podría ser un indicador de bacterias extremadamente resistentes a los medicamentos entre las *Enterobacteriaceae*, que albergan múltiples genes AMR y bombas de expulsión.

3.3.1.15. Polimixinas

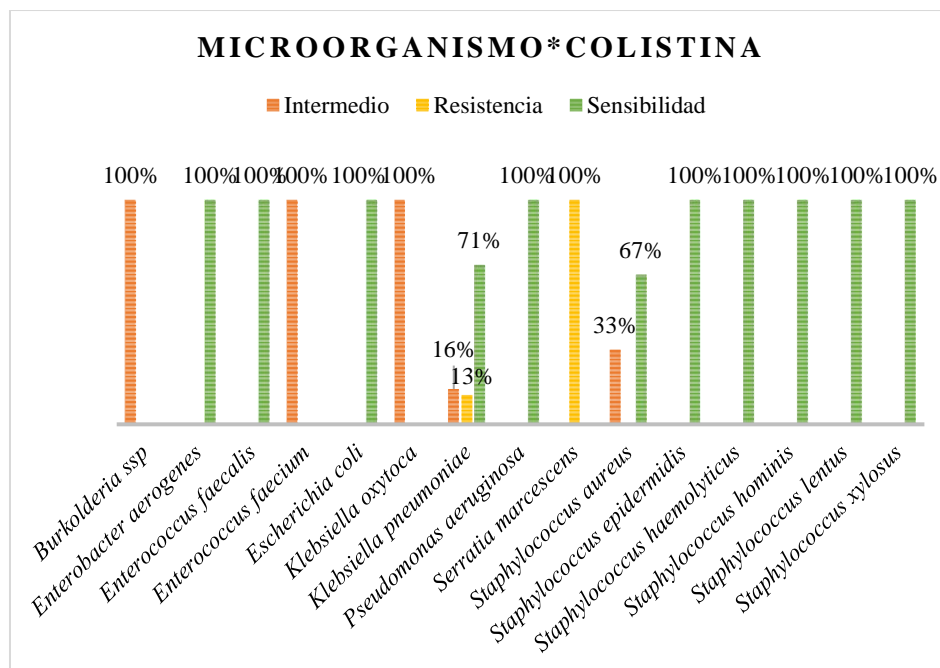


Ilustración 16-3: Resultados de las pruebas de inhibición para Colistina.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

La ilustración 16-3 presenta los resultados de las determinaciones de sensibilidad de patógenos frente a la colistina, encontramos que únicamente el 13% de 38 casos de *Klebsiella pneumoniae* y el 100% de 2 aislamientos de *Serratia marcescens* fueron resistentes, mientras que en los aislamientos reportados como intermedios tenemos el 16% de casos de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium* (100%), *Burkolderia ssp.* (100%), *Klebsiella oxytoca* (100%), *Staphylococcus aureus* (33%). En las muestras con resultados de sensibilidad encontramos con mayor frecuencia a *Klebsiella pneumoniae* (71%) y patógenos altamente sensibles como:

Staphylococcus epidermidis, *Escherichia coli*, *Staphylococcus hominis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus xylosus*. Se puede ver que existe un gran número de patógenos sensibles a colistina antes que resistentes, lo cual es importante al ser antibióticos utilizados como opciones terapéuticas de última línea contra patógenos resistentes a múltiples fármacos. Moffatt et al. (2019, pp. 55-71), comentan que algunas especies Gramnegativas, como *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* y *Burkholderia spp.*, son intrínsecamente resistentes a la acción de las polimixinas. La mayoría de los mecanismos de resistencia a la polimixina identificados en bacterias Gramnegativas implican cambios en la estructura de los lipopolisacáridos (LPS), ya que las polimixinas interactúan inicialmente con el componente lípido A cargado negativamente de LPS. También nos menciona que se encuentran otros mecanismos de resistencia pero que no presenta niveles altos de resistencia como: una mayor producción de polisacáridos capsulares aniónicos en *Klebsiella pneumoniae*, expresión de sistemas de salida en *Neisseria meningitidis* y expresión alterada de proteínas de la membrana externa en un pequeño número de especies.

3.3.2. Combinaciones antibióticas utilizadas

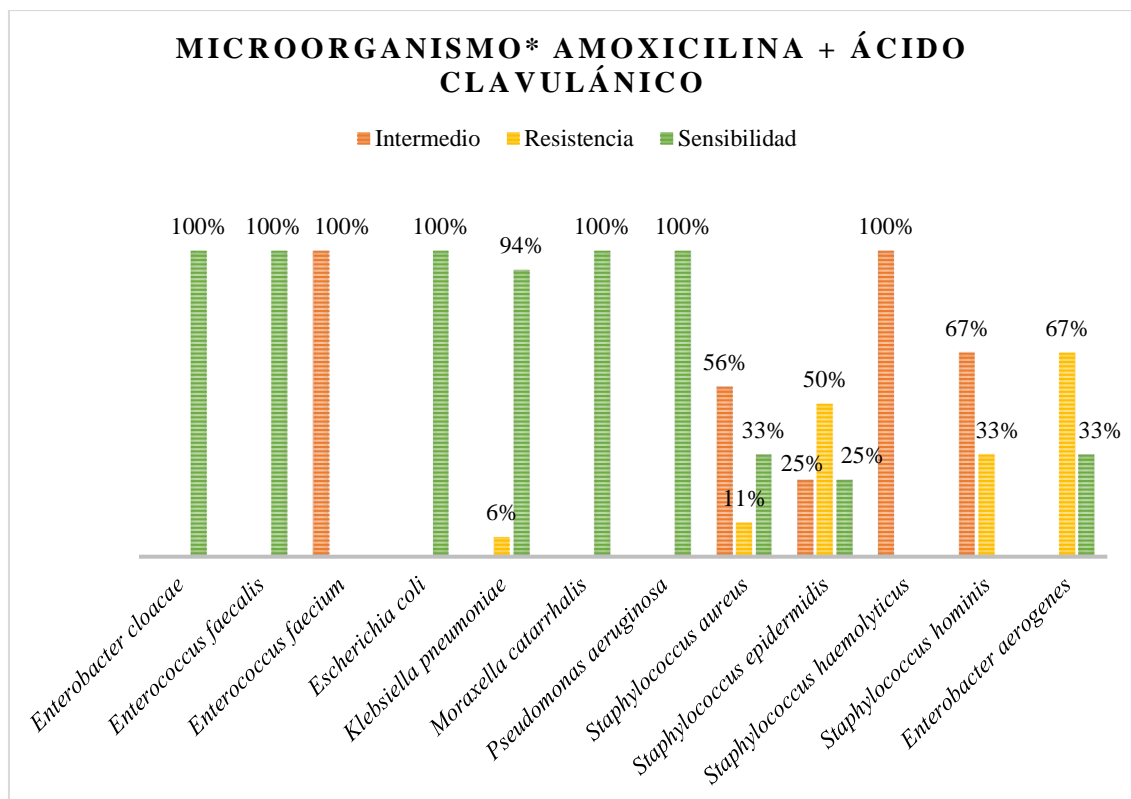


Ilustración 17-3: Resultados de pruebas de inhibición para Amoxicilina/Ácido Clavulánico.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 17-3 se puede observar que el 94% de muestras sometidas a antibiograma con amoxicilina y ácido clavulánico de infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* presentaron sensibilidad al tratamiento, mientras que el 6% restante tuvieron resistencia al mismo. Además, microorganismos como *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter aerogenes* presentaron una mayor cantidad de muestras resistentes al tratamiento que las que resultaron sensibles. Conforme a Gómez et al. (2015, pp.1-9), la amoxicilina es un fármaco que actúa interfiriendo en la producción de peptidoglicano en la pared celular bacteriana. Según al mismo autor, una de las razones más comunes para el desarrollo de resistencia antibacteriana ante un antibiótico betalactámico es el desarrollo de la producción de betalactamasas, enzimas que actúan hidrolizando la estructura del anillo betalactámico destruyendo al fármaco y formando ácido peniciloico el cual no presenta actividad contra las bacterias. La molécula de amoxicilina puede salvarse de la degradación en la presencia de ácido clavulánico (inhibidor de betalactamasa); no obstante, algunos microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* se caracterizan por su capacidad de producir betalactamasas resistentes a los inhibidores, las mismas que se denominaron originariamente IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) porque en su mayoría derivan de los genes TEM-1 y TEM-2, aunque también se han descrito betalactamasas resistentes a los inhibidores derivadas de SHV-1 (Calvo et al., 2011).

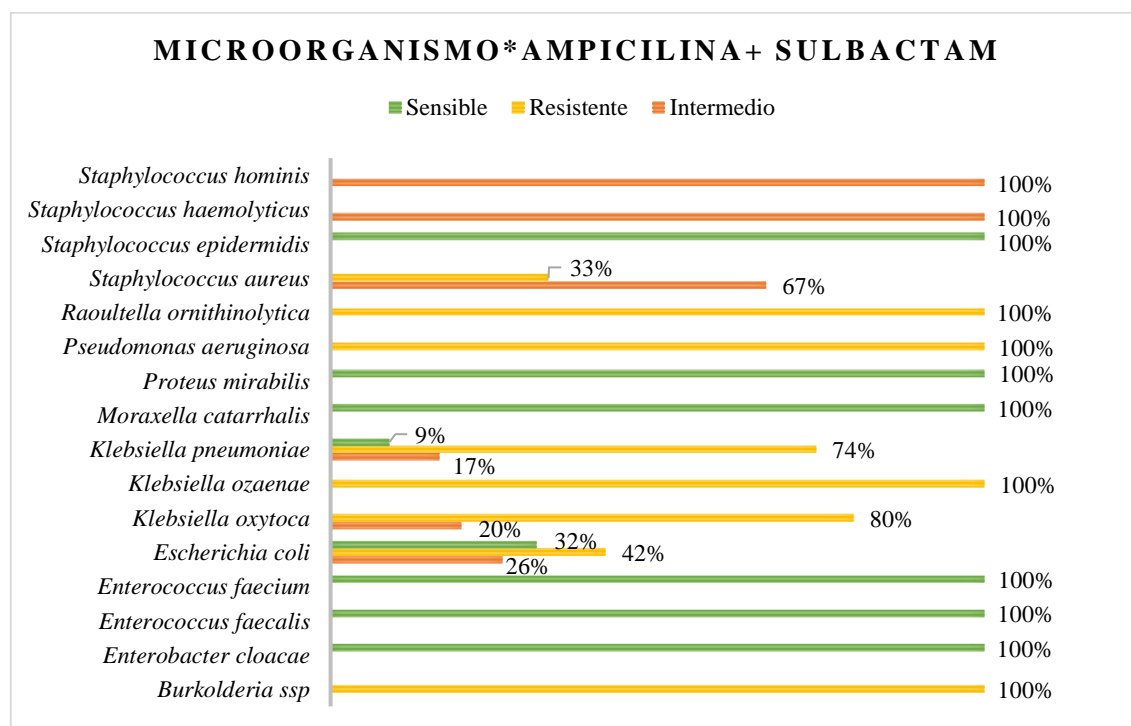


Ilustración 18-3: Resultados de las pruebas de inhibición a Ampicilina/Sulbactam.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 18-3 se evidencia una mayor capacidad de resistencia al tratamiento por parte del género *Klebsiella*. De la misma forma *Pseudomona aeruginosa* y *Raoultella ornithinolytica* presentaron una resistencia total. El mecanismo más importante de resistencia a fármacos es la síntesis de β -lactamasas, donde el anillo β -lactámico sufre una ruptura y como consecuencia su inactivación. Como menciona Martin, (2022, pp.107-116), el sulbactam es buen inhibidor suicida de β -lactamasas clase C, mostrando mayor actividad que el ácido clavulánico en algunos casos ante algunas enzimas, esto debido a que su mecanismo de inhibición se basa en el complejo estable e irreversible que se forma entre las betalactamasas y el inhibidor.

Se ha descrito la unión del sulbactam a PBPs (proteínas fijadoras de β -lactámicos) de gramnegativos, específicamente a la PBP-1^a, lo cual les confiere actividad frente a bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter sp*. y *Serratia sp* (Martin, 2002, p.107-116). En función de lo descrito y considerando que algunos microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* se caracterizan por su capacidad de producir betalactamasas resistentes a los inhibidores, que en su mayoría derivan de los genes TEM-1 y TEM-2 y SHV-1, el nivel de resistencia encontrado en el presente estudio para la combinación de ampicilina y sulbactam puede hallarse fundamentado en este hecho. En lo que concierne a *Raoultella ornithinolytica*, diversos estudios han reportado un gran número de resistencias a betalactámicos, ciprofloxacino y cotrimoxazol que pueden ser atribuibles a la presencia del gen *bla* (Martin, 2022, pp.107-116).

