**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**

**FACULTAD DE INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y AMBIENTALES**

**CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

# PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS EN INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD E INFECCIONES COMUNITARIAS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN IBARRA

PLAN DE TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE INGENIERO EN INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA


**AUTOR:**

SARÁUZ ALVAREZ ERICK SEBASTIAN

**DIRECTOR:**

Blgo. PEDRO BARBA MSc.


**Ibarra – Ecuador**

**2022**

# UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

FACULTAD DE INGENIERÍA EN

CIENCIAS AGROPECUARIAS Y AMBIENTALES

ESCUELA DE INGENIERIA EN

BIOTECNOLOGÍA

## "PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS EN INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD E INFECCIONES COMUNITARIAS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN IBARRA"

Trabajo de grado revisado por el Comité Asesor, por lo cual se autoriza su presentación como requisito parcial para obtener Titulo de:

**INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA**

APROBADO:

Blgo. Pedro Barba MSc. _____

**DIRECTOR** FIRMA

Ing. Andrea Chiliquinga MSc. _____

**MIEMBRO TRIBUNAL** FIRMA

Dra. Nubia Grijalva PhD _____

**MIEMBRO TRIBUNAL** FIRMA

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**

**BIBLIOTECA UNIVERSITARIA**

# AUTORIZACIÓN DE USO Y PUBLICACIÓN

# A FAVOR DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

## 1. IDENTIFICACIÓN DE LA OBRA

En cumplimiento del Art. 144 de la Ley de Educación Superior, hago la entrega del presente trabajo a la Universidad Técnica del Norte para que sea publicado en el Repositorio Digital Institucional, para lo cual pongo a disposición la siguiente información:

| **DATOS DE CONTACTO** | | | |
|---|---|---|---|
| **CÉDULA DE IDENTIDAD:** | 1004331920 | | |
| **APELLIDOS Y NOMBRES:** | SARAUZ ALVAREZ ERICK SEBASTIAN | | |
| **DIRECCIÓN:** | MANTA 17-45 Y PINZON | | |
| **EMAIL:** | essarauza@utn.edu.ec | | |
| **TELÉFONO FIJO:** | 062601081 | **TELÉFONO MÓVIL:** | 0984907521 |

| **DATOS DE LA OBRA** | |
|---|---|
| **TÍTULO:** | **Perfil de susceptibilidad a antimicrobianos en infecciones asociadas al cuidado de la salud e infecciones comunitarias en un hospital de segundo nivel en Ibarra** |
| **AUTOR (ES):** | Saráuz Erick |
| **FECHA: DD/MM/AAAA** | 13/09/2022 |

| SOLO PARA TRABAJOS DE GRADO | |
|---|---|
| **PROGRAMA:** | [x] **PREGRADO** [ ] **POSGRