



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A
Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador
durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020.**

AUTORES:

Arregui Bustamante, Karla Pierina

Moyano Fuentes, Anthony Alfredo

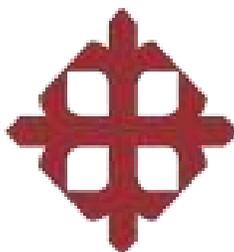
**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTORA:

Soria Segarra, Carmen Gabriela

Guayaquil - Ecuador

01 de septiembre del 2022



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Arregui Bustamante, Karla Pierina y Moyano Fuentes, Anthony Alfredo** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**

TUTORA

CARMEN
GABRIELA SORIA
SEGARRA

Digitally signed by
CARMEN GABRIELA
SORIA SEGARRA
Date: 2022.08.31
14:00:51 -05'00'

f. _____

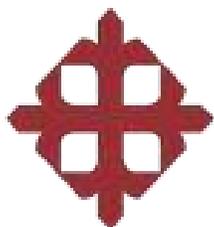
Soria Segarra, Carmen Gabriela

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Arregui Bustamante, Karla Pierina

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías.

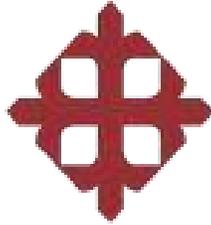
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022

AUTOR:

Karla Arregui

f. _____
Arregui Bustamante, Karla Pierina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Moyano Fuentes, Anthony Alfredo**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías.

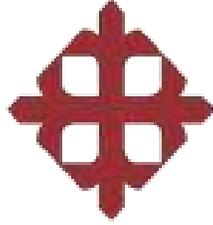
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022.

AUTOR:

Anthony Moyano

f. _____
Moyano Fuentes, Anthony Alfredo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Arregui Bustamante, Karla Pierina

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020**, cuyo contenido, ideas y criterios son nuestra exclusividad responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022

AUTOR:

f. _____
Arregui Bustamante, Karla Pierina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Moyano Fuentes, Anthony Alfredo

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020**, cuyo contenido, ideas y criterios son nuestra exclusividad responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022

AUTOR:

Anthony Moyano

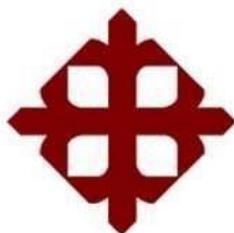
f. _____
Moyano Fuentes, Anthony Alfredo

REPORTE DE URKUND

URKUND	
Documento	P69 Arregui Moyano.docx (D143290846)
Presentado	2022-08-26 08:18 (-05:00)
Presentado por	anthonymoyano25@hotmail.com
Recibido	carmen.soria01.ucsg@analysis.urkund.com
Mensaje	Urkund Mostrar el mensaje completo 1% de estas 17 páginas, se componen de texto presente en 4 fuentes.

**CARMEN
GABRIELA
SORIA
SEGARRA** Digitally signed
by CARMEN
GABRIELA SORIA
SEGARRA
Date: 2022.08.26
13:41:26 -05'00'

Soria Segarra, Carmen Gabriela



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE
SUSTENTACIÓN**

f. _____

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. Andrés Mauricio Ayón Genkuong

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Dra. Carmen Gabriela Soria

TUTORA

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a la Virgen María, por la guía, sabiduría y firmeza que me han dado para enfrentar cada reto que me ha puesto a lo largo de mi carrera.

A mis padres, Carlos y Carmen, por la paciencia, consejos y su apoyo incondicional que he recibido a lo largo de mi vida.

A mi hermano, Carlos, por el apoyo en cada paso que doy, por ser un ejemplo a seguir y una guía como hermano mayor.

A mis abuelos, familia y amigos por compartir conmigo todas mis alegrías y tristezas, por celebrar mis triunfos como si fueran suyos en cada momento de mi vida.

-Karla Pierina Arregui Bustamante

AGRADECIMIENTO

Primeramente, doy gracias a Dios por guiarme en todo camino de mi vida profesional, por darme la sabiduría en convertirme en ser un profesional en lo que tanto me apasiona.

Agradezco a mis padres, por el impulso y apoyo en esta carrera que escogí que, aunque ha sido un poco larga con mucho esfuerzo y dedicación he logrado llegar hasta aquí.

A mis hermanas, por siempre motivarme a seguir adelante, a no rendirme, y siempre dedicarme profesionalmente en lo que más me gusta.

A seres de luz, como Polo, que, a pesar de los ladridos, siempre me acompañaba mientras estudiaba.

Estoy muy orgulloso y feliz por lo que he logrado y esto es una prueba más de que puedo seguir logrando todo lo que me proponga en el camino.

Anthony Alfredo Moyano Fuentes

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

A Dios y a la Virgen María, que me ha dado la fortaleza y ganas para terminar este proyecto de investigación.

A mi papá, mamá y hermano que son lo más importante en mi vida, por el cariño y apoyo que me han brindado siempre, porque han sido parte fundamental en mi formación.

-Karla Pierina Arregui Bustamante

Dedico esta tesis con amor a mis padres y hermanas que con sus palabras de aliento me enseñaron a ser perseverante y a cumplir con mis ideales.

Compañeros, amigos y profesores quienes dieron lo mejor de ellos y de quienes pude aprender siempre algo nuevo y a todas las demás personas que conocí en este camino y que dejaron en mis buenos conocimientos.

-Anthony Alfredo Moyano Fuentes

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	XIV
ABSTRACT	XV
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I.....	3
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2. OBJETIVOS	3
1.2.1. General.....	3
1.2.2. Específicos	3
1.3. Hipótesis	3
1.4. Justificación	4
CAPÍTULO II	5
MARCO TEÓRICO	5
Resistencia antimicrobiana	5
Resistencia antimicrobiana como problema de salud.....	5
Causas de resistencia antimicrobiana	6
Utilización inadecuada de los antibióticos	6
Automedicación.....	6
Prescripción incorrecta de antibióticos.....	7
Extensión de la terapia antimicrobiana en sectores agrícola/veterinario	7
Poca disponibilidad de antibióticos nuevos	8
Mecanismos de resistencia antimicrobiana.....	8
Resistencia natural y modificación del sitio de acción	9
Lisis enzimática y reducción de la permeabilidad.....	10
Bombas de eflujo.....	10
Formación de biopelículas	10
Quorum sensing	11
Patrones de resistencia en Enterobacterales	11
β -Lactamasas de espectro extendido (BLEE).....	12
Carbapenemasas	13
β -lactamasas AmpC	15
Detección de patrones de resistencia	15
CAPITULO III.....	17
METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	17

MÉTODOS.....	17
TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	17
TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	17
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	17
REPRESENTACIÓN ESTADÍSTICA DE RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	22
CAPÍTULO IV	24
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	24
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

INTRODUCCION: La resistencia antimicrobiana implica un gran problema a escala mundial, entre ellos están los Enterobacterales que a medida que pasa el tiempo, los antibióticos pierden sensibilidad y efecto sobre estos patógenos.

OBJETIVOS: Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los Enterobacterales resistentes a carbapenémicos en seis Hospitales de Guayaquil, durante el periodo de estudio de enero 2019-julio 2020.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 3 hospitales públicos y 3 hospitales privados de Guayaquil. Se incluyeron pacientes con cultivos positivos para Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aislados durante enero 2019 a julio 2020 en los sitios de estudios. Se revisaron los antibiogramas y se recogió información correspondiente al cual se elaboró una base de datos en un archivo de Excel y se procesó los datos en IMB SPSS. Se terminaron los valores de frecuencia para las variables cualitativas del estudio. De ahí se calculó la significancia de las variables respecto a la sensibilidad y resistencia con respecto a la CIM de cada antimicrobiano estudiado.

RESULTADOS

En este análisis se determinó que la alta tasa de resistencia que reflejan las muestras tomadas se debe a los gérmenes gram negativos, en especial a los antimicrobianos carbapenémicos

CONCLUSIONES

En conclusión, los carbapenemicos muestran alta resistencia en la mayoría de las muestras. Entre los antibióticos estudiados el colistina y la tigeciclina mostraron mejores tasas de sensibilidad.

Palabras claves: *carbapenemicos, resistencia y Enterobacterales.*

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobial resistance is a major problem worldwide, among them are Enterobacteriaceae, and as time goes by, antibiotics lose sensitivity and effect on these pathogens.

Objective: To determine the antimicrobial susceptibility of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in six hospitals in Guayaquil, during the study period January 2019-July 2020.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted in 3 public and 3 private hospitals in Guayaquil. Patients with positive cultures for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria isolated during January 2019 to July 2020 at the study sites were included. Antibiograms were reviewed and corresponding information was collected to which a database was elaborated in an Excel file and the data was processed in IMB SPSS. Frequency values were finalized for the qualitative variables of the study. From there, the significance of the variables with respect to sensitivity and resistance with respect to MIC of each antimicrobial studied was calculated.

Results:

In this analysis, it was determined that the high rate of resistance reflected in the samples taken was due to gram-negative germs, especially to carbapenemic antimicrobials.

Conclusions:

In conclusion, carbapenemics showed high resistance in most of the samples. Among the antibiotics studied, colistin and tigecycline showed better sensitivity rates.

Key words: *carbapenemics, resistance and Enterobacteriaceae.*

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antibióticos; es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso. Puede generarse por dos mecanismos: selección artificial debido a un inadecuado tratamiento antibiótico o por selección natural, referente a la transferencia horizontal de genes en la que hay una adquisición de plásmidos con genes de resistencia. El principal mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos en bacilos gramnegativos es la producción de betalactamasas.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad actualmente. Sin antimicrobianos eficaces, los resultados de la medicina moderna en el tratamiento de infecciones, especialmente durante cirugía mayor y quimioterapia contra el cáncer, se verían comprometidos en mayor grado. Como consecuencia se evidenciará estancias prolongadas en la hospitalidad, menor productividad a causa de la enfermedad y mayor mortalidad, por lo tanto, la resistencia a los antimicrobianos tiene costos considerables para las economías de los países y sus sistemas de salud. En los últimos años han aumentado los reportes de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem. Las estrategias actuales para el control de la resistencia dentro de los hospitales siguen basándose en la estricta implementación de las barreras de contacto y el lavado de manos junto con el uso adecuado de los antibióticos disponibles.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los patrones de resistencia antimicrobiana en enterobacteriales resistentes a carbapenémicos en Guayaquil durante el periodo de enero de 2019-julio 2020?

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. General

Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos en seis Hospitales de Guayaquil, durante el periodo de estudio de enero 2019-julio 2020.

1.2.2. Específicos

- Determinar los valores de resistencia de acuerdo con la CIM de los antimicrobianos como ciprofloxacina, aminoglucósidos, carbapenémicos, colistinay tigeciclina.
- Identificar la frecuencia de microorganismos aislados en las muestras obtenidas en el estudio de los antibiogramas.
- Mencionar la prevalencia del aumento de resistencia antimicrobiana en los hospitales de Guayaquil-Ecuador en el periodo 2019-2020.

1.3. Hipótesis

Basándonos en los antibiogramas realizados en los hospitales de guayaquil, en fechas posteriores al terminar el año la resistencia antimicrobiana es superior cada año en los pacientes que se han realizado un cultivo en los hospitales de guayaquil.

1.4. Justificación

Se realizó un estudio retrospectivo en 3 hospitales públicos y 3 privados de la ciudad de Guayaquil. Se incluyeron pacientes con cultivos positivos para Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aislados durante enero 2019 a julio 2020 en los sitios de estudios. Se revisaron los antibiogramas y se recogió información correspondiente al cual se elaboró una base de datos en un archivo de Excel. Se terminaron los valores de frecuencia para las variables cualitativas del estudio. De ahí se calculó la significancia de las variables respecto a la resistencia con respecto a la CIM de cada antimicrobiano estudiado.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

Resistencia antimicrobiana

Resistencia antimicrobiana como problema de salud

La terapia antimicrobiana representa uno de los avances más importantes en el campo médico, su utilidad en múltiples disciplinas del área de salud ha permitido asegurar la calidad de vida del paciente confiriéndole al mismo una nueva esperanza en el tratamiento de patologías infecciosas de etiología bacteriana; no obstante, los reportes cada vez más frecuentes referentes a microorganismos multirresistentes representan una amenaza inminente para los sistemas de salud a nivel mundial, cifras actuales registran que aproximadamente 700.000 muertes al año se atribuyen a patologías infecciosas de origen bacteriano con reportada resistencia antimicrobiana, estimando así que dicho valor podría aumentar para el año 2050, sobrepasando incluso las 10 millones de muerte al año, llevando a un escenario muy sombrío para la medicina a futuro (1) (2). La repercusión de la resistencia antimicrobiana (RAM) expone una marcada complicación a nivel multidisciplinario, sobre todo para aquellas terapéuticas profilácticas, como las aplicadas en el campo de la cirugía u oncología a forma de medida preventiva al desarrollo de infecciones bacterianas, lo cual sugiere un aumento en la incidencia de complicaciones y efectos nefastos sobre el paciente como sepsis e inclusive defunción del mismo a futuro (3) (4) (5) pese a haber sido expuesto ya por el mismo Alexander Fleming durante la era dorada del descubrimiento de antibióticos, en muchas ocasiones dicha problemática es pasada por algo por parte de los organismos competentes, bajo el argumento de la poca rentabilidad que puede tener este campo investigativo como fin lucrativo, imposibilitando la recuperación de la inversión por parte de las farmacéuticas, lo que resulta en una disminución marcada del desarrollo de nuevos antibióticos (3) (6) (7)

Evidentemente existe un marcado incremento de la RAM a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado, pese a lo controversial del tema por las diversas opiniones al respecto a la RAM como una de las 10 principales amenazas de salud

pública (5), misma que en la actualidad continua con el incremento de microorganismos resistentes, siendo un ejemplo de esto los reportes de aumento de incidencia por parte de agentes *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos el cual fue de 6.7 % en 2019 a cifras aproximadas al 50% para el año 2020, cifra que Lai y cols., en su estudio sugieren que se debe al abuso de antimicrobianos registrados durante la actual pandemia de COVID-19 por parte de la población en general, lo que incluye temáticas como la prescripción inadecuada por parte de los profesionales de salud (8).

Causas de resistencia antimicrobiana

Utilización inadecuada de los antibióticos

Las causas de RAM son de carácter multifactorial, no obstante, el uso inadecuado de los antibióticos en múltiples áreas como la medicina, agricultura, veterinaria, etc., es referida constantemente como una de las principales, su utilización excesiva ya sea en la terapéutica o profilaxis en muchas ocasiones de carácter empírico, puede llevar al desarrollo de complicaciones en los pacientes, como el desarrollo de síndrome del intestino irritable, prolongación de estancia hospitalaria, infecciones de carácter nosocomial y el desarrollo de agentes microbianos multidrogoresistentes (6) (9) (10).

Actualmente la infección por SARS-CoV-2 es considerado también un factor causal del incremento de la RAM vinculado a la utilización inadecuada de los antibióticos, esto debido a que la misma condición de la enfermedad COVID-19, sea en sus fases leve, moderada o grave favorece en múltiples ocasiones la coinfección con agentes bacterianos destacando *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, etc., llevando a la prescripción de esquemas empíricos, mismos que en casos de no ser eficaces favorecen al desarrollo RAM y a dominancia de la microbiota del huésped por parte del agente agresor (6) (8) (11) (12)

Automedicación

La causa más frecuente de desarrollo de RAM es la automedicación, la cual hace referencia a la utilización de un fármaco, en este caso un antibiótico de forma empírica

sin la prescripción del mismo por parte del profesional de salud, Mubasher y cols., en su estudio exponen que la tasa de prevalencia de automedicación es superior en zonas de bajos ingresos económicos, posiblemente por la dificultad en la disponibilidad de una mayor variedad de antimicrobianos, la imposibilidad por parte de la mayoría de la población para acudir a una consulta médica y los bajos niveles de educación, adicional a que muchos de estos medicamentos en estas zonas son de venta libre, lo cual puede favorecer al desarrollo de reacciones adversas e incluso a la aparición de RAM (6) (10)

Prescripción incorrecta de antibióticos

En relación con el uso inadecuado de antibióticos esta la prescripción inadecuada y muchas veces injustificada de los mismos, se estima que entre el 30 – 40% aproximadamente de los pacientes requirentes de una terapia con antimicrobianos se les insta el esquema inadecuado (6); la prescripción de esquemas inadecuados para la patología infecciosa puede favorecer al desarrollo de mecanismos de RAM en los agentes patógenos, esto sucede en la mayoría de los esquemas empíricos o en la automedicación, situaciones en las que por variables como el tiempo, dosis, la diversidad del microbioma patógeno o resistencia del agente no se logra el exterminio del microorganismo (6) (9) (12)

Extensión de la terapia antimicrobiana en sectores agrícola/veterinario

La utilización de antibióticos para el sector agrícola y veterinario también constituye una causa del desarrollo de mecanismos de RAM, sin embargo, la aplicación de los antibióticos en estos sectores es mayor a su utilidad en el campo médico; la peculiaridad del uso de antibióticos en el área veterinaria se aprecia más que nada en el sector encargado del criadero de animales para el consumo de productos cárnicos, con frecuencia se suelen utilizar antibióticos para aumentar el rendimiento del ganado, lo que puede llevar al desarrollo de mecanismos de resistencia, mismos que pueden transmitirse del microbioma animal al humano mediante la ingesta de los productos cárnicos derivados por parte de los pacientes (6) (13) (14)

Iwu y cols., sostienen a la RAM vinculada al uso de antibióticos en el sector agrícola como una crisis sanitaria de carácter universal debido a que muchas plantaciones se consideran reservorios de microbiomas resistentes, mismos que al momento de la ingesta favorecen al desarrollo de RAM, la exposición de este sector a los antibióticos está ligada al uso veterinario, debido a que aproximadamente el 90 % de los antibióticos utilizados en animales son excretados por los desechos fisiológicos de los mismos, los cuales pueden utilizarse como abono o contaminar directamente otros ambientes que estén en contacto con el hombre (6) (13) (15) (16) siendo el agua uno de los medios afectados con mayor frecuencia, convirtiéndose en el origen de microbiomas con marcada resistencia antibiótica (6) (14) (17) (18) (19)

Poca disponibilidad de antibióticos nuevos

Actualmente el número de farmacéuticas involucradas en el desarrollo de nuevos antibióticos está disminuyendo debido a la instauración de barreras regulatorias y económicas, alegando que la inversión en proyectos con dichos fines es de carácter imprudente y de poca rentabilidad al tratarse de fármacos curativos, lo que contribuye al incremento en la incidencia de RAM debido a que al no tener nuevas opciones terapéuticas el número de pacientes con infecciones bacterianas resistentes a antibióticos aumenta a la par que disminuyen las opciones de tratamiento (6) (10)

Mecanismos de resistencia antimicrobiana

La exposición a condiciones estresantes produce la activación de una serie de procesos dentro de las bacterias con el fin de promover su adaptación y supervivencia, dicha exposición en la naturaleza se da frecuentemente por la presencia de desechos químicos derivados de los antibióticos utilizados, lo que representa una desventaja para los agentes que forman parte del microbioma expuesto, estas respuestas adaptativas de los agentes microbianos culminan en el desarrollo de mecanismos de resistencia (14); la aparición de RAM inicia con modificaciones estables dentro del genoma bacteriano, en respuesta al estímulo agresor, estos cambios pueden incluir directamente mutaciones del material genético preexistente en la bacteria, lo cual disminuirá la afinidad de esta al agente agresor, procesos de transformación secundario a la recolección de ADN libre

con la información genética del medio ambiente, mecanismos de transducción, donde tiene lugar la transferencia de información genética de resistencia mediante bacteriófagos o conjugación donde la transferencia de dicha información genética se da por medio del pili bacteriano (6) (14).

Dentro de la resistencia antimicrobiana se distinguen dos vías principales, la vía intrínseca, misma que involucra a procesos evolutivos propios del agente microbiano donde tienen lugar mutaciones genéticas y la transmisión de estas a su siguiente generación de bacterias, lo que se conoce como transferencia vertical de genes, llevando a la acumulación de dichos errores genéticos dentro de los cromosomas de las bacterias por largos periodos de tiempo y confiriéndole a la especie bacteriana de ese microbioma un mecanismo de defensa innato ante el estímulo tóxico agresor (14); por otro lado en la resistencia adquirida tiene lugar la transmisión de información genética entre agentes bacterianos de distintas especies mediante los mecanismos de conjugación, transformación o transducción, lo cual se conoce como transferencia horizontal de genes (TGH), dicha información genética pueden ser proporcionada a su vez por elementos genéticos móviles procedentes de zonas fuera del cromosoma, incluyendo así a los transposones, integrones y plásmidos sugiriendo que su etiología no está necesariamente vinculada con la mutación. (6) (14) (20)

Resistencia natural y modificación del sitio de acción

Los agentes microbianos poseen mecanismos de defensa intrínsecos que se activan ante la presencia de toxinas agresoras, una serie de procesos internos tiene lugar con el fin de asegurar la supervivencia de la bacteria, tras experimentar modificaciones dentro del genoma bacteriano pueden ocurrir fenómenos como la alteración del receptor sobre el cual actúa el antibiótico, eliminándolo o sustituyéndolo por otro receptor, sugiriendo la falta o pérdida del sitio de acción, impidiendo la interacción con el antimicrobiano (14); en condiciones donde persiste el receptor los cambios experimentados en el genoma bacteriano pueden favorecer a la modificación del sitio de acción del antimicrobiano, produciendo cambios en la morfología o características de estas proteínas impidiendo la interacción del fármaco con el receptor, por lo que su efecto de toxicidad no va a alcanzar

la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente microbiano, confiriéndole al mismo resistencia a dicho antibiótico (6) (11) (14) (20)

Lisis enzimática y reducción de la permeabilidad

Las bacterias pueden codificar a nivel cromosómico enzimas destinadas a mediar su exposición al antibiótico administrado, dicha condición favorece a la degradación del fármaco mediada por estas enzimas, lo que evita que se alcance la CIM, otorgándole al agente microbiano otro mecanismo de RAM (14); cabe recalcar que existen antibióticos cuyo sitio de acción se encuentra en el interior de la bacteria, por lo que otro mecanismo defensivo es la disminución de la permeabilidad a nivel de a membrana celular, lo cual se da por la alteración a nivel de proteínas integrales de membrana denominadas porinas, el cierre o endocitosis de estas impide la entrada del antibiótico en la bacteria e imposibilita su acción (6) (14) (20)

Bombas de eflujo

La presencia de bombas de expulsión o eflujo en los agentes microbianos les confieren otro mecanismo de defensa contra los antibióticos, se activan en respuesta al ingreso de una molécula perteneciente al antibiótico, las cuales se encargan de transportar el material molecular desde el interior de la bacteria hacia el exterior evitando que se consiga la CIM e instaurando la resistencia de dicho agente microbiano al fármaco (12) (14) (20)

Formación de biopelículas

El biofilm bacteriano es uno de los mecanismos defensivos más exitosos de los agentes microbianos, constituido por una matriz extracelular autosecretada le confiere a las bacterias un medio seguro para replicarse, sobrevivir e incluso y transmitir información genética, por lo que la formación de biopelículas contribuye activamente en el desarrollo de la RAM (21), sin embargo, el microbioma solo ocupa entre el 2 al 15% de la biomasa constituyente del biofilm, por el contrario, el elemento más abundante de la biopelícula es la matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS), conformado principalmente por proteínas, polisacáridos, lípidos y ADN extracelular, lo cual provee de las condiciones

necesarias para la transferencia de plásmidos entre bacterias, promoviendo el desarrollo de resistencia adquirida (21) (22)

Quorum sensing

Los agentes microbianos que constituyen el biofilm poseen adicionalmente otro mecanismo defensivo, enfocado en negar la eficacia de los antibióticos, el Quorum Sensing (QS) se basa en la utilización de moléculas de señal que posterior a su activación y secreción desencadenan procesos coordinados con la comunidad bacteriana de la biopelícula, principalmente existen tres tipos de moléculas de señal utilizados por el microbioma en el QS la Acil homoserina lactona (AHL), la cual es utilizada con frecuencia por microorganismos gramnegativos, los oligopéptidos y autoinductores, mismos que guardan predilección por las bacterias grampositivas (21)