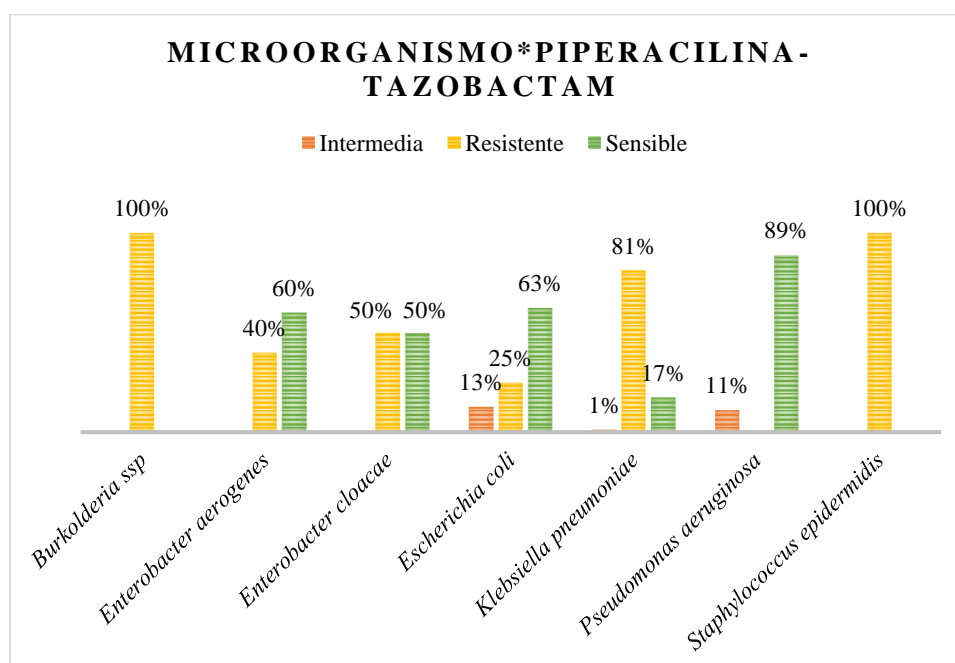


Ilustración 19-3: Resultados de las pruebas de inhibición para Piperacilina más Tazobactam.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 19-3 se observa que de 75 muestras de infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* el 81% presentaron resistencia a PIP-TZ. Así mismo, microorganismos como *Burkholderia spp.* y *Staphylococcus epidermidis* exhibieron una resistencia total al tratamiento. Según AEMPS (2022, p.11), el principal mecanismo de resistencia a la combinación piperacilina/tazobactam, es fundamentado en la inactivación del componente piperacilina por las betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam (betalactamasas de clase B, C y D). Es importante citar que en un estudio desarrollado por Tamma y Rodríguez (2017, p. 973), en el que se recopiló el resultado de mortalidad a 30 días de siete estudios observacionales que compararon el uso de carbapenémicos y β -lactámicos asociados a un inhibidor de β -lactamasa, se observó que en la población adulta de Chile existe una buena susceptibilidad (> 90%) de *E. coli* a PIP-TZ; pero en el caso de *K. pneumoniae* aisladas en población adulta hospitalizada, éstas presentaron una baja susceptibilidad (44,6%), cuyos hallazgos son similares a los que se encontraron en la presente investigación.

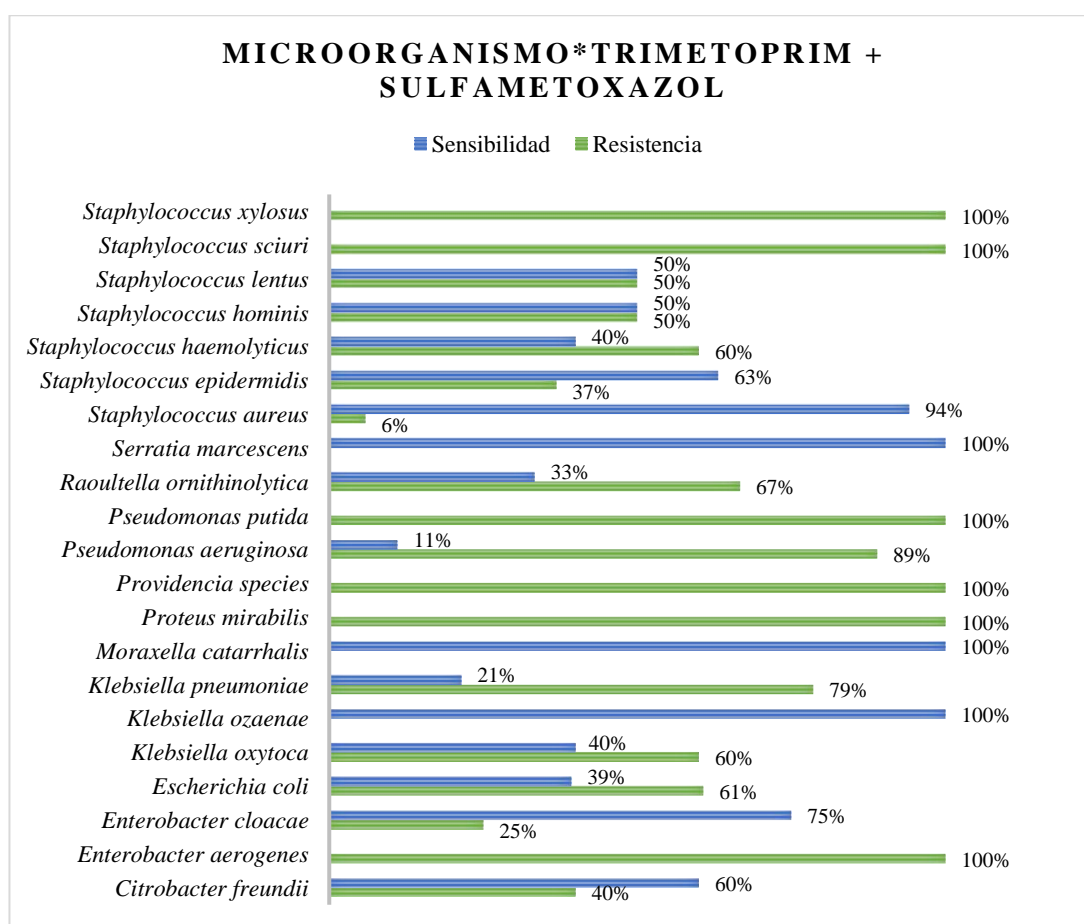


Ilustración 20-3: Resultados de las pruebas de inhibición para Trimetoprim/Sulfametoxazol.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 20-3 se puede apreciar que los microorganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella ornithinolytica*, *Staphylococcus haemolyticus* presentaron casos resistentes que superaron a los sensibles. Es importante mencionar que *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Providencia species*, *Pseudomona putida*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus* presentaron una resistencia total, mientras que los aislamientos de *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella ozaenae*, fueron completamente sensibles y *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis* mostraron bajos porcentajes de casos resistentes y buena sensibilidad. Acorde a Duarte y Granados (2012, p. 289-300), la resistencia bacteriana a sulfametoxazol puede ser medida por plásmidos, y es posible que se deba a la acumulación intracelular disminuida del fármaco, al aumento en la producción de ácido paraaminobenzoico por la bacteria o a un cambio en la sensibilidad de la dihidropteroato sintetasa. La resistencia al trimetoprim, por su parte, puede deberse a la producción de un dihidrofolato reductasa con poca afinidad por el fármaco.

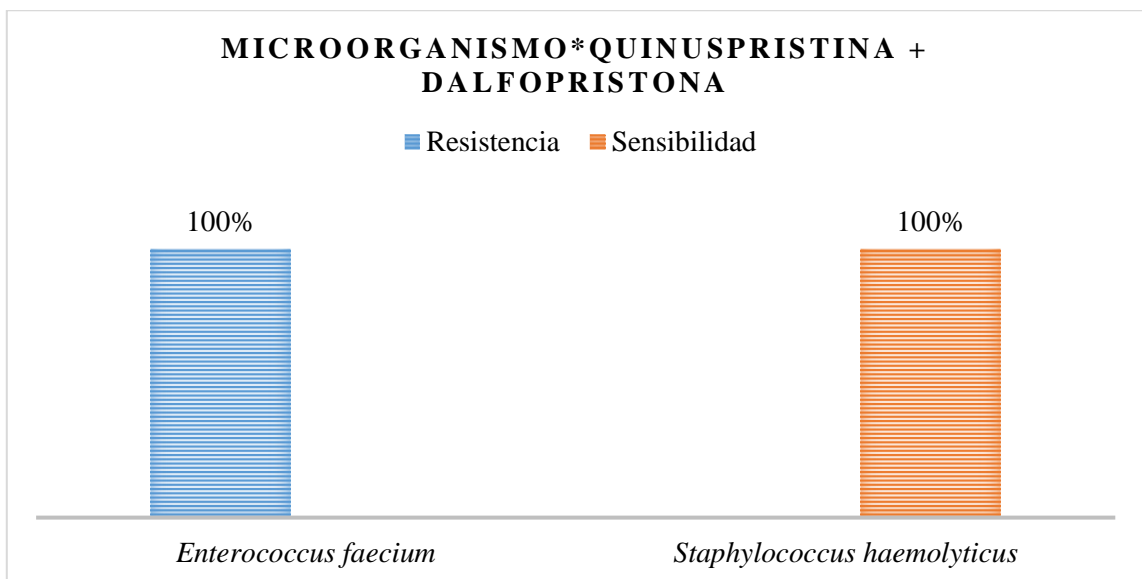


Ilustración 21-3: Resultados de las pruebas de inhibición para Quinuspristina/Dalfopristona.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 21-3 es posible notar que *Enterococcus faecium* presenta una resistencia total a quinuspristina/dalfopristona, y por el contrario *Staphylococcus haemolyticus* exhibe una completa sensibilidad al tratamiento. Este proyecto se respalda con lo que menciona MacDougall y Chambers (2017, p.16), las estreptograminas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante el bloqueo irreversible del ribosoma en funcionamiento.

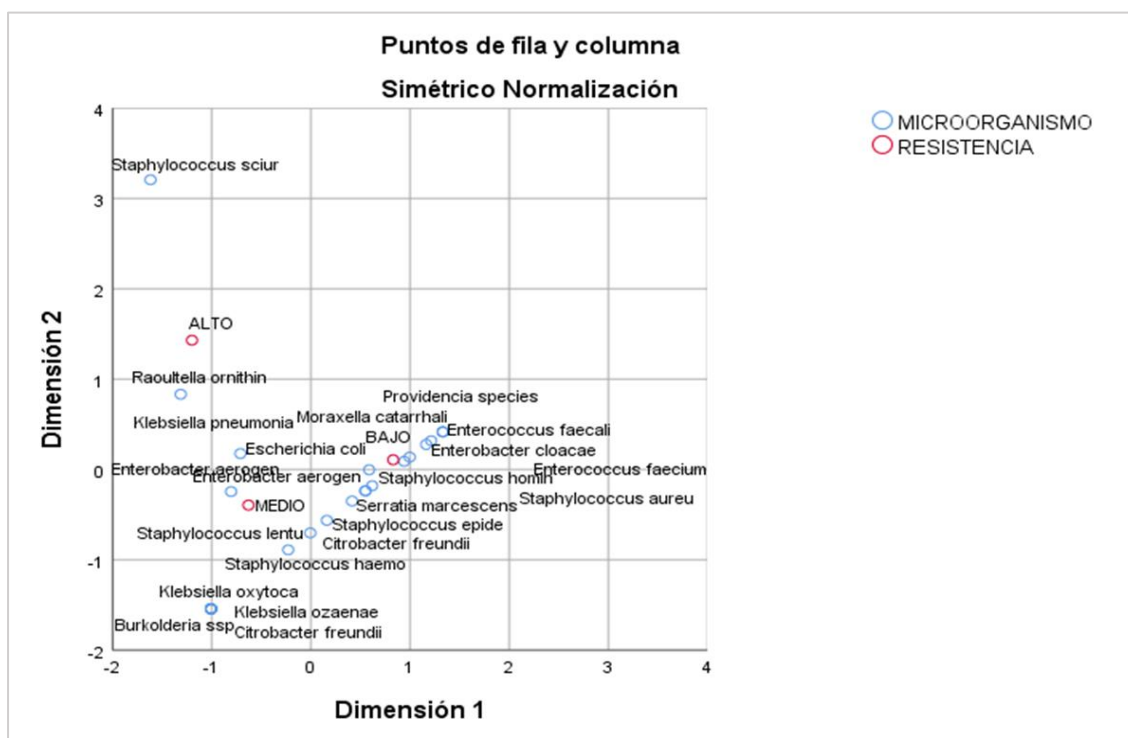


Ilustración 22-3: Microorganismos con resistencia alta, media y baja

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 22-3 se explica el 88% de la variabilidad e indica que microorganismos tienen una resistencia, alta, media y baja, los microorganismos como *Routella ornithin* (50%) y *Staphylococcus sciur* (66.7%) presentaron una resistencia alta, esto representa que, del total de los casos de los microorganismos descritos, el porcentaje mencionado presentó resistencia a la gran mayoría de antibióticos estudiados. Microorganismos como: *Burkolderia ssp*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* entre otros microorganismos que presentaron resistencia media y otros como *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* exponen una baja resistencia ya que son sensibles a la mayor parte de antimicrobianos utilizados. Los resultados expresados en la ilustración 22-3 son un resumen de los mencionados anteriormente y nos permite tener una mejor visión de los microorganismos y su sensibilidad a los tratamientos antimicrobianos. Es importante mencionar ningún microorganismo se situó en el punto exacto de resistencia alta lo que se puede interpretar como una ausencia de microorganismos panresistencias (resistencia a todos los antibióticos) en la unidad de UCI de esta unidad de salud, por otro lado, las multiresistencias son un problema, aún más en esta unidad donde los pacientes se encuentran en estados críticos y las infecciones difíciles de tratar aumentan el riesgo de mortalidad.

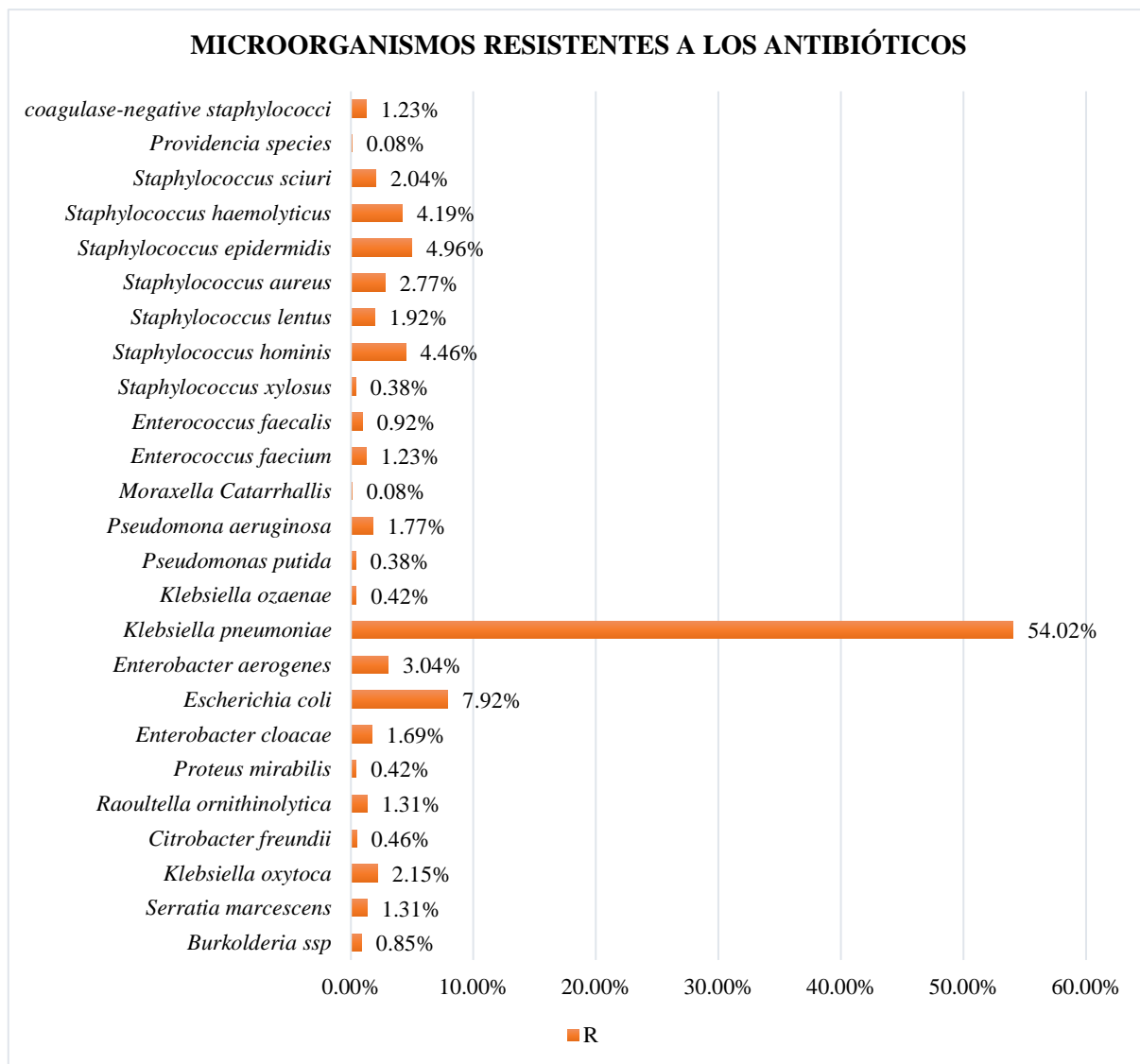


Ilustración 23-3: Microorganismos y casos resistentes.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Como se observa en la ilustración 23-3, del total de casos resistentes que se presentaron en el estudio, el 54.02% de casos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* seguido de *Escherichia coli* con un 7.92%. Esto en gran medida puede deberse a la alta frecuencia de estos microorganismos en las unidades de cuidados intensivos, además de los mecanismos que han desarrollado estas bacterias para resistir a los antibióticos especialmente betalactámicos.

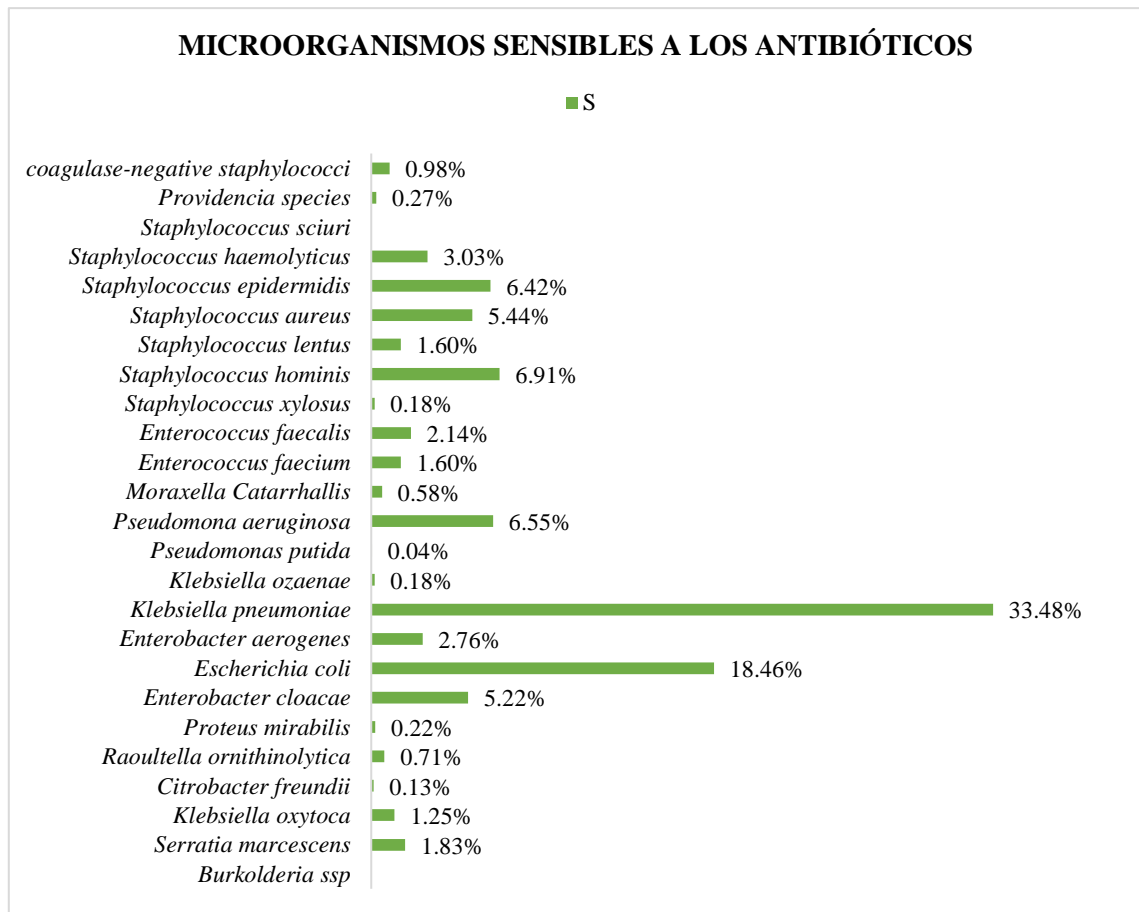


Ilustración 24-3: Microorganismos y casos sensibles.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Como se observa en la ilustración 24-3, del total de casos sensibles del estudio, el 33.48% de reportes correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* seguido de *Escherichia coli* con un 18.46%. Si comparamos los resultados de este gráfico y la ilustración 23-3 podemos ver que los casos sensibles para *Klebsiella pneumoniae* son menores que los casos resistentes, lo contrario ocurre con *Escherichia coli* donde los reportes sensibles fueron mayores.

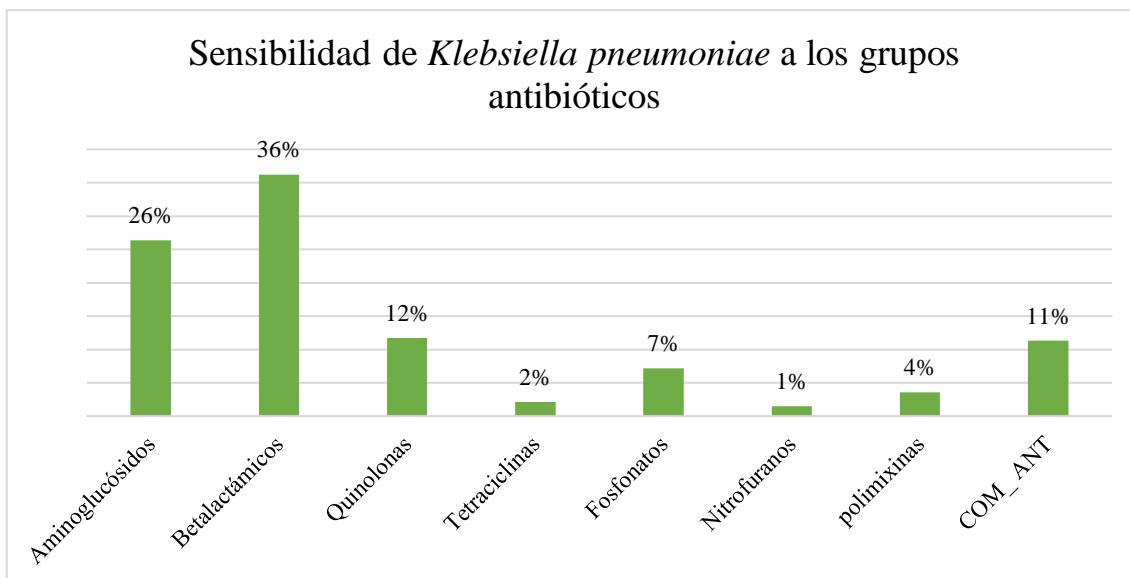


Ilustración 25-3: Porcentajes de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a los grupos antibióticos.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Debido a que *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en UCI se compararon los grupos antibióticos como se observa en la ilustración 25-3 en el que los betalactámicos constituyeron un gran porcentaje de sensibilidad especialmente a antibióticos carbapenémicos, excepto en los casos KPC positivos, seguido de los aminoglucósidos como la amikacina que presentaron buenos porcentajes de sensibilidad.

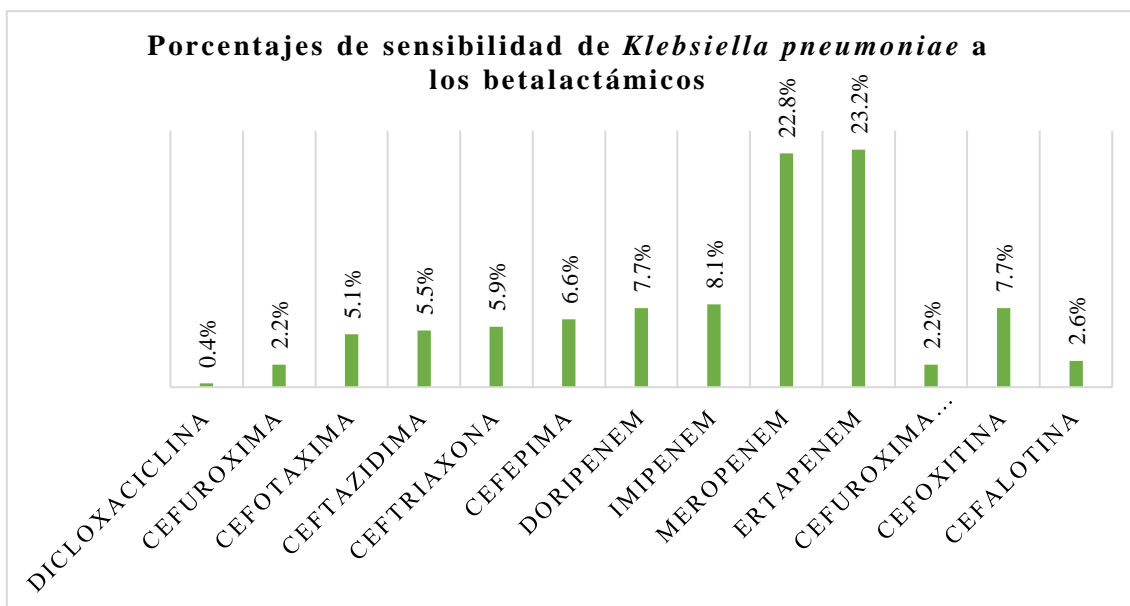


Ilustración 26-3: Porcentajes de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a los betalactámicos.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 26-3 se puede observar lo mencionado anteriormente donde los carbapenémicos como el meropenem y el ertapenem presentaron buenos casos de efectividad, mientras que el resto de los betalactámicos tuvieron una respuesta menor contra las cepas de *Klebsiella pneumoniae* encontradas.

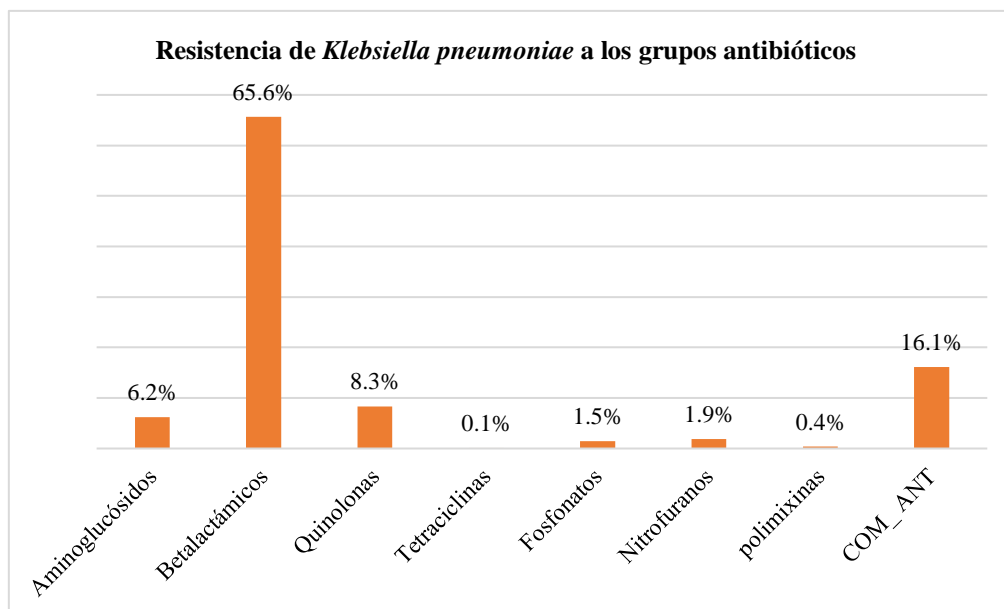


Ilustración 27-3: Porcentajes de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los grupos antibióticos

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

También, se realizó una comparación de los grupos antibióticos a los que *Klebsiella pneumoniae* presento resistencia, en la ilustración 27-3 se muestra que los betalactámicos constituyeron un gran porcentaje de resistencia especialmente a penicilinas y cefalosporinas, esto debido a su capacidad de producir enzimas betalactamasas como BLEE y KPC.