Patrones de resistencia en *Enterobacterales*

El incremento en la incidencia de microorganismos resistentes representa un fenómeno altamente estudiado en la última década, en respuesta a especulaciones sobre un posible futuro nefasto para el área médica, con infecciones intratables debido a la ineficacia de la terapéutica antibiótica (1) (4) (5) (6); pese a ser amplia la lista de agentes patógenos en la especie humana se presta especial atención a los microorganismos que integran el grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium* , *Staphylococcus aureus* , *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* , *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) por ser reportados frecuentemente como los agentes etiológicos de la mayoría de infecciones de tipo nosocomial, adicional a esto se ha identificado múltiples mecanismos de resistencia en estas especies bacterianas, sobre todo en los agentes gramnegativos, quienes poseen mecanismos de RAM a antibióticos como los carbapenémicos, dificultando la terapéutica de una infección bacteriana causada por ellos (3) (6) (7) (11) (20) (23)

Las enterobacterias del grupo ESKAPE representan un porcentaje bajo de los patógenos intestinales de la especie humana, no obstante, los genes de resistencia antibiótica (ARG) vinculados a ellas favorecen el desarrollo de mecanismos de resistencia como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o el desarrollo de carbapenemasas, lo cual les confiere resistencia a los antibióticos β -lactámicos, y adicional a esto también se

han reportado casos de resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclinas, principalmente en los agentes *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp*, siendo la especie más comúnmente aislada en la mayoría de casos la *Escherichia coli* (3) (6) (15) (18) (20) (22) (24) (25).

Kreidl y cols., en su estudio sobre resistencia antibiótica procedente de hemocultivos en entornos hospitalarios regionales y terciarios de Australia aislaron agentes microbianos en su gran mayoría gramnegativos, representando aproximadamente el 58.9% de los agentes microbianos (24), dentro de los cuales destacaron Enterobacterias como *Escherichia coli*, siendo este el agente reportado con mayor frecuencia, *Enterococcus Spp*, con predilección por las especies *E. faecium* y *E. faecalis*, mismas que constan de una marcada resistencia a vancomicina, *Enterobacter Spp*, con numerosos mecanismos de RAM como betalactamasas de espectro extendido, metalobetalactamasa o carbapenemasas y *Klebsiella Spp*, principalmente la especie *K. pneumoniae*, la cual tiende a presentar una marcada resistencia a los carbapenémicos (24) (25).

β-Lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Dentro de los vías de RAM presentes en las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, los cuales involucran procesos de lisis enzimática, reducción de la permeabilidad de membrana y bombas de eflujo, destacan los mecanismos de inactivación mediados por enzimas, sin embargo, los tres mecanismos interaccionan entre ellos para conferirle a los microorganismos resistencia a los agentes antibacterianos, principalmente a los β-lactámicos (7) (15) (26) (27); la presencia de enzimas β-lactamasas lleva a la hidrólisis del anillo de β-lactámicos, lo que consecuentemente provoca la inactivación de dicho fármaco, dichas enzimas se clasifican en 4 clases, siendo las clases A, C y D hidrolasas reactivas dependientes de serina y las B o metalo-β-lactamasas (MBL) dependientes del zinc (26).

Cabe mencionar que los mecanismos de permeabilidad de membrana y de bombas de eflujo se encuentran mediados por las mutaciones que tienen lugar en el genoma bacteriano de las *Enterobacteriaceae*, principalmente la sobreexpresión de bombas de expulsión, reportadas en cepas mutantes aisladas de *Escherichia coli*, las alteraciones genéticas en los procesos de postraducción generan alteraciones puntuales que

permiten a los agentes microbianos anular los efectos tóxicos de los antibióticos, disminuyendo la eficacia de ellos y favoreciendo el desarrollo de cepas bacterianas multidrogoresistentes (MDR) (27).

Las cepas BLEE abarcan también la producción enzimática de cefalosporinas en las que destacan las tipo CTX-M (β -lactamasa hidrolizante de cefotaxima), las cuales pertenecen a la clase A y son las de mayor prevalencia a nivel mundial en las *Enterobacteriaceae*, mismas que se caracterizan por su mayor afinidad hacia las cefalosporinas de espectro extendido, y las oxacilinasas o enzimas OXA hidrolizantes de cefalosporinas, a su vez también se incluyen las carbapenemasas y las MBL, y pese a existir diferencias entre las BLEE y las carbapenemasas, ambas se asocian a un mayor índice de mortalidad (26) (27) (28)

A propósito de la problemática ligada a la prevalencia de cepas BLEE de Enterobacterias, Ponce de Leon y cols., en su estudio sobre susceptibilidad de los agentes patógenos gramnegativos intraabdominales y del tracto urinario registraron el incremento de la prevalencia de las cepas de *Escherichia coli* BLEE en infecciones del tracto urinario (ITU) tras compararla entre el año 2009 con un aproximado del 0.1% y el 2014 con cifras del 2.2 %, dicho incremento también se registró en zonas como Alemania en la que los registros de prevalencia aumentaron de 1.2% hasta 4.8 % en el transcurso de 8 años y en Irlanda con cifras que superan el 12% lo que indica que los procesos infecciosos con este agente etiológico han incrementado con el paso del tiempo (29).

Carbapenemasas

El principal mecanismo o patrón de RAM en los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* lo ocupa el desarrollo de enzimas para mediar estos mecanismos de resistencia, la clase predominante en este grupo enzimático la constituyen las carbapenemasas del grupo A, integradas por enzimas carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), enzima de *Serratia marcescens* (SME), no metalo carbapenemasa-A (Nmc-A), carbapenemasa IMI y carbapenemasa tipo GES (26); la codificación enzimática puede estar comandada por cromosomas, sobre todo en las SME y Nmc-A, por plásmidos, destacando las KPC y GES o ambos como sucede en las IMI (26); adicionalmente se incluyen a las MBL, que en contrario con las BLEE son invulnerables

a los inhibidores de la β -lactamasa por lo que le proporcionan al microorganismo un mecanismo de resistencia efectivo ante la terapia antibiótica, en su mayoría son codificadas por elementos genéticos móviles, pertenecientes a la subclase B1 como la New Delhi MBL-1 (NDM-1), frecuentemente reportadas en enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, y proporcionan al microorganismo un elevado nivel de resistencia antibiótica, cuyo espectro cubre penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, Verona IMIpenemase (VIM) y *Pseudomonas* resistentes a imipenem (IMP), siendo las VIM o IMP las que menos variantes producen en las *Enterobacteriaceae* (19) (26).

La incidencia de infecciones causadas por la especie *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos a nivel mundial está en aumento considerable en especial las de tipo KPC y MBL, vinculadas a con frecuencia a las NDM, resultado de la codificación enzimática mediada por el gen *bla* NDM, misma que les proporciona resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, cuya transferencia puede darse de forma vertical u horizontal, lo cual sugiere la participación de elementos genéticos móviles como los elementos de conjunción integradora (ICE) principalmente los ICEKp1 e ICEKp2 o los genes plasmídicos *rpm* A y *rpm* A2, propios de cepas KPC con un fenotipo hiper mucoviscoso, sin embargo, cabe mencionar que Wysocka y cols., en su estudio no pudieron reportar la coexistencia del plásmido ICE (30); por otro lado, las MBL aportan principalmente con proporcionar las condiciones necesarias para que la propagación bacteriana y la transferencia genética sea posible, destacando que este tipo de microorganismos son formadores de biopelículas, condición que favorece el desarrollo de mecanismos de RAM (27) (30) (31).

Li y cols., en su estudio evaluaron la persistencia de plásmidos en múltiples filotipos bacterianos pertenecientes a *Aeromonas*, *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*, donde destacó la presencia de los plásmidos IncP-1 y se pudo determinar que dicha condición de persistencia es inversamente proporcional a los procesos de selección contra los mecanismos de transporte de plásmidos, sugiriendo así que la velocidad de eliminación de los mismos es considerablemente menor (32).

β-lactamasas AmpC

El mecanismo de resistencia de las enzimas β -lactamasas AmpC, pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* no es muy común, su producción puede ser reprimida (baja) o desreprimida, lo que quiere decir que es inducible tras la inclusión de cefoxitina, por lo que las bacterias con este patrón desarrollan resistencia tanto a aminopenicilinas como a cefalosporinas de primera generación, su codificación genética es mediada por cromosomas, mayoritariamente en las especies *Enterobacter* y *Citrobacter* y por plásmidos, donde predominan *Klebsiella* y especies de *Salmonella*, adicionalmente las mutaciones genéticas presentes en esta vía de resistencia incrementan la cobertura de resistencia de estas bacterias, proporcionándoles la posibilidad de cubrir cefalosporinas de espectro expandido (oxiimino-cefalosporinas cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), sin embargo, los agentes microbianos son vulnerables a la cefepima o cloxacilina y carecen de utilidad ante los carbapenémicos (26) (31).

En relación a la distribución de este tipo de enzimas, Lorme y cols., en su estudio VOYAG-R caracterizaron la presencia de enzimas AmpC. E adquirida en 574 viajeros provenientes de zonas tropicales, los cuales presentaron una tasa adquisitiva de dicha enzima en un porcentaje aproximado al 8.5 % (49 pacientes), y con predominio en sectores de América latina como Perú, presentando un porcentaje de 21.9%, lo que sugiere que la tasa de adquisición ante una estancia en dichos continentes podría aumentar hasta el 80% (31)

Detección de patrones de resistencia

La detección se basa generalmente en la ejecución de cultivos bacterianos y la identificación de genes de resistencia antibiótica (ARG) mediante la utilización de diversos mecanismos, como la identificación y monitoreo mediante reacción de cadena polimerasa (qPCR), bases de datos de sistemas automatizados de uso comercial como los sistemas VITEK, Phoenix, API o el uso de espectrometría de masa por desorción/ionización asistida con láser por matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF, por sus siglas en inglés), siendo preferible la elección de MALDI-TOF-MS por su precisión y rapidez al momento de presentar los resultados (13) (33) (34); Florio y cols., en su estudio centrado en la detección de resistencia antibiótica por medio

de MALDI-TOF proponen la utilización del método MBT-ASTRA el cual se centra en el cálculo y comparación del área bajo las curvas de los espectros bacterianos de agentes que han cursado con exposición de antibióticos o no, sugiriéndolo como una buena opción para la detección de patrones de resistencia (33).

Sze y cols., compararon a los sistemas Pheno, BCID (BioFire FilmArray Blood Culture Identification, por sus siglas en inglés) y BCID 2, mismos que presentaron tasas de identificación cercanas al 100 %, con aproximadamente 94.6% para microorganismos grampositivos y 98.3% para gramnegativos, a su vez los sistemas Pheno y direct Vitek mostraron una buena afinidad para la detección de los aislamientos microbianos de *Enterobacterales* no sensibles a ertapenem, no obstante, para el caso de Pheno dicha sensibilidad no fue la misma en otros carbapenémicos como es el caso de meropenem ya que los resultados para estas condiciones no resultaron concluyentes (34); la secuenciación del microbioma procedente de una muestra ambiental constituye otro medio útil para la detección de patrones de RAM, Kang y cols., en su estudio de denominación de la microbiota intestinal bajo presiones selectivas extremas aplicaron la metagenómica para aislar la presencia de ARG en microorganismos como la *Escherichia coli*, misma que consta de un vasto arsenal de ARG, sin embargo, los resultados del análisis efectuado no permitieron la justificación a la supervivencia de esta cepa pese al uso de meropenem (35).

CAPITULO III

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DE RESULTADOS MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 1 hospital público y 5 hospitales privados de Guayaquil. Se incluyeron pacientes con cultivos positivos para Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aislados durante enero 2019 a julio 2020 en los sitios de estudios. Se revisaron los antibiogramas y se recogió información correspondiente al cual se elaboró una base de datos en un archivo de Excel. Se terminaron los valores de frecuencia para las variables cualitativas del estudio. De ahí se calculó la significancia de las variables respecto a resistencia con respecto a la CIM de cada antimicrobiano estudiado.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de Prevalencia o de Corte Transversal (observacional, descriptivo)

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Base de datos de Excel

POBLACIÓN Y MUESTRA

REPRESENTACIÓN ESTADÍSTICA DE RESULTADOS

Se realizó un estudio de 213 antibiogramas de pacientes con cultivos positivos para Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aislados durante enero 2019 a julio 2020 en seis hospitales de Guayaquil.

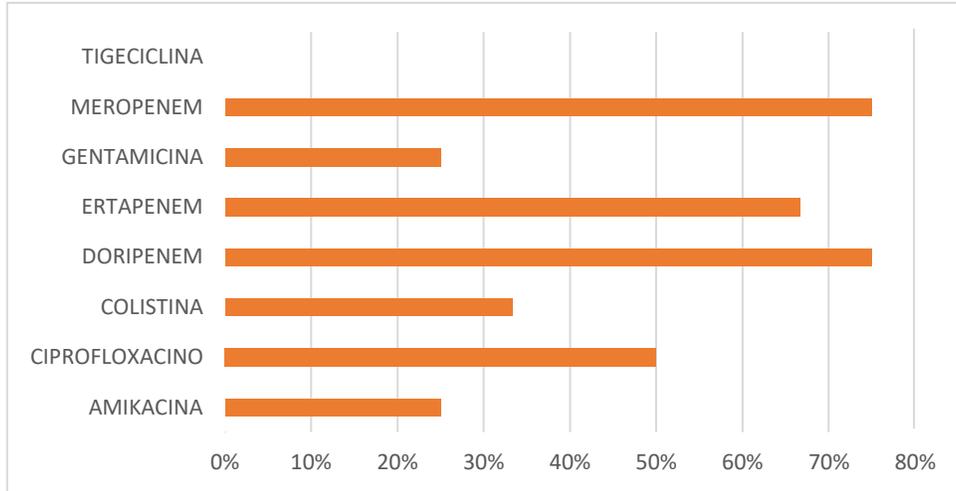


Grafico 1. Perfil de resistencia de *E. aerogenes*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

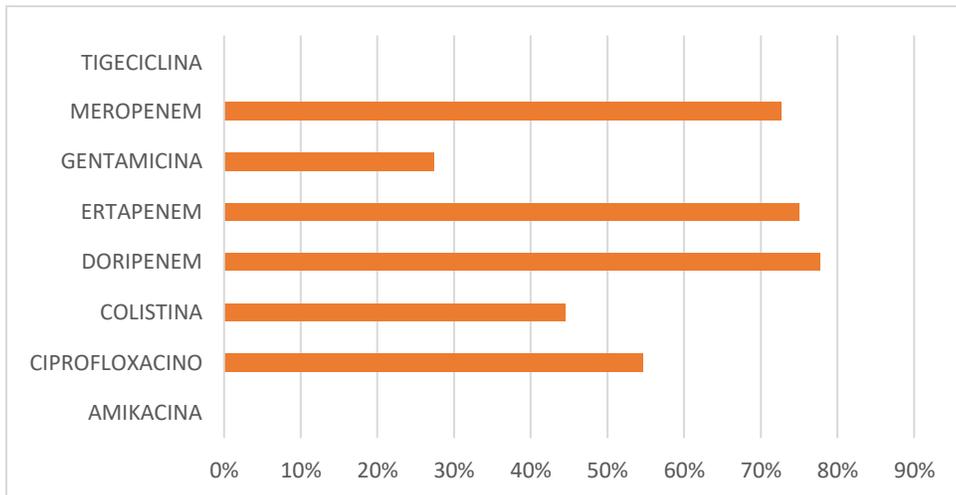


Grafico 2. Perfil de resistencia de *E.coaccae*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

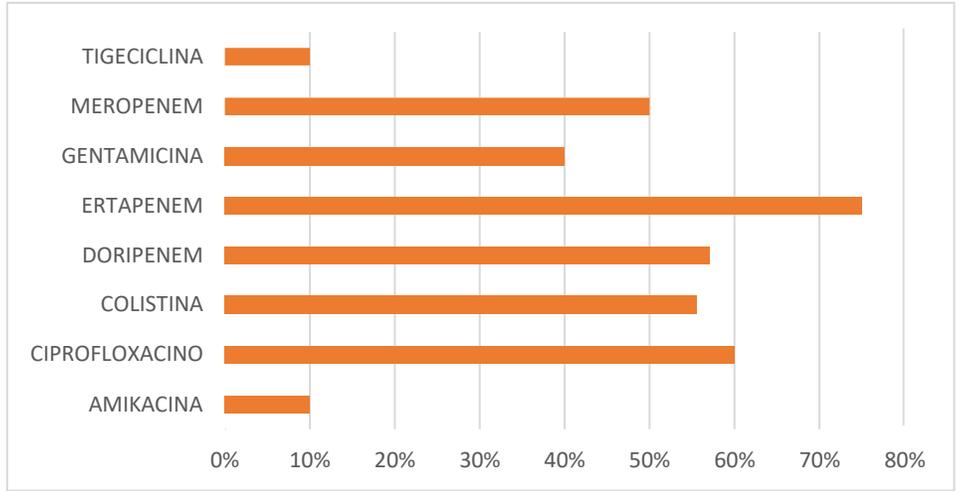


Gráfico 3. Perfil de resistencia de *E.coli*. Guayaquil-Ecuador
 Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