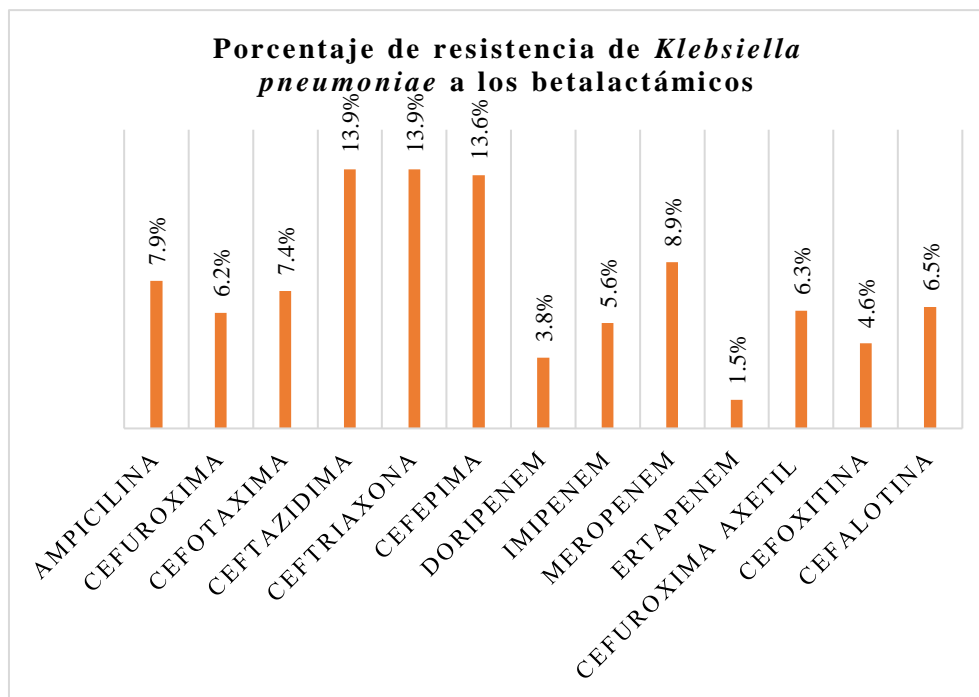


Ilustración 28-3: Porcentajes de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los betalactámicos.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 28-3 se puede observar lo mencionado anteriormente donde las cefalosporinas especialmente ceftazidima, ceftriaxona y cefepima presentaron altos resultados de resistencia, mientras que algunos carbapenémicos como el ertapenem fueron escasamente resistentes.

3.4. Mecanismos de resistencia reportados en los resultados de estudios de sensibilidad

Tabla 18-3: Frecuencia de microorganismos con BLEE reportados en las pruebas de inhibición.

AÑO	MICROORGANISMO	BLEE		Total
		Positivo	Negativo	
2019	<i>Escherichia coli</i>	3	2	5
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4	8
	Total	8	6	14
2020	<i>Escherichia coli</i>	8	12	20
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	0	4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	36	71
	Total	47	48	95

2021	MICROORGANISMO	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	2
		<i>Escherichia coli</i>	3	6	9
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	39	49
		<i>Staphylococcus lentus</i>	1	0	1
		Total	17	45	62
Total	MICROORGANISMO	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	2
		<i>Escherichia coli</i>	14	20	34
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	0	5
		<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0	1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	79	128
		<i>Staphylococcus lentus</i>	1	0	1
		Total	72	99	171

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la tabla 18-3, se observa que los microorganismos reportados como productores de BLEE se incrementaron con el transcurso de los años, en el año 2019 se presentó *Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae* y *Klebsiella pneumoniae* con frecuencias positivas de 3, 1 y 4 respectivamente; en el año 2020, los casos de microorganismos BLEE positivos incrementaron, encontrando 8 de *Escherichia coli*, 4 de *Klebsiella oxytoca* y 35 de *Klebsiella pneumoniae*, finalmente en el año 2021 se encontró 14 casos positivos en *Escherichia coli*, 49 para *Klebsiella pneumoniae*, 5 para *Klebsiella oxytoca*, 1 de *Klebsiella ozaenae*, también se mencionan otras bacterias no mencionadas en el periodo pasado como son *Staphylococcus lentus* con 1 caso y *Enterobacter cloacae* con 2. En total se obtuvieron resultados de 72 casos reportados como positivos y 99 negativos, el estudio de este mecanismo de resistencia es muy importante ya que las bacterias productoras de BLEE son responsables de infecciones graves como bacteriemia, neumonía nosocomial, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas y meningitis, por lo que es imprescindible realizar el cultivo a los pacientes con sospecha de infecciones para así conocer los patrones de resistencia y evitar el uso empírico de antibióticos, fracasos terapéuticos o aparición de nuevas resistencias de cepas productoras de BLEE (Nicieza et al., 2022, p. 8).

Tabla 19-3: Frecuencia de microorganismos KPC positivos reportados en los estudios de sensibilidad.

AÑO	MICROORGANISMO	KPC Positivo
2019	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	Total	1
2020	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18
	Total	18
2021	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38
	Total	38
Total	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	57
	Total	57

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Otra de las resistencias cruciales son las KPC, según Cuaical, et al (2017, p. 77), se ha descrito que los aquellos pacientes que han adquirido infecciones por *K. pneumoniae* productora de KPC tienen mayor índice de mortalidad que infecciones por microorganismos productores de otro tipo de carbapenemasas. En la Tabla 18-3 se evidencia resultados de la investigación que alertan como cada vez este tipo de resistencia aumenta su frecuencia, así, en el año 2019 se reportó un único caso positivo, mientras que en el año 2020 los casos positivos de KPC aumentaron notablemente a 18 y 38 para el 2021. Estos resultados se pueden relacionar al exorbitante número de ingresos en los dos últimos años de estudio a causa de la pandemia y las medidas implementadas para apoyar a la detección de patógenos resistentes especialmente en las unidades críticas por el gran riesgo de mortalidad que representan.

Tabla 20-3: Frecuencia de microorganismos que se reportaron como portadores del Gen mecA.

AÑO	Microorganismos	Gen mecA	Total
		Positivo	
2020	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	3
	<i>Staphylococcus hominis</i>	3	3
	Total	7	7
2021	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	10

	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	3
	<i>Staphylococcus hominis</i>	5	5
	<i>Staphylococcus lentus</i>	2	2
	<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	1
	Total	22	22
Total	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	11
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	6
	<i>Staphylococcus hominis</i>	8	8
	<i>Staphylococcus lentus</i>	2	2
	<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	1
	Total	29	29

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Encontramos en la tabla 19-3 la presencia del Gen *MEcA* en cepas de *Staphylococcus coagulasa* positivos con un total de 7 casos para el año 2020, 22 en el año 2021 observándose un aumento de estas bacterias que por lo general presentan resistencia a meticilina, a todas las cefalosporinas, excepto las de quinta generación, debido a que este gen codifica la producción de una proteína de unión a la penicilina modificada, que presenta una baja afinidad por los β -lactámicos (Paz et al., 2008, pp.143-144).

Las opciones disponibles para el tratamiento de patógenos resistentes incluyen vancomicina, linezolid, daptomicina y quinupristina/dalfopristina. Estos antimicrobianos han mejorado el tratamiento de organismos grampositivos resistentes, pero pueden tener efectos adversos que requieran la interrupción. Por esta razón, se necesitan nuevos antimicrobianos para tratar los organismos resistentes sin sacrificar la seguridad (Geer,2006, oo.155-161).

A continuación, se colocaron pruebas estadísticas complementarias que nos permitan tener una mejor visión de los resultados debido a la gran cantidad de datos obtenidos.

3.5. Efectividad y resistencia de los grupos antibióticos

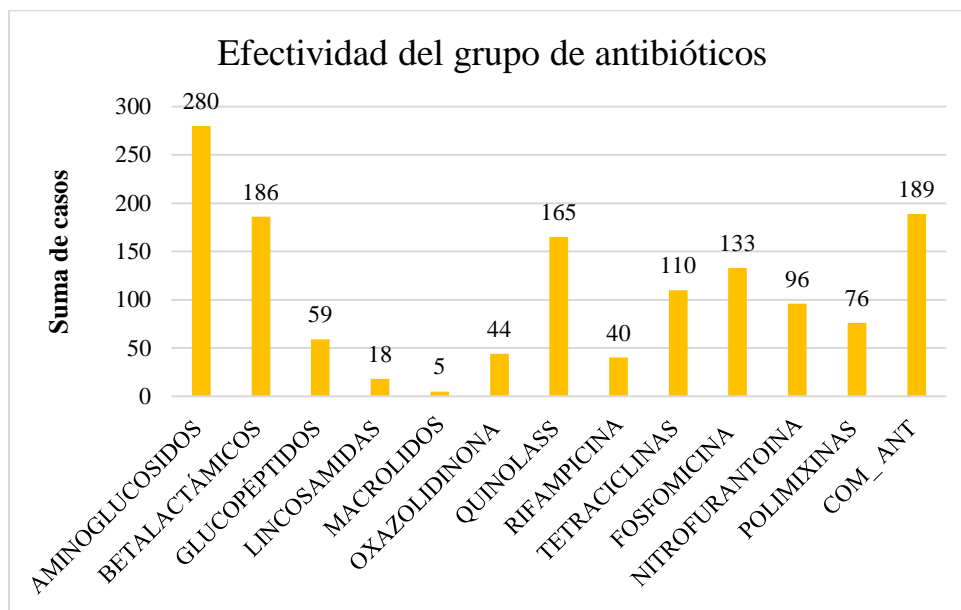


Ilustración 29-3: Efectividad de los grupos antibióticos.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En el gráfico de barras del gráfico 28-3 se indican los antibióticos del grupo aminoglucósidos, betalactámicos y combinaciones antibióticas presentan más efectividad a las bacterias al presentar sensibilidad a estos grupos. Para comparar dichos antibióticos y averiguar si existe diferencia significativa se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis debido a que no se cumplen los supuestos para realizar estadística paramétrica.

Tabla 21-3: Estadístico de prueba Kruskal Wallis para las 3 combinaciones antibióticas con más efectividad.

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	efectividad
H de Kruskal-Wallis	66.099
gl	2
Sig. asintótica	.000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Antibiótico	

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Los grupos antes mencionados fueron sometidos al test no paramétrico de Kruskal Wallis (tabla 21-3), mediante el cual se logró determinar, con un p-valor de 0.000, que existe la evidencia suficiente para definir la presencia de diferencias significativas en cuanto al grado de sensibilidad bacteriana que brindan estos tres grupos farmacológicos.

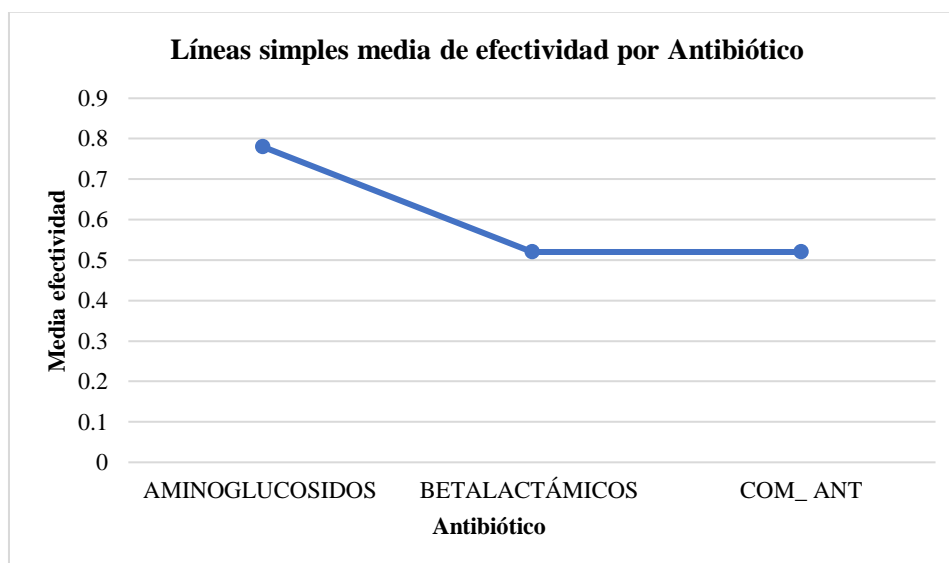


Ilustración 30-3: Líneas simples de las medias de efectividad de los grupos aminoglucósidos, betalactámicos y combinaciones antibióticas.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Gracias a lo planteado, y como se demuestra en la ilustración 30-3, es posible concluir en que el grupo de antibióticos aminoglucósidos ha ofrecido el mayor porcentaje de sensibilidad y por consiguiente el mejor tratamiento en pacientes de la UCI perteneciente al IESS durante el período

2019-2021. Es importante mencionar que otros grupos como las oxazolidinonas y polimixinas también obtuvieron una buena sensibilidad contra los microorganismos, ya que son muy pocos los casos resistentes que presentaron.