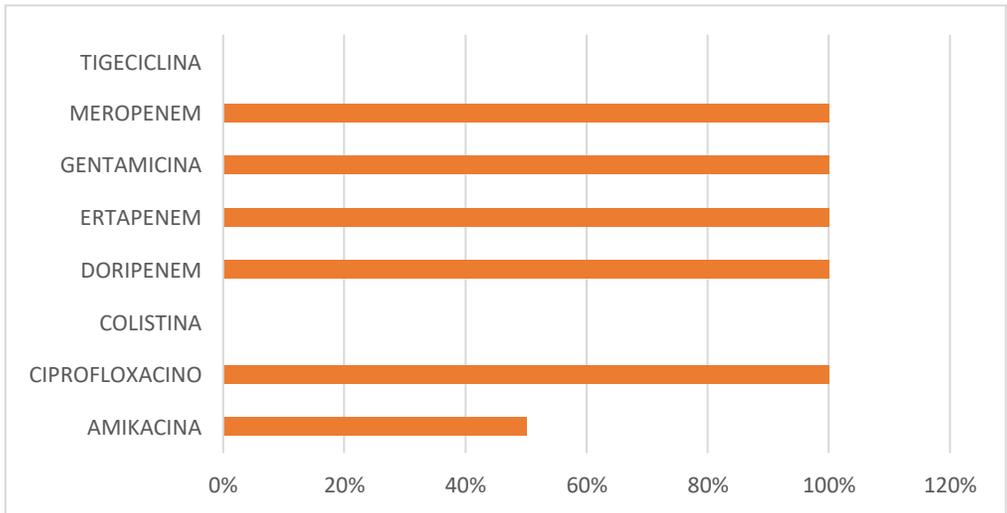


Gráfico 4. Perfil de resistencia de *P.aeruginosa*. Guayaquil-Ecuador
 Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

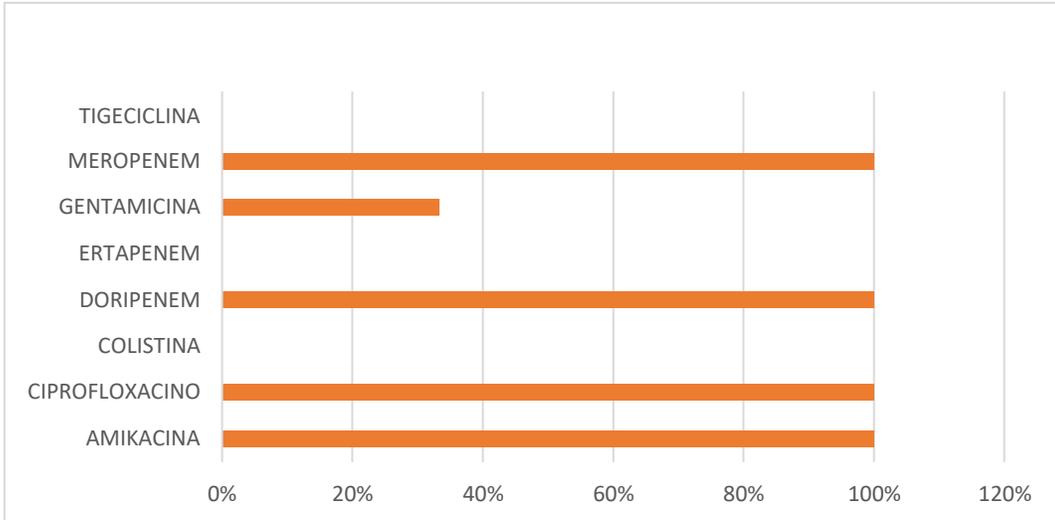


Gráfico 5. Perfil de resistencia de *K.oxytoca*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

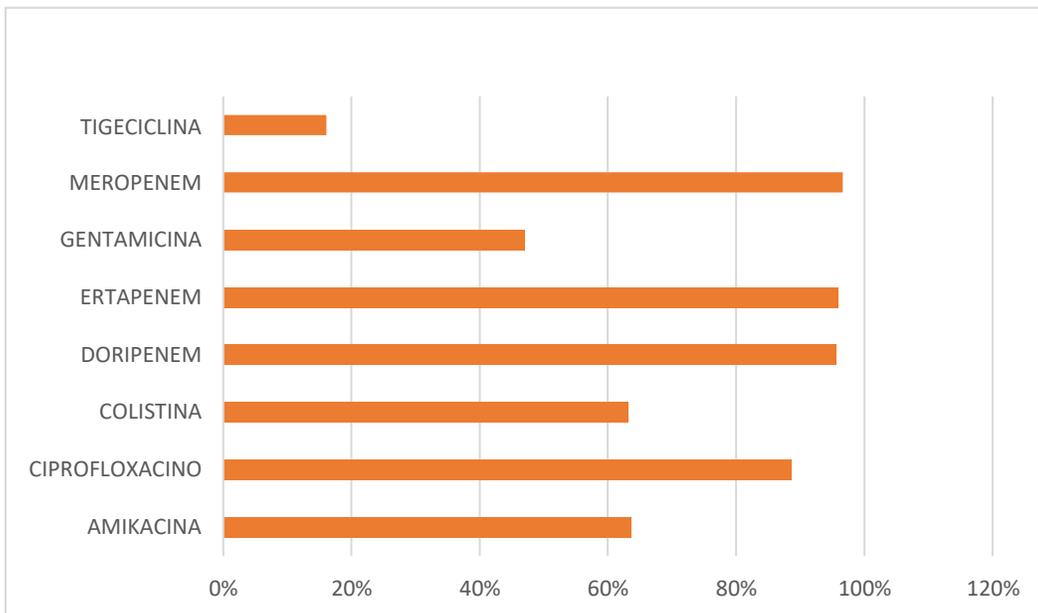


Gráfico 6. Perfil de resistencia de *K.pneumoniae*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

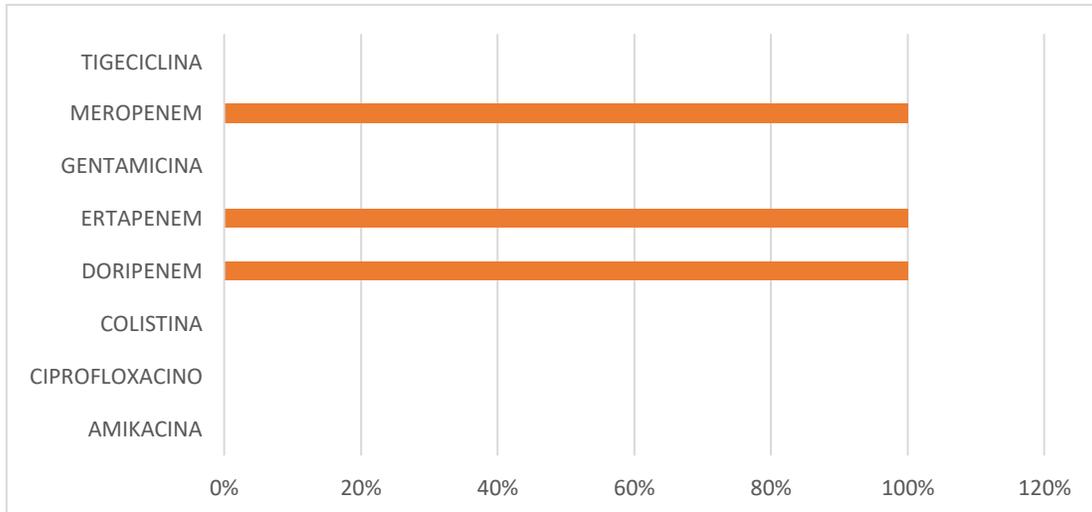


Gráfico 7. Perfil de resistencia de *S.marcescens*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