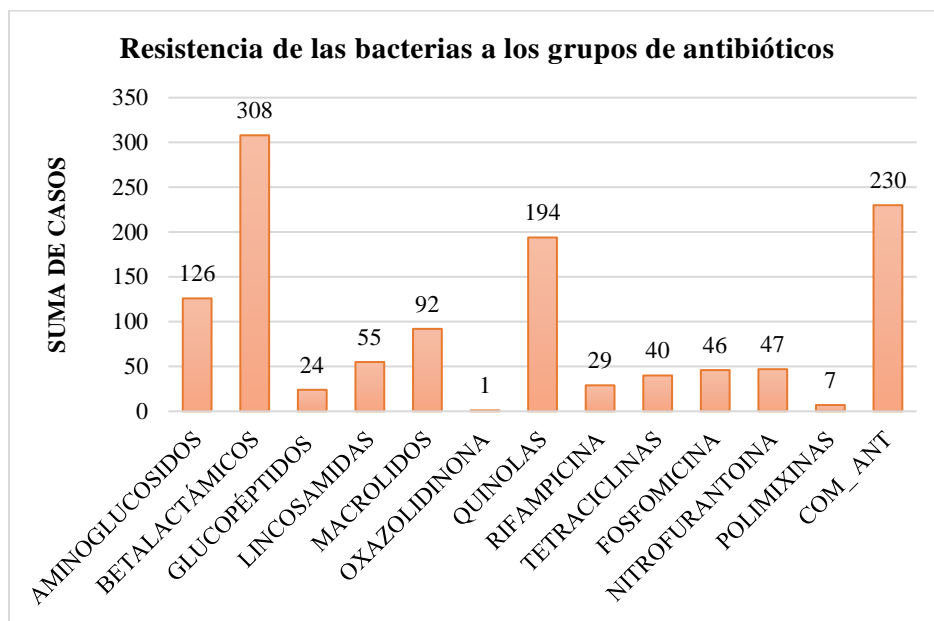


Ilustración 31-3: Inefectividad de los distintos grupos de antibióticos.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 31-3, se indican los antibióticos del grupo de los betalactámicos, quinolonas y combinaciones antibióticas presentan altos porcentajes de resistencia y por lo tanto pueden no ser efectivos contra las bacterias. Como se había mencionado anteriormente existieron casos de microorganismos portadores de betalactamasas, lo que colabora a los altos casos de resistencias a los antibióticos betalactámicos

Tabla 22-3: Estadístico de prueba Kruskal Wallis

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Resistencia
H de Kruskal-Wallis	85.808
gl	2
Sig. asintótica	.000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: Antibióticos	

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Dichos grupos fueron sometidos al test no paramétrico de Kruskal Wallis que se muestra en la tabla 22-3, mediante el cual se logró determinar, con un p-valor de 0.000, que existe la evidencia suficiente para definir la presencia de diferencias significativas en cuanto al grado de resistencia bacteriana que brindan estos tres grupos farmacológicos.

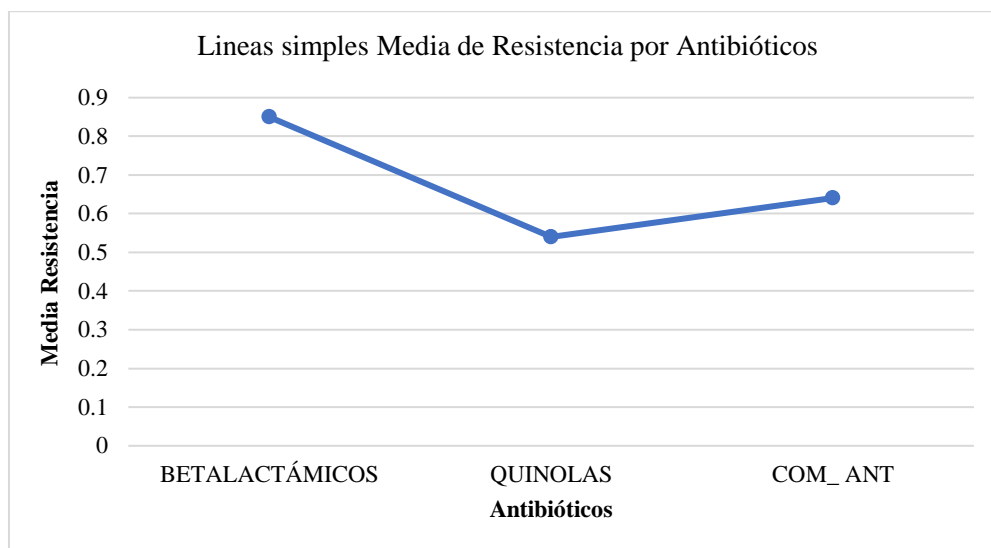


Ilustración 32-3: Líneas simples de las medias de efectividad de los grupos betalactámicos, quinolonas y combinaciones antibióticas.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Gracias a lo planteado, y como se demuestra en la ilustración 32-3, es posible concluir que el grupo de antibióticos betalactámicos ha ofrecido el mayor porcentaje de resistencia y por consiguiente la menor efectividad en la terapia farmacológica asistida a pacientes de la UCI perteneciente al IESS durante el período 2019-2021. Si bien anteriormente se mencionó que el grupo de betalactámicos fue uno de los grupos que más sensibilidad presentó, se debe tomar en cuenta que estos son antibióticos muy utilizados para tratar infecciones por lo que se utilizan bastante al momento de realizar pruebas de sensibilidad; sin embargo, se puede notar que tanto los betalactámicos como el grupo de combinaciones antibióticas presentaron más casos resistentes que sensibles. Es importante también mencionar a grupos como los macrólidos presentaron altos casos de microorganismos resistentes, pero no fueron usados en tantos casos como los antes mencionados para los análisis de sensibilidad.

También dentro del análisis estadístico se realizó la comparación entre los grados intermedio, de sensibilidad y resistencia bacteriana a los grupos de antibióticos.

Tabla 23-3: Resultados de pruebas de normalidad.

Pruebas de normalidad							
	Tipo	Kolmogórov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Bacterias	Sensible	.116	13	.200*	.946	13	.537
	Resistente	.267	13	.012	.835	13	.018
	Intermedio	.248	13	.028	.819	13	.011
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.							
a. Corrección de significación de Lilliefors							

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov como se muestra en la tabla 23-3 para poder determinar la normalidad de los datos, como resultado se obtuvo que si existe normalidad por lo que es factible realizar un ANOVA.

Tabla 24-3: Resultados de pruebas de homogeneidad de varianzas.

Prueba de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Bacterias	Se basa en la media	7.722	2	36	.002
	Se basa en la mediana	3.627	2	36	.037
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	3.627	2	20.287	.045
	Se basa en la media recortada	6.935	2	36	.003

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Por otro lado, tenemos la prueba de homogeneidad tabla 24-3 de varianzas en el que el valor de p es menor que 0.05, por lo que no se cumple el supuesto de homogeneidad de varianzas.

Tabla 25-3: Resultados del ANOVA de Welch

Pruebas robustas de igualdad de medias				
Bacterias				
	Estadístico	gl1	gl2	Sig.
Welch	10.924	2	17.324	.001
a. F distribuida de forma asintótica				

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Con el propósito de comparar estadísticamente los grados intermedio, de sensibilidad y resistencia bacteriana a los grupos de antibióticos, y tras verificar que los datos se ajustan a los supuestos de normalidad e independencia, exceptuando el de homocedasticidad, se recurrió al empleo del test de ANOVA clásico de Welch (tabla 25-3), el mismo que mediante la comparación de medias permitió comprobar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres niveles de resistencia evaluados, puesto que el p-valor calculado (0.001) es menor que el nivel de significancia (0.05). En función de lo expuesto se rechaza la H_0 (No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grados intermedio, de sensibilidad y resistencia bacteriana a los grupos de antibióticos) y se acepta la H_1 (Al menos un par de medias de los grados de resistencia evaluados son significativamente distintas la una de la otra), con el 95% de nivel de confianza y el 5% de error.

Tabla 26-3: Resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Games-Howell.

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: Bacterias						
Games-Howell						
(I) Tipo	(J) Tipo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Sensible	Resistente	15.53846	34.59256	.895	-71.0186	102.0956
	Intermedio	90.69231*	22.80312	.004	30.6199	150.7647
Resistente	Sensible	-15.53846	34.59256	.895	-102.0956	71.0186
	Intermedio	75.15385*	26.98352	.039	3.8219	146.4858
Intermedio	Sensible	-90.69231*	22.80312	.004	-150.7647	-30.6199
	Resistente	-75.15385*	26.98352	.039	-146.4858	-3.8219

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Dados los resultados del test de ANOVA, se ha desarrollado un análisis post hoc mediante la prueba de comparaciones múltiples de Games-Howell, indicada en la tabla 26-3, con el fin de contrastar las medias individuales de los niveles de resistencia valorados, gracias al cual se logró precisar que los reportes de sensibilidad y resistencia no difieren significativamente, mientras que los aislados reportados como intermedios sí difieren con los sensibles y resistentes.

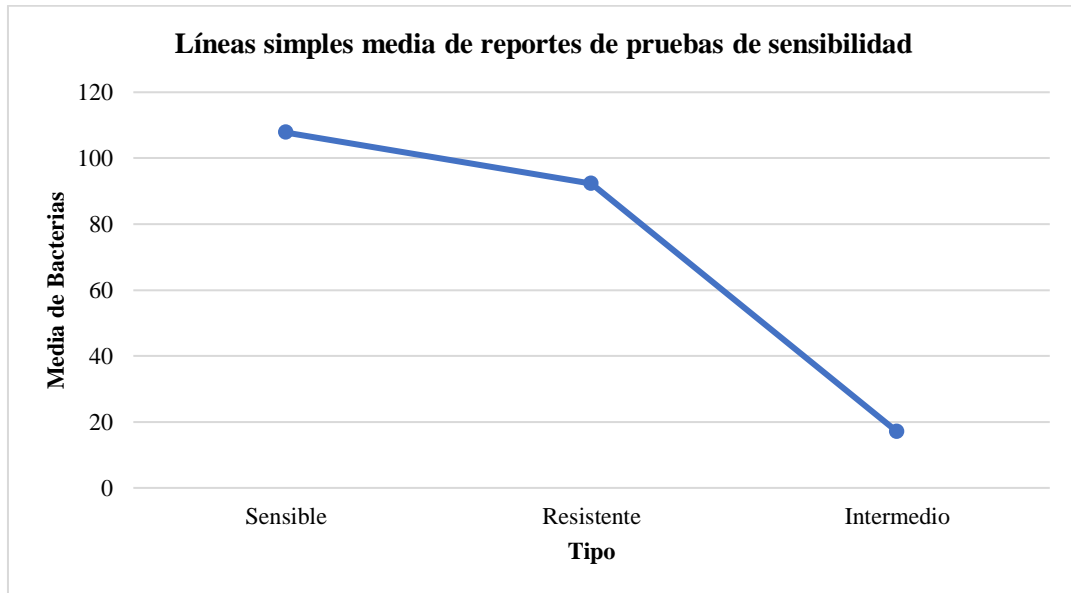


Ilustración 33-3: Líneas simples de los reportes de pruebas de sensibilidad (sensible, resistente e intermedio).

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

En la ilustración 33-3 se puede observar de mejor manera lo mencionado anteriormente, y se observa como claramente los casos sensibles y resistentes fueron bastante parejos, mientras que los reportes intermedios fueron pocos, por lo que existe una diferencia significativa.

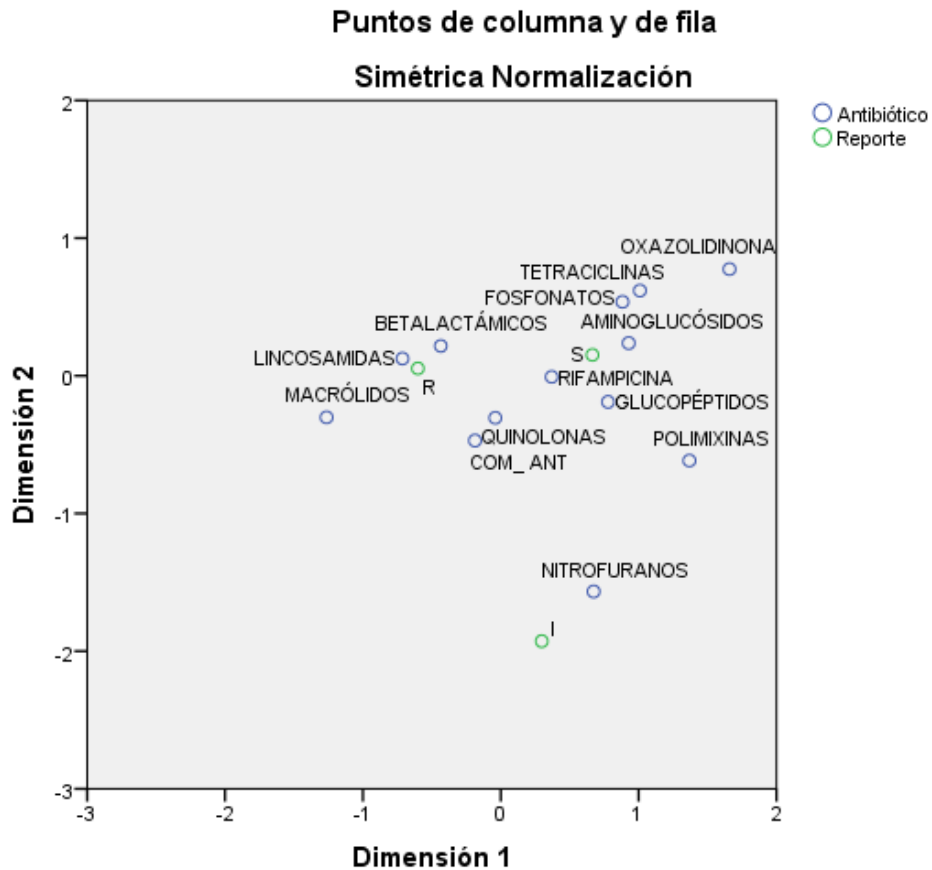


Ilustración 34-3: Antibióticos vs la cantidad de reportes de pruebas de inhibición (sensible, intermedio, resistente)

Fuente: Matriz de Recolección de Datos en el Hospital IESS Riobamba, (años 2019-2021)

Realizado por: Muñoz, María, 2022

Como se puede observar en el mapa perceptual de posicionamiento (ilustración 34-3), al comparar los grupos antibióticos sometidos a las pruebas de laboratorio y sus reportes, las lincosamidas y betalactámicos alcanzaron un gran número de reportes de bacterias resistentes. En el caso de las rifampicinas, aminoglucósidos, glucopéptidos, tetraciclinas y fosfonatos los reportes de microorganismos sensibles fueron los predominantes. Especialmente en las oxazolidononas existen cifras disminuidas de casos resistentes, lo opuesto sucede con los macrólidos en los que se ha reportado muy pocos aislamientos sensibles, en el caso de las quinolonas y las combinaciones antibióticas la brecha entre resultados sensibles y resistentes no es muy amplia, es decir, el número de sucesos fueron parecidos con predominio de microorganismos resistentes. Estos resultados sustentan a los expuestos anteriormente, ya que, la aparición de microorganismos portadores de betalactamasas se muestran resistentes al grupo de los betalactámicos como: las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos. Del mismo modo, como se mencionó *Klebsilla pneumoniae* fue el microorganismo más prevalente en la UCI y en el período de investigación presentó una gran resistencia a los antibióticos, se puede nombrar al norfloxaco, a la mayoría

de betalactámicos, combinaciones antibióticas como piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, trimetoprim/sulfametaxazol. A pesar de existir una elevada cantidad de resistencias, existen algunos medicamentos que aún pueden ser utilizados como tratamiento contra el patógeno mencionado por tener buenos resultados de sensibilidad entre ellos encontramos a la amikacina, el ertapenem, levofloxacino, tigeciclina, fosfomicina, colistina, amoxicilina/ácido clavulánico y en menor medida ciprofloxacino debido a que los resultados de resistencia para este último casi alcanzan a los reportes sensibles. Las infecciones resultantes de estas especies resistentes se tornan difíciles de tratar y erradicar. Por lo tanto, los métodos de control y prevención para limitarlas son esenciales.

4. CONCLUSIONES

- Se evaluó la resistencia bacteriana adquirida en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General IESS Riobamba en el periodo 2019-2021, los cuales presentaron microorganismos con resistencia a numerosos fármacos, especialmente betalactámicos, quinolonas, incluso combinaciones antibióticas, macrólidos y lincosamidas lo que hace que cada vez sea mucho más complejo el tratamiento de infecciones, provocando problemas en las unidades de salud, en el contexto social, económico y tecnológico.
- Se identificó que las especies bacterianas más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron bacterias Gram-negativas donde se puede mencionar de manera primordial a *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, estos microorganismos junto con otros que se presentaron en menor incidencia han presentado resistencias como BLEE en un total de 72 casos positivos en el período de tiempo estudiado, estos son capaces de producir betalactamasa de espectro extendido que pueden inactivar a las penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y aztreonam por lo que no se recomienda su uso en infecciones causadas por estas bacterias; además, para *Klebsiella pneumoniae* se presentan 57 casos KPC positivos, lo que manifiesta que es productor de la enzima carbapenemasa, esto se relaciona con resistencia a carbapenémicos. También encontramos la presencia del Gen *MEcA* en cepas de *Staphylococcus coagulasa* positivos con un total de 29 reportes confirmados lo que les confiere resistencia a la meticilina.
- Se determinó que los antibióticos más utilizados para el tratamiento de infecciones en el hospital son los betalactámicos, aminoglucósidos, combinaciones antibióticas como: trimetoprim/sulfametoxazol, piperacina/sulbactam, ampicilina/sulbactam, amoxicilina más ácido clavulánico, las combinaciones son utilizadas con el fin de potenciar los efectos antibióticos y en muchas ocasiones superar el fenómeno de resistencia utilizando fármacos inhibidores de betalactamasas. Otros grupos presentes como la rifampicina, glucopéptidos, fosfonatos, tetraciclinas, polimixinas y oxazolidinonas también presentaron buenos porcentajes de sensibilidad para una variedad de microorganismos, sin embargo, la alta resistencia a la mayoría de los agentes antimicrobianos, mostrada en este estudio, evidencia que los mecanismos de resistencia bacteriana son complejos, variados y dificultan la toma de decisiones acertadas en el actuar terapéutico de cada paciente por lo que es necesario realizar pruebas para confirmar el uso de tratamientos farmacológicos.
- Se reconocieron que las posibles causas de riesgo para la aparición de resistencia bacteriana son el uso de antimicrobianos cuando estos no son necesarios, no cumplir con la prescripción médica o el uso de tratamientos profilácticos, del mismo modo, los microorganismos mencionados, especialmente las bacterias Gramnegativas tienden a diseminarse muy rápidamente por los medios hospitalarios por medio del personal de salud, ventiladores o

catéteres intravenosos. Por esta razón, es muy importante implementar mecanismos como la promoción del uso racional de antibióticos y acciones de vigilancia epidemiológica frente a estos patógenos que ayuden al control de infecciones y de esta manera se pueda evitar la propagación o aparición de resistencias bacterianas.

5. RECOMENDACIONES

- Es fundamental recomendar que los profesionales de la salud realicen una correcta y continua asepsia para evitar la propagación de microorganismos resistentes en el ambiente hospitalario.
- Del mismo modo es imprescindible sugerir que se realicen campañas para concientizar el uso racional de medicamentos.
- Se aconseja que los tratamientos a las infecciones causadas por bacterias tengan un mejor seguimiento por parte del médico, laboratorio, paciente y farmacéutico que pueda reducir la aparición de resistencias.
- Es crucial impulsar a la investigación de nuevos antibióticos que sean eficaces y no presenten tantos efectos sobre los pacientes.
- Del mismo modo ayudaría mucho la implementación de nuevas normas o protocolos de tratamiento a las infecciones causadas por patógenos, especialmente por aquellos resistentes.

GLOSARIO

Tratamientos invasivos: Se refiere a aquellos procedimientos en los cuales es necesario invadir o penetrar el cuerpo, algunos de ellos son las sondas, catéteres intravenosos, vías centrales, ventilación mecánica, entre otros (Rutala y Weber, 2008).

Susceptible: El crecimiento de cierto microorganismo es inhibido por el antimicrobiano, por lo tanto, esta puede ser una buena opción para tratar las infecciones que ocasione (IDEXX laboratories, 2022).

Intermedio: El antimicrobiano puede ser eficaz en sus concentraciones máximas de administración (IDEXX laboratories, 2022).

Resistente: Se emplea cuando cierto crecimiento microbiano no pudo ser detenido por el antimicrobiano, lo que quiere decir que este microorganismo es resistente al fármaco, por lo que no sería una buena opción terapéutica para tratar las infecciones causadas por ese patógeno (IDEXX laboratories, 2022).

Microorganismos panresistentes: Es aquel microorganismo intratable por ser resistente a todos los antibióticos (Mingorance, 2017, p. 1).

Polisacáridos capsulares: Son polisacáridos formados por unidades repetitivas con uno o varios monosacáridos, pueden exponer ramificaciones (Chang et al., 2017, p.8-16).

Brotos nosocomiales: Pueden ser denominas infecciones hospitalarias, estas son situaciones inesperadas que se relacionan con la alteración o modificación de normas, mecanismos y procedimientos de cuidados en los pacientes que se encuentran hospitalizado. (Navarrete et al., 2003, p.17-22).

Ototoxicidad: Son perturbaciones transitorias o definitivas en la función auditiva (Quintero, 2018, p.111).

BIBLIOGRAFÍA

ACHEAMPONG, G., OWUSU, M., OWUSU-OFORI, A. OSEI, I., SARPONG, N., SYLVERKEN, A., KUNG, H., CHO, S., KUO, C., PARK, S., & MARKS, F. YAW. “Chromosomal and plasmid-mediated fluoroquinolone resistance in human *Salmonella enterica* infection in Ghana”. *BMC Infectious Diseases* [en línea], 2019, (Ghana), 19 (8), pp. 120-126. [Consulta: 24 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4522-1>

AGABA, P.; TUMUKUNDE, J.; TINDIMWEBWA, J.; & KWIZERA, A. “Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: a cross sectional study”. *Notas de investigación de BMC* [en línea], 2017, (Uganda), 10(1), p. 349. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2695-5>

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. *Ficha técnica Piperacilina/Tazobactam*. España: AEMPS, 2020, p. 11. [Consulta: 11 junio 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71824/FT_71824.pdf

AGUILERA CALZADILLA, Y., DIAZ-MORALES, Y., ORTIZ-DÍAZ, L., GONZALEZ-MARTÍNEZ, O., LOVELLE ENRÍQUEZ, O., & SÁNCHEZ-ÁLVAREZ, M. “Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos”. *Revista Cubana de Medicina Militar* [en línea], 2020, (Cuba), 49(3), párr. 5-7. [Consulta: 06 enero 2022]. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>

ALBARADO, L.; GUZMÁN, Y.; GUZMÁN, M.; & BETANCOURT, J. “*Salmonella* spp. y *Shigella* spp. Asociado a Síndrome Diarreico Agudo en Niños menores de Seis años”. *Kamera* [en línea], 2005, (Maracaibo), 33(2), pp. 132-141. [Consulta: 11 abril 2022]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222005000200006

ALHUMAID, S., AI MUTAIR, A., AI ALAWI, Z., ALZHRANI, A., TOBAIQY, M., ALRESASI, A., BU-SHEHAB, I., AL-HADARY, I., ALHMEED, N., ALISMAIL, M., ALDERA, A., ALHBABI, F., AL-SHAMMARI, RABAAN, A., & AL-OMARI, A. “Antimicrobial susceptibility of gram-positive and gram-negative bacteria: a 5-year retrospective analysis at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia”. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [en línea]. 2021, 20(43), pp.1-18. [Consulta: 17 mayo 2022] <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00450-x>

ARBILLA ECHALECU, Leyre. Uso irracional de los antibióticos en atención primaria y su efecto sobre las resistencias bacterianas. Propuesta para su detección (Trabajo de Fin de grado) (Enfermera). Universidad pública de Navarra. (Navarra-España). 2020. p.17. [Consulta 7 abril 2022]. Disponible en: https://academica-e.unavarra.es/xmlui/bitstream/handle/2454/37776/Arbilla_116312_TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ARIAS, R., ROSADO, U., VARGAS, A., & GRAJALES, C. “Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [en línea], 2016, (México), 54(1), pp 20-23. [Consulta: 11 abril 2022] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im161d.pdf>

ASTOCONDOR SALAZAR, LILIAN. “Betalactamasas: la evolución del problema”. *Revista Peruana de Investigación en Salud*, [en línea], 2018, (Perú), 2(2), pp. 42–49. [Consulta: 19 octubre 2022]. Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/224/211>

BENEDÍ, J., & RAPOSO, C. “Antibioterapia en infecciones urinarias”. *Farmacia Profesional* [en línea], 2005, (España), 19(4), pp. 52-59. [Consulta: 11 abril 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioterapia-infecciones-urinarias-13074095>

BISHR, A. S., ABDELAZIZ, S. M., YAHIA, I. S., YASSIEN, M. A., HASSOUNA, N. A., & ABOSHANAB, K. M. (2021). “Association of Macrolide Resistance Genotypes and Synergistic Antibiotic Combinations for Combating Macrolide-Resistant MRSA Recovered from Hospitalized Patients”. *Biology* [en línea], 2021, 10(7), p. 624. [Consulta: 05 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biology10070624>

BROWN, J., HAMMERSCHMIDT, S., & ORIHUELA, C. *Streptococcus Pneumoniae: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions* [en línea]. Elsevier Science & Technology Books, 2015. [Consulta: 05 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780124105300/streptococcus-pneumoniae>

CABRERA, Cristina Eugenia, GÓMEZ, Rommel Fabián, & ZÚÑIGA, Andrés Edmundo. “La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación”. *Colombia Médica* [en línea], 2007, (Colombia), 38(2), p. 150. [Consulta: 07 mayo 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v38n2/v38n2a07.pdf>.

CALVO, Jorge, & MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Luis. “*Mecanismos de acción de los antimicrobianos*”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea], 2009, 27(1), pp. 44–52. [Consulta: 10 abril 2022]. ISSN 0213-005X. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>

CALVO, Jorge, CANTÓN, Rafael, FERNÁNDEZ CUENCA, Felipe, MIRELIS, Beatriz, & NAVARRO, Ferran. *Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos* [en línea]. España: Seimc, 2011. [Consulta: 11 abril 2022]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf>

CANDEL, Francisco Javier, MATESANZ DAVID, Mayra, & BARBERÁN LÓPEZ, José. “Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual”. *Sociedad Española de Quimioterapia* [en línea], 2019, (España), 32(1), pp. 1-7. [Consulta 6 junio 2022]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/05/full-ESP.pdf>

CASTLE, SHARON. *Beta-Lactamase Inhibitors* [en línea]. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007. [Consulta: 10 abril 2022]. ISBN: 9780080552323 9780080552323. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61062-1>

CHANG-CALDERÓN, Janoi, SERRANO-RODRÍGUEZ, Yohanna, GARRIDO-ARTEAGA, Raine, PEDROSO-FERNÁNDEZ, Jessy, CARDOSO-SAN JORGE, Félix, RODRÍGUEZ-NODA, Laura, SANTANA-MEDEROS, Darielys, GARCÍA-RIVERO, Dagmar, VALDÉS-BALBÍN, Yury, & VÉREZ-BENCOMO, Vicente. “Activación del polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 23F para la obtención de vacunas conjugadas”. *Vaccimonitor* [en línea], 2017, (Cuba), 26(1), pp.8-16. [Consulta: 19 junio 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2017000100002

CHEN, H., WANG, X., YIN, Y., LI, S., ZHANG, Y., WANG, Q., & WANG, H. “Molecular characteristics of oxazolidinone resistance in enterococci from a multicenter study in China”. *BMC Microbiology* [en línea], 2019, (China), 19(1), pp. 5-8. [Consulta: 04 mayo 2022] <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1537-0>

CLARK, N. C., OLSVIK, Ø., SWENSON, J. M., SPIEGEL, C. A., & TENOVER, F. C. “Detection of a Streptomycin/Spectinomycin Adenylyltransferase Gene (*aadA*) in *Enterococcus faecalis*”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [en línea], 1999, 43(1), pp. 157–160.