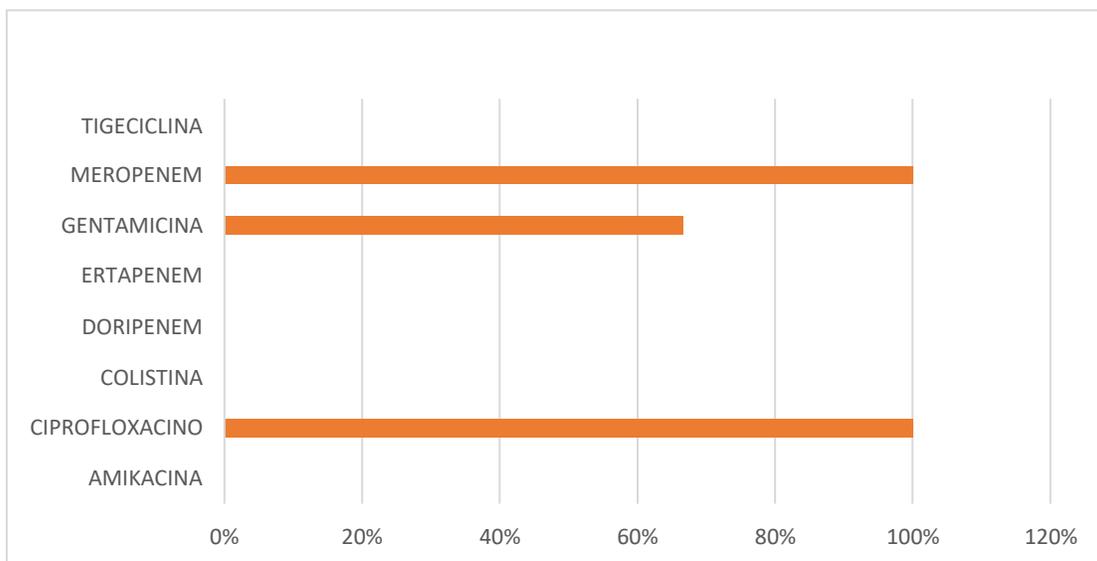


Gráfico 8. Perfil de resistencia de *A.baumannii*. Guayaquil-Ecuador

Fuente: base de datos. Autores: Arregui K., Moyano A.

Los estudios de antibiogramas se obtuvieron por diversos tipos de muestras para el estudio de los microorganismos y su resistencia a los antibióticos, de los cuales se incluyeron 141 muestras y se clasificaron en distintos grupos: hemocultivos, líquidos corporales (líquido pleural y abdominal), varios (hisopado rectal, orina, respiratoria y tejido) y se excluyeron 72 muestras las cuales no se tenía conocimiento el lugar de punción.

La frecuencia de microorganismos aislados en muestras de líquidos orgánicos en un total general de 7 muestras la cual en líquido abdominal representa un 14% para *escherichia coli* (14%) y el 86% representando a *k. pneumoniae* (86%) en líquido abdominal y pleural. Con respecto a los hemocultivos se obtiene un total de 29 muestras representando el 97% microorganismos aislados para *k. pneumoniae* y el 3% en *s. marcescens* y por último se estudia la frecuencia de microorganismos aislados en varios tipos de muestras previamente mencionadas en la cual predomina *K. pneumoniae* en un 82% y el menor porcentaje de predominio de microorganismo lo representa *enterobacter aerogenes* en un 2% de un total de 105 muestras que representa el 100%.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente análisis se observan los patrones de resistencia antimicrobiana en *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos, cuyo alcance pertenece a 6 hospitales en Guayaquil-Ecuador entre un periodo de Enero-2019 a Julio-2020. Se examinaron 213 muestras en total, de las cuales se registran en mayor cantidad aquellas que son equivalentes a hisopados rectales, cultivos de orina, muestras respiratorias y de tejidos. En comparación con aquellas muestras correspondientes a líquidos orgánicos y hemocultivos.

Respecto al origen y a los tipos de muestras, y a los principales microorganismos encontrados, los resultados del presente estudio difieren con los evidenciados por Morales et al (36).; quienes, en un análisis observacional, retrospectivo y descriptivo, evaluaron a 109 pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Ambato del IESS. Del estudio en mención, el hemocultivo resultó ser el tipo de muestra más evaluada con un 41,3%. Seguido, del cultivo de secreción bronquial o esputo con un 23,9%. De acuerdo con el estudio en cuestión, los microorganismos aislados más comunes resultaron ser *E. coli* y *K. pneumoniae*. Estas distinciones en los microorganismos y los tipos de muestras son comunes en análisis de carácter bacteriológico, y los resultados se ven afectados por el perfil patológico de los pacientes involucrados.

Por otra parte, los resultados de patrones de resistencia a *Enterobacterales* evidenciados en el presente estudio se relacionan con los mostrados por Haiyang Yu et al (37); quienes en un trabajo multicéntrico después de lograr aislar 357 muestras reportaron 152 fenotipos como enterobacterias productoras de carbapenemasas, siendo enterobacteriales como *E. cloacae* y *E. aerogenes* los más predominantes. Se analizó que los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los enterobacteriales aislados mostraron resistencia ante ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, y más del 70% a la ciprofloxacina, aztreonam y gentamicina. Esto hace énfasis al aumento de resistencia a enterobacteriales a diferentes antibióticos. A diferencia del estudio presentado por Haiyang Yu et al (37); se comprobó en nuestro análisis que los antimicrobianos con mayor frecuencia de resistencia corresponde a los carbapenémicos: como el meropenem, ertapenem y doripenem.

La resistencia a los carbapenémicos ha ido en aumento a medida que transcurre el tiempo, esto lo podemos evidenciar en una revisión mostrada por Mihret tilahun et al (38); en el cual indica que las causas de la resistencia se basan en la síntesis de enzimas carbapenemasas, betalactamasas de espectro extendido y las pérdidas de las porinas. En dónde, las enterobacterias pueden desarrollar resistencia a uno o más antibióticos que normalmente son efectivas contra ellas, como los carbapenémicos.

Cabe destacar que en este análisis retrospectivo no se considera ciertas particularidades como lo son los patrones de sensibilidad antimicrobiana de las muestras que pertenecen a los sujetos involucrados. No obstante, el tamaño muestral para el estudio es lo suficientemente significativo para validar los resultados. En fin, es posible evidenciar que la alta tasa de resistencia que reflejan las muestras tomadas se debe a los gérmenes gram negativos, en especial a los antimicrobianos carbapenémicos.

CAPÍTULO IV CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Los carbapenémicos muestran alta resistencia. Colistina y tigeciclina mostraron mejores tasas de sensibilidad.
- Los hemocultivos fueron las muestras más frecuentes, siendo el microorganismo predominante en un 97% al *k. pneumoniae*.
- Según un estudio del 2014-2018 de la red del sistema de vigilancia RAM en el país (39), se visualizó que predomina la resistencia por *Klebsiella pneumoniae* también confieren resistencia a los carbapenémicos, en el presente trabajo de tesis se determina iguales conclusiones en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

La resistencia a los antibióticos es la principal amenaza de la medicina actual existiendo factores de riesgo global que contribuyen el aumento de este en las poblaciones a nivel mundial tanto a nivel del ecosistema hospitalario y comunitario.

En la comunidad se debe implementar políticas sanitarias relacionadas con la higiene, mayor control las apariciones de nuevas epidemias y epidemias preexistentes y su erradicación, promoción de vacunaciones en la población, capacitación y control en el expendio libre de antibióticos en las farmacias o emplear la venta de estos fármacos solo bajo prescripción médica.