[Consulta: 03 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.43.1.157>

CUAICAL-RAMOS, Nirvia Margot, MONTIEL, Marynes, MARCANO ZAMORA, Daniel. “Variabilidad genética de *Klebsiella pneumoniae* con carbapenemasa tipo KPC proveniente de diferentes estados de Venezuela”. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea], 2019, (España), 37(2), pp.77. [Consulta: 2 julio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.004>

DADFARMA, N., IMANI FOOLADI, A., OSKOUI, M., & MAHMOODZADEH HOSSEINI, H. “High level of gentamicin resistance (HLGR) among enterococcus strains isolated from clinical specimens”. *Journal of Infection and Public Health* [en línea], 2013, 6(3), pp. 202–208. [Consulta: 7 abril 2022]. ISSN 1876-0341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.01.001>

DAS, N., MADHAVAN, J., SELVI, A., & DAS, D. “An overview of cephalosporin antibiotics as emerging contaminants: a serious environmental concern”. *3 Biotech* [en línea], 2019, 9(6). p. 231. [Consulta: 15 abril 2022]. ISSN 2190-5738. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1766-9>

DEL ARCO, JUAN. “Antibióticos: situación actual”. *Farmacia Profesional* [en línea], 2014, 28(5), pp. 29–33. [Consulta: 27 marzo 2022]. ISSN 02139324. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioticos-situacion-actual-X0213932414516605>.

DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA. "Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador". Ministerio de Salud Pública [en línea], (Ecuador), 2018, 2(1), pp. 1–10. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf

DUARTE-RAYA, Fidencia, & GRANADOS-RAMÍREZ, Martha Patricia. “Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [en línea], 2012, (México), 50(3), pp. 289-300. [Consulta: 9 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745495012.pdf>

ELSHAMY, A., & ABOSHANAB, K. “A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options”. *Future Science OA* [en línea], 2020, 6(3), párr. 3. [Consulta 09 mayo 2022]. ISSN 2056-5623. Disponible en: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019->

ENNA, S., & BYLUND, D. *Aminoglycosides* [en línea]. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, pp. 1-4. [Consulta: 10 marzo 2022]. ISBN 9789989552323. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61015-3>

ESPINOZA CHÁVEZ, C., CANDO BRITO, V., & ACOSTA ACOSTA, L. "Resistencia antimicrobiana de enterobacterias y uso de antibióticos en pacientes de UCI Clínica DAME período 2014". *Pol. Con.* [en línea], (Ecuador), 2020, 5(04), pp. 271–287. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.23857/pc.v5i4.1379>

FERNÁNDEZ, P., MORENO, L., YAGÜE, G., ANDREU, E., JARA, R., & SEGOVIA, M. "Colonization by multidrug-resistant microorganisms in ICU patients during the COVID-19 pandemic". *Med Intensiva (Engl Ed)* [en línea], (Ecuador), 2021, 45(5), pp. 313-315. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.015>.

GAMAZO, Carlos; CAMACHO Ana; & SÁNCHEZ Susana. *Microbiología basada en la experimentación*. Elsevier Health Sciences, 2013, p. 99.

GARAU, Margarita; LATORRE, Adela; & SANZ, Mercedes. "Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*". Elsevier [en línea], (España), 2001, 19, pp. 462-466. [Consulta: 5 abril 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X01727024>

GARCÍA RODRÍGUEZ, José, CANTÓN, Rafael; GARCÍA SÁNCHEZ, J., GÓMEZ-LUS, M., MARTÍNEZ MARTÍNEZ, L., RODRÍGUEZ-AVIAL, C., & VILA, Jordi. *Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos* [en línea]. España: Procedimientos en Microbiología Clínica, 2000. [Consulta: 3 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia11.pdf>

GOBERNADO, Miguel; & LÓPEZ HONTANGAS, J. "Identificación bacteriana". *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* [en línea], (2003), 21, pp. 54–60. [Consulta: 18 octubre 2022]. ISSN: 0213005X. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-identificacion-bacteriana-13059086>.

GÓMEZ, Joaquín, GARCIA VÁSQUEZ, Elisa, & HERNÁNDEZ-TORRES, Alicia. “Los betalactámicos en la práctica clínica”. *Revista Española de Quimioterapia* [en línea], 2015, 28(1), pp. 1-9. [Consulta: 10 mayo 2022]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>

GÓMEZ, Rafael, & RUBIO, Carmen. *Mecanismos de evolución y resistencias bacterianas*. *GH Continuada*, 2009, 8(5), pp. 279–282.

GREER, Nickie D. “Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics”. *PharmD, BCPS* [en línea], 2006, 19(2), pp.155-161. [Consulta: 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1426172/>

HAN, Y., HUANG, L., LIU, C., HUANG, X., ZHENG, R., MEI, Y. Y LIU, G. “Characterization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST15 Clone Coproducing KPC-2, CTX-M-15 and SHV-28 Spread in an Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital”. *Infect Drug Resist.* [en línea], 2021, (China), 14 (5), pp. 767-773. [Consulta: 24 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S298515>

HERRERA, E., ANDRADE D., & REINOSO, Y. “Resistencia antimicrobiana en *Klebsiella pneumoniae*”. *Vive Revista de Salud Ecuador* [en línea], 2021, (Ecuador), 4 (12), pp. 36-49. [Consulta: 24 octubre 2022]. ISSN 2664-3243. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.107>

HOODA, Y., TANMOY, A.M., SAJIB, M.S.I., & SAHA, S. “Mass azithromycin administration: considerations in an increasingly resistant world”. *BMJ Global Health* [en línea], 2020, 5(6), párr. 3. [Consulta: 2 abril 2022] Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002446>

HOOPER, D., & JACOBY, G. “Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance”. *Annals of the New York Academy of Sciences* [en línea], 2015, (New York), 1354 (1), pp. 12–31. [Consulta: 24 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>

HUANG, J., ZHANG, F., ZHANG, J., DAI, J., RONG, D., ZHAO, M., WANG, J., DING, Y., CHEN, M., XUE, L., GU, Q., WU, S., & WU, Q. “Molecular Characterization of Rifampicin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Retail Foods in China”. *Antibiotics* [en línea], 2021, (China), 10(12), p. 1487. [Consulta: 3 julio 2022]. ISSN 2079-6382. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121487>

IDEXX laboratories, *Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI)* [en línea]. España: IDEXX, 2022. [Consulta: 9 julio 2022]. Disponible en: https://www.idexx.com/media/filer_public/9a/96/9a96e4f7-8127-4306-981a-c60920f092f6/mic-guia-microbiologica-es.pdf

JEONG, D.W., LEE, B., HEO, S., OH, Y., HEO, G., & LEE, J.H. “Two genes involved in clindamycin resistance of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus paralicheniformis* identified by comparative genomic analysis”. Plos one [en línea], 2020, (Korea), 15(4), párr. 6. [Consulta: 17 junio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231274>

KABRAH, Ahmed M., KABRAH, Saeed M., BAHWERTH, Fayez S., ALREDAINI, Naof F. “Antibiotic Resistance Profile of Common Bacteria Isolated from Blood Stream, Lower Respiratory Tract and Urinary Infections in Intensive Care Unit in Saudi Arabia: A Retrospective Study”. Ethiop J Health Sci [en línea], 2021, 31(6), pp.1231-1240. [Consulta: 9 mayo 2022]. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392341/>

KAPOOR, Garima, SAIGAL, Saurabh, & ELONGAVAN, Ashok. “Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians”. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology [en línea], 2017, 33(3), párr. 9-20. [Consulta: 17 junio 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15

KAUFMAN, D., ZANELLI, S., & SÁNCHEZ, P. J. “Chapter 11- Neonatal Meningitis: Current Treatment Options”. Elsevier [en línea], 2019, (United States of America), 3, pp. 187-205. [Consulta: 8 junio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54392-7.00011-x>

KHAMARI, B., KUMAR, P., & PRADEEP, B. E. “Resistance to nitrofurantoin is an indicator of extensive drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae”. Journal of Medical Microbiology [en línea], 2021, (United Kingdom), 70(4), párr. 5. [Consulta: 2 julio 2022]. ISSN 1473-5644. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001347>

KOSTYANEV, Tomislav, & CAN, Füsün. “Chapter 1- The Global Crisis of Antimicrobial Resistance”. Antimicrobial Stewardship [en línea], 2017, pp. 3-12. [Consulta: 08 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810477-4.00001-5>

LÓPEZ, M., BARCENILLA, F., AMAYA, R., & GARNACHO, J. “Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos”. Medicina Intensiva [en línea], 2011, (España), 35(1), pp. 41-

53. [Consulta: 8 mayo 2022]. ISSN 0210-5691. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.07.011>

LOW, D. E., GOLDMAN, L., & SCHAFER, A. “Nonpneumococcal Streptococcal Infections, Rheumatic Fever”. Goldman's Cecil Medicine [en línea], 2012, (United States of America), 24, pp. 1823–1829. [Consulta: 9 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00298-0>

MACDOUGALL C, & CHAMBERS H.F. *Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos antibacterianos* [en línea]. Brunton L.L., & Chabner B.A., & Knollmann B.C.(Eds.), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12. McGraw Hill, 2017. [Consulta: 17 junio 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882§ionid=138617077>

MARÉS, B. “Profilaxis antimicrobiana y postexposición”. Pediatría Integral [en línea], 2014, (España), 18(2), pp. 75-88. [Consulta: 05 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2014-03/profilaxis-antimicrobiana-y-postexposicion/>

MARTIN, G. “Resistencia Bacteriana a β -lactámicos. Evolución y Mecanismos”. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [en línea]. 2002, 21(1), pp. 107-116. [Consulta: 9 junio 2022]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642002000100016

MARTÍN-ARAGÓN, S. “Antibióticos de última generación”. Offarm [en línea], 2011, (España), 30(6), pp. 58-63. [Consulta: 7 mayo 2022]. ISSN 0212047X. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-antibioticos-ultima-generacion-revision-X0212047X11622823>

MATSUOKA, N., VARGAS, M., YMAÑA, B., SOZA, G., & PONS, M. “Resistencia a colistina en cepas de Klebsiella pneumoniae multidrogorresistente del período 2015-2018 en un Instituto Materno Perinatal de Lima, Perú”. Revista Médica Perú [en línea], 2020, (Perú), 37 (4), pp. 716-720. [Consulta: 24 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5422>.

MCGRAW, HILL. “Enterobacterias”. ACCES Medicina [en línea], 2022, 33, p. 1. [Consultado 3 junio 2022]. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2169§ionid=162984036#1143536502>

MINGORANCE, Jesús. *Panresistencia* [blog]. Madrid-España: Madrimasd, 2017. [Consulta: 7 junio 2022]. Disponible en: <https://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2017/02/01/131844>

MOFFA, M., BROOK, I., BENNETT, J., DOLIN, R., & BLASER, M. “26-Tetracyclines, Glycylcyclines, and Chloramphenicol”. W.B. Saunders [en línea], 2015, (United States of America), 6, pp. 322-338. [Consulta: 13 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00026-6>

MOFFATT, J. H., HARPER, M., & BOYCE, J. D. “Mechanisms of Polymyxin Resistance”. *Advances in Experimental Medicina and Biology* [en línea], 2019, 1145, pp. 55-71. [Consulta: 8 julio 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16373-0_5

MOOLCHANDANI, Kailash, SANKAR, Apurba, DEEPASHRE, R., SISTLA, S., HARISH, B.N., & MANDAL, Jharna. “Antimicrobial Resistance Surveillance among Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in Southern India”. *J Clin Diagn Res* [en línea], 2017, 11(2), pp.1-7. [Consulta: 9 mayo 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384858/>

MORALES, A., SÁNCHEZ, F., ORELLANA, A., MALDONADO, C., MORALES, L., GALLEGOS, M., ARIAS, R., CHANGO, F., ESTRADA, E., ANDRADE, J., JARAMILLO, C., & PICHUCHO, B. "Patrones de resistencia bacteriana en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Ambato del IESS, Ecuador". *Revista de Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [en línea], (Ecuador), 2021, 6(12), pp.1-5. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55971233019/html/>

MUNITA, José; ARIAS, Cesar A. “Mechanisms of Antibiotic Resistance”. *Microbiol Spectr* [en línea], 2016, 4(2), pp. 3-21. [Consulta: 2 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf>

MURILLO, Francisco. Resistencia bacteriana una crisis actual. *galenus med* [en línea]. 2022. [Consulta 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://med-cmc.com/resistencia-bacteriana-una-crisis-actual/>

NAVARRETE NAVARRO, Susana, MEJÍA ARANGURE, Juan Manuel, RIVERA GARCÍA, Blanca, & RANGEL FRAUSTO, M. Sigfrido. “¿Cómo estudiar brotes de infección

nosocomial?”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas* [en línea], 2003, (México), 23(1), pp. 17-22. [Consulta: 19 junio 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2003/ei031e.pdf>

NAVARRO, Ferran; CALVO, Jorge; CANTÓN, Rafael; FERNÁNDEZ-CUENCA, Felipe; & MIRELIS, Beatriz. “Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [en línea], 2011, (España), 29(7), pp. 524-534. ISSN 0213-005X. [Consulta: 19 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>

NEIRA BORJA, J., ESPINOZA DIAZ, C., MEJÍA CHELE, C., MESÍAS ORTEGA, J., LLERENA MORALES, G., TOAPANTA BASANTES, L., MOSQUERA MEZA, L., BARRAGÁN ARIAS, K., & SAQUIPAY ORTEGA, H. "Microorganismos multirresistentes en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Norte Los Ceibos, Ecuador". *Revista de Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [en línea], (Ecuador), 2021, 3(17), pp.1-3. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5451417>

NICIEZA GARCÍA, M. L., PÉREZ SOLÍS, P., GÓMEZ DE OÑA, C., SUÁREZ GIL, P., ROLLE SÓÑORA, V., & SUÁREZ MIER, B. “Consumo de antibióticos en atención primaria en población adulta de Asturias durante el periodo 2014-2020”. *Atención Primaria* [en línea], 2022, 54(3), p. 8. [Consulta: 10 mayo 2022]. ISSN 0212-6567. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102261>

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos* [en línea]. OMS, 2016. [Consulta: 06 de mayo 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS* [en línea]. OPS, 2021. [Consulta: 15 enero 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Resistencia a los antimicrobianos* [en línea]. OPS, 2020. [Consulta: 05 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Tratamiento de las enfermedades*

infecciosas 2020-2022 [En línea]. 8. Washington, D.C.: OPS, 2019. ISBN 978-92-75-32100-3. [Consulta 18 junio 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51695/9789275321133_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y.

PACIEL, Daniela, SEIJA, Verónica, PRIETO, Jimena, VIGNOLI, Rafael, MEDINA, Julio, & SAVIO, Eduardo. “Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa)”. Revista Tendencias [en línea], 2011, pp.2-5. [Consulta: 6 mayo 2022]. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/publicaciones/biomedicas/tendencias/KPC_pacieletal.pdf

PADAYACHEE, T., & KLUGMAN, K. P. “Molecular Basis of Rifampin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*”. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [en línea], 1999, 43(10), pp. 2361-2365. [Consulta: 19 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.43.10.2361>

PAZ, Enrique; PONCE DE LEÓN PANDOLFI, Darío; & RAMÍREZ PONCE, Rafael. “Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006”. Acta Médica Peruana [en línea], 2008, (Perú), 25(3), pp 143-144. [Consulta: 23 junio 2022]. ISSN 1018-8800. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7763899>

PÉREZ, P., GALÁN, F., GUTIÉRREZ, D., & GUERRERO L. “Infecciones por enterobacterias”. Medicine online [en línea], 2014, (España), 11(55), pp. 3276-3282. [Consulta: 10 mayo 2022]. ISSN 03045412. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-infecciones-por-enterobacterias-articulo-S0304541214707681>

POTZ, Nicola A.C., HOPE, Russell, WARNER, Mariana, JOHNSON, Alan P., & LIVERMORE, David M. “Prevalence and mechanisms of cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae in London and South-East England”. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en línea]. 2006, 58(2), 320–326 [consulta: 27 de octubre de 2022]. ISSN 1460-2091. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dk1217>

PROAÑO FIERRO, SARA JOHANNA. Perfil de resistencia antimicrobiana en muestras de áreas clínicas del Hospital General Docente de Calderón, en el periodo de marzo 2017 a marzo 2018 (Trabajo de titulación) (Licenciada en Laboratorio Clínico e Histotecnológico). Universidad

Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito - Ecuador. 2018. pp. 53-58. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18601/1/T-UCE-0014-CME-082.pdf>

QUINTERO NOA, Julianis, HERNÁNDEZ CORDERO, María del Carmen, DE LEÓN OJEDA, Norma Elena, & MELÉNDEZ QUINTERO, Loraine. “Ototoxicidad y factores predisponentes”. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea], 2018, (Cuba), 90(1), pp.111-131. [Consulta: 8 julio 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100011

RAMIREZ, Lux Stella, & MARIN CASTAÑO, Darwin. “Metodologías para evaluar *in vitro* la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal”. *Scientia et Technica* [en línea], 2009, (Colombia), 15(42), pp. 263-268. [Consulta: 3 abril 2022]. ISSN 0122-1701. Disponible: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84916714049>

REDGRAVE, L., SUTTON, S., WEBBER, M., & PIDDOCK, L. "Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success". *Trends in Microbiology* [en línea], 2014, (E.E.U.U.), 22 (8), pp. 438–445. [Consulta: 24 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>

RODRIGUES, Diógenes, BALDISSERA, Giulia Soska, MATHOS, Douglas, SARTORI, Aline, ZAVASCKI, Alexandre P., & RIGATTO, Maria H. “Amikacin for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: clinical efficacy and toxicity”. *Brazilian Journal of Microbiology* [en línea], 2021, (Brazil), 52, pp. 1913-1919. [Consulta: 23 junio 2022]. ISSN 1678-4405. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00551-x>

RODRÍGUEZ CARRANZA, R. *Vademécum Académico de Medicamentos* [en línea]. New York: McGraw-Hill, 2015. [Consulta: 20 junio 2022]. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90373599>

RUTALA, William A., & WEBER, David J. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008* [en línea]. North Carolina-United States of America: División of Infectious Diseases, 2019. [Consulta: 3 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf>

SINGH, K., MOHAPATRA, P. K., PATI, S., & DWIVEDI, G. R. “Genetics and Molecular

Biology of Genes Encoding Cephalosporin Biosynthesis in Microbes”. Elsevier [en línea], (India), 2019, pp. 25-34. [Consulta: 6 julio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63503-7.00002-4>

SOMMERSTEIN, R., DAMONTI, L., & MARSCHALL, J. “Distribution of pathogens and antimicrobial resistance in ICU-bloodstream infections during hospitalization: a nationwide surveillance study”. Scientific Reports [en línea], 2021, (Ecuador), 16(11), pp. 248-253. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95873-z>

STEFANI, S., BONGIORNO, D., MONGELLI, G., & CAMPANILE, F. “Linezolid Resistance in Staphylococci”. Pharmaceuticals [en línea], 2010, (Italy), 3(7), pp. 1988-2006. [Consulta: 15 junio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ph3071988>

STRICH, J., & PALMORE, T. “Prevención de la transmisión de patógenos multirresistentes en la unidad de cuidados intensivos”. Infectious Disease Clinics of North America [en línea], 2017, (Ecuador), 31(3), pp. 535-550. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.010>

TENOVER, F., & MCGOWAN, J. “Antimicrobial Resistance”. Academic Press [en línea], 2008, pp. 211-219. [Consulta: 8 agosto 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-012373960-5.00452-4>

TORRES MANRIQUE, CARMEN. *La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming.* Zaragoza [en línea], Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, 2012. [Consulta: 05 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento48.pdf>

TRAN, Giang M., HO-LE, Thao T.N., HA, Duc T., TRAN-NGUYEN, Chau H., NGUYEN, Tuyen S.M., PHAM, Thao T.N., NGUYEN, Tuyet A., NGUYEN, Dung A., HOANG, Hoa Q., TRAN, Ngoc V., & NGUYEN, Tuan V. “Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam”. BMC Infect Dis [en línea]. 2017, 17(1), p. 429-435. [Consulta: 11 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5472965/>

TUSA TORRES, D., GUALPA JÁCOME, G., & ECHEVERRÍA LLUMIPANTA, I. "Indicadores de resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de Quito, Ecuador". Revista Ecuatoriana De Ciencia Tecnología e Innovación En Salud Pública [en

línea], (Ecuador), 2021, 5(2), pp. 1–7. [Consulta: 09 mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i2.43>

VENTOLA, LEE. “The antibiotic resistance crisis”. *Pharmacy and Therapeutics* [en línea], 2015, (United States of America), 40(4), pp. 277–283. [Consulta: 2 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>

VOLLMER, Waldemar, & JOACHIM-VOLKER, Höltje. “A Simple Screen for Murein Transglycosylase Inhibitors”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, [en línea], 2000, 44(5), pp. 1181-1185. [Consulta: 19 octubre 2022]. ISSN 1098-6596. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.44.5.1181-1185.2000>

VOLLMER, Waldemar, BLANOT, Didier, & DE PEDRO, Miguel. “Peptidoglycan structure and architecture”. *FEMS Microbiology Reviews* [en línea], 2008, 32(2), pp. 149-167. [Consulta: 19 octubre 2022]. ISSN 1574-6976. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00094.x>

WALLER, D. G., & SAMPSON, A. P. “Chemotherapy of infections”. Elsevier [en línea], 2018, 5, pp. 581-629. [Consulta: 9 junio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00051-8>

WEHRLI, W. “Rifampin: Mechanisms of Action and Resistance”. *Clinical Infectious Diseases* [en línea], 1983, 5(3), pp. 407-411. [Consulta: 7 mayo 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s407

WERTH, Brian J. “Quinupristina y Dalfopristina”, *PharmD* [en línea], 2022, (Estados Unidos), párr. 2-7. [Consulta: 8 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/quinupristina-y-dalfopristina>

WERTH, Brian J. “Trimetoprima y sulfametoxazol”, *PharmD* [en línea], 2022, (Estados Unidos), párr. 5. [Consulta: 8 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/trimetoprima-y-sulfametoxazol>

WI, Y. M., GREENWOOD-QUAINTANCE, K. E., BRINKMAN, C. L., LEE, J. Y. H., HOWDEN, B. P. & PATEL, R. “Rifampicin resistance in *Staphylococcus epidermidis*:

molecular characterisation and fitness cost of *rpoB* mutations”. *International Journal of Antimicrobial Agents* [en línea], 2018, 51(5), pp. 670–677. [Consulta: 7 abril 2022]. ISSN 0924-8579 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.019>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Antimicrobial-resistance* [en línea]. World Health Organization (WHO). 2020. [Consulta: 19 septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

YAO, Q., GAO, L., XU, T., CHEN, Y., YANG, X., HAN, M., HE, X., LI, C., ZHOU, R., & YANG, Y. “Amoxicillin Administration Regimen and Resistance Mechanisms of *Staphylococcus aureus* Established in Tissue Cage Infection Model”. *Frontiers in Microbiology* [en línea], 2019, 10, párr. 24. [Consulta: 9 junio 2022]. ISSN 1664-302X. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01638>

YUSHCHUK, O., BINDA, E., & MARINELLI, F. “Glycopeptide Antibiotic Resistance Genes: Distribution and Function in the Producer Actinomycetes”. *Frontiers in Microbiology* [en línea], 2020, 11, párr. 1. [Consulta: 18 abril 2022]. ISSN 1664-302X. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01173>

ZHANEL, G. G., HOMENUK, K., NICHOL, K., NOREDDIN, A., VERCAIGNE, L., EMBIL, J., GIN, A., KARLOWSKY, J. A., & HOBAN, D. J. “The Glycylcyclines”. *Drugs* [en línea], 2012, 64(1), pp. 63–88. [Consulta: 10 junio 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464010-00005>

ZHU, Y., HUANG, W., & YANG, Q. “Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria”. *Infection and Drug Resistance* [en línea], 2022, 15, pp. 735–746. [Consulta: 19 octubre 2022]. ISSN 1178-6973. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/idr.s345574>



ANEXOS

ANEXO A: SOLICITUD A LA DIRECCIÓN DE CARRERA



Dirección de
Desarrollo Académico
ESPCH

Riobamba, 06 de Abril del 2022

Doctora

Sandra Escobar Arrieta

COORDINADORA CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Presente

De mi consideración:

Yo, **MARÍA BELÉN MUÑOZ LALANGUI**, con CC: **060543757-3**, estudiante de la carrera de **BIOQUÍMICA Y FARMACIA**; del **NOVENO NIVEL**, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, encontrándome habilitado para la ejecución del Trabajo de Integración Curricular, le solicito comedidamente se me autorice la petición formal al **HOSPITAL IESS RIOBAMBA** para la utilización de la base de datos de cultivos microbiológicos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del período 2018 al 2021 para la realización del trabajo de titulación con tema: **EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA EN EL PERÍODO 2018-2021**, el mismo que está bajo la dirección de la BQ. Mishell Moreno

Nombre de la Empresa/Institución: **Hospital IESS Riobamba**

Dirigido a: Doctor Ángel Yáñez (Director Médico)

Por la atención prestada anticipo mi agradecimiento.

Atentamente,

MARÍA BELÉN MUÑOZ LALANGUI
060543757-3

ANEXO B: SOLICITUD AL HOSPITAL IESS RIOBAMBA PARA LA RECOPIACIÓN DE DATOS



ESPOCH

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

RECIBIDO
11/04/2022
FIRMADO: [Firma]

IESS-HG-RI-USA-2022-047 E

Of. No.199. CBQF-FC.2022
Riobamba, abril 06 del 2022

Doctor
Ángel Yánez
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA
Presente

De mi consideración:

Reciba un atento y cordial saludo de quienes hacemos la Facultad de Ciencias, Carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, al tiempo que, conociendo su alto espíritu de colaboración con los Centros de Educación Superior, le solicito muy comedidamente autorice a la señorita María Belén Muñoz Lalangui con CI. 060543757-3 para el desarrollo de su Proyecto **EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA EN EL PERÍODO 2018-2020**, con la finalidad de recolectar datos de los cultivos microbiológicos de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, a la vez solicita se le preste al estudiante todas las facilidades necesarias para que pueda realizar su trabajo de Titulación que es requisito para poder graduarse. Dicho trabajo está aprobado por la unidad de titulación y su tutora es la BQ. Mishelle Moreno Docente de la Facultad.

Particular que comunico para fines pertinentes.

Atentamente,

[Firma]
Dra. Sandra Escobar
**COORDINADORA CARRERA
BIOQUÍMICA Y FARMACIA**



ANEXO C: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.



DIRECCIÓN DEL SEGURO GENERAL DE SALUD INDIVIDUAL Y FAMILIAR	Cod: INV- _____
MANUAL PARA LA ELABORACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O INVESTIGACIONES REALIZADAS EN EL HOSPITAL	FECHA: 2022-07-28 VERSIÓN: 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Superior directo (nombre y cargo): Dr. Héctor Ortega C. Coordinador del Centro de Investigación y Docencia

Cargo del empleado que declara responsabilidad de la investigación:

MUÑOZ LALANGUI MARÍA BELÉN

Nombre del tutor que declara responsabilidad de la investigación:

BQ. Mishell Moreno

Título de la Investigación: "EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL IESS RIOBAMBA EN EL PERÍODO 2018-2021"

Declaración del Investigador:

Yo, MUÑOZ LALANGUI MARÍA BELÉN portador de cédula de ciudadanía 060543757-3, declaro tener conocimiento del Código de Ética y las situaciones que se consideran como Conflicto de Interés y de la necesidad de informar a la administración superior cualquier situación que pueda ser fuente de un potencial conflicto de interés, razón por la cual declaro:

No poseer situaciones a informar como potenciales Conflictos de Intereses (en caso de no tener situación de Conflicto de Interés a informar) sobre el proyecto de investigación presentado a esta institución.

Al mismo tiempo me comprometo a entregar una copia del proyecto de investigación en la Institución (HG RIOBAMBA IESS) una vez terminado y respetar el derecho a la confidencialidad de los datos entregados, caso contrario aceptar la sanción correspondiente de la Institución.

Nombre: MUÑOZ LALANGUI MARÍA BELÉN
FIRMA DEL INVESTIGADOR (A)

Nombre: BQ. MISHÉLL MORENO
FIRMA DEL TUTOR (A)

Nombre: DR. HÉCTOR ORTEGA
FIRMA DEL COORDINADOR DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN



epoch

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 20 / 06 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: María Belén Muñoz Lalangui
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo



0617-DBRA-UPT-2023