En el ámbito hospitalario, pacientes con estancia prolongada y el uso de procedimientos invasivos (sondas, respiradores, vías centrales, entre otras) empiezan a ser colonizados o infectados generando resistencias, se debe tener un mayor control en las medidas de asepsia y antisepsia en el área de cuidados del hospital. Así mismo se debería tener un seguimiento del uso de antimicrobianos junto con el antibiograma de cada paciente para ver la sensibilidad y resistencia para cada antibiótico y reajustar la dosis o rotación de esquema. Un importante diagnóstico clínico y microbiológico antes de instaurar la terapia antimicrobiana con ayuda de guías elaboradas en cada hospital basadas en los resultados del monitoreo de la resistencia bacteriana junto con la educación continua de los profesionales de la salud de cada área sobre el uso adecuado de antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markus Huemer 1 SMS1SDB1ASZ. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;: p. PMID: 33400359; PMCID: PMC7726816.
2. Ghosh D VBERVP. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye.. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64.
3. Laws M SARK. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews.* 2019; 43(5).
4. González Mendoza J MVCFdMG. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio.. *Acta medica Peruana.* 2019; 36(2).
5. Salud. OMDl. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. 2016; 30.
6. Iwu CD KLOA. The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: A concern for public health. *MicrobiologyOpen.* Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mbo3.1035>. 2022; 9(9).
7. Pública. INdleS. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador 2014-2018. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf. 2018; 10.
8. Lai C-C CSYKWCHPR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2021; 57(4).
9. Suárez CJ KJGAVM. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control.. 2006; 10(9).
10. Mubasher Rehman SAUAKTMSSZNea. An overview of self-medication: a major cause of antibiotic resistance and a threat to global public health. *J Pak Med Assoc.* 2020; 1(22).
11. F. B. Threats of antibiotic resistance: an obliged reappraisal. *Int Microbiol.* 2021; 24(4).
12. Chen B HJDHJP. Biocide-tolerance and antibiotic-resistance in community environments and risk of direct transfers to humans: Unintended consequences of community-wide surface disinfecting during COVID-19?. *Environmental Pollution.* 2021; 283.
13. Ben Y FCHMLLWMZC. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research.* 2019; 169(483-93).
14. Ben Maamar S HJHE. Implications of indoor microbial ecology and evolution on antibiotic resistance. *Expo Sci Environ Epidemiol.* 2020; 30(1).
15. Aslam B KMAMMSRMYNea. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook.. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11(771510).
16. Graham DW BGBMDJGFHAea. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann NY Acad Sci.* 2019; 1441(1).
17. Nappier SP LKIASJJK. Antibiotic Resistance in Recreational Waters: State of the Science. *IJERPH.* 2020; 17(21).
18. Sánchez-Baena AM CBLCVM. Structure of Bacterial Community with Resistance to Antibiotics in Aquatic Environments. A Systematic Review. *IJERPH.* 2021; 18(5).
19. Zhuang M AYCXLXCLWHea. Distribution of antibiotic resistance genes in the environment.. *Environmental Pollution.* 2021; 285(117402).
20. Lerminiaux NA CA. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments.

- Can J Microbiol. 2019; 65(1).
21. Luo Y YQZDYW. Mechanisms and Control Strategies of Antibiotic Resistance in Pathological Biofilms. *J Microbiol Biotechnol.* 2021; 31(1).
 22. Bowler P MCWR. Biofilm exacerbates antibiotic resistance: Is this a current oversight in antimicrobial stewardship? *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9(1).
 23. W. G. The 'thanato-resistome' - The funeral industry as a potential reservoir of antibiotic resistance: Early insights and perspectives.. *Science of The Total Environment.* 2020; 749(141120).
 24. Kreidl P KTFMHILFCOHD. Antibiotic resistance of blood cultures in regional and tertiary hospital settings of Tyrol, Austria (2006-2015): Impacts & trends. Gyarmati P, editor. *PLoS ONE.* 2019; 14(10).
 25. Di Franco S AAPMSPPVFCea. Blood Stream Infections from MDR Bacteria. *Life.* 2021; 11(6).
 26. De Angelis G DGPPBSMTM. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of β -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. *IJMS.* 2020; 21(14).
 27. Rosini R NSPMRR. Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Front Immunol.* 2020; 11(1048).
 28. Eltai NO ATAAHSAKYH. Antibiotic resistance and virulence patterns of pathogenic *Escherichia coli* strains associated with acute gastroenteritis among children in Qatar. *BMC Microbiol.* 2020; 20(1).
 29. Ponce-de-Leon A RNEMORCJDTJMGAea. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART).. Suthar AB, editor. *PLoS ONE.* 2018; 13(6).
 30. Wysocka M ZROMGJBMKB. Genetic Background and Antibiotic Resistance Profiles of *K. pneumoniae* NDM-1 Strains Isolated from UTI, ABU, and the GI Tract, from One Hospital in Poland, in Relation to Strains Nationally and Worldwide. *Genes.* 2021; 12(8).
 31. Lorme F MNREEFMCOREea. Acquisition of plasmid-mediated cephalosporinase producing Enterobacteriaceae after a travel to the tropics. Cloeckaert A, editor.. *PLoS ONE.* 2018; 13(12).
 32. Li L DAMJNJSSSB. Plasmids persist in a microbial community by providing fitness benefit to multiple phylotypes. *ISME J.* 2020; 14(5).
 33. Florio W BLRCTAGELA. Detection of Antibiotic-Resistance by MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Expanding Area. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10(572909).
 34. Sze DTT LCCTMMETB. Comparison of novel rapid diagnostic of blood culture identification and antimicrobial susceptibility testing by Accelerate Pheno system and BioFire FilmArray Blood Culture Identification and BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panels.. *BMC Microbiol.* 2021; 21(1).
 35. Kang JB SBMEBNATBA. Intestinal microbiota domination under extreme selective pressures characterized by metagenomic read cloud sequencing and assembly.. *BMC Bioinformatics.* 2019; 20(585).
 36. AL ME. PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL GENERAL AMBATO DEL IESS, ECUADOR. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica.* 2021; 40(1).
 37. al HYe. Multicenter Study of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales in Havana, Cuba,

2016–2021. Ágnes Pál-Sonnevend, Academic Editor and Marta Hernández-García, Academic Editor. 2022; 11(4).

38. al MTe. Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: A Review. 2021; 14(4363).
39. publica Mds. INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA. .



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Arregui Bustamante, Karla Pierina** con C.C: # **0924806219** y **Moyano Fuentes, Anthony Alfredo** con C.C: # **0952535490** autores del trabajo de titulación: **Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 01 de septiembre del 2022

Karla Arregui

f. _____

Nombre: Arregui Bustamante, Karla Pierina
C.C: 0924806219

Anthony Moyano

f. _____

Nombre: Moyano Fuentes, Anthony Alfredo
C.C: 0952535490



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Patrones de resistencia antimicrobiana en Enterobacteriales resistentes A Carbapenémicos en diferentes Hospitales de Guayaquil – Ecuador durante el periodo de enero del 2019 - julio 2020.		
AUTOR	Arregui Bustamante, Karla Pierina Moyano Fuentes, Anthony Alfredo		
TUTOR	Soria Segarra, Carmen Gabriela		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de septiembre de 2022	No. DE PÁGINAS:	27
ÁREAS TEMÁTICAS:	Carbapenémicos, Resistencia, Enterobacteriales.		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Carbapenémicos, Resistencia, Enterobacteriales.		
INTRODUCCION:	La resistencia antimicrobiana implica un gran problema a escala mundial, entre ellos están los Enterobacteriales que a medida que pasa el tiempo, los antibióticos pierden sensibilidad y efecto sobre estos patógenos. OBJETIVOS: Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos en seis Hospitales de Guayaquil, durante el periodo de estudio de enero 2019-julio 2020. MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en 3 hospitales públicos y 3 hospitales privados de Guayaquil. Se incluyeron pacientes con cultivos positivos para Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aislados durante enero 2019 a julio 2020 en los sitios de estudios. Se revisaron los antibiogramas y se recogió información correspondiente al cuales elaboró unabase de datos en un archivo de Excel y se procesó los datos en IMB SPSS. Se terminaron los valores de frecuencia para las variables cualitativas del estudio. De ahí se calculó la significancia de las variables respecto a la sensibilidad y resistencia con respecto a la CIM de cada antimicrobiano estudiado. RESULTADOS: En este análisis se determinó que la alta tasa de resistencia que reflejan las muestras tomadas se debe a los gérmenes gram negativos, en especial a los antimicrobianos carbapenémicos. CONCLUSIONES: En conclusión, los carbapenémicos muestran alta resistencia en la mayoría de las muestras. Entre los antibióticos estudiados la colistina y la tigeciclina mostraron mejores tasas de sensibilidad.		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono: +593983263449 +593983810184	E-mail: kpierinarregui@hotmail.com anthonymoyano25@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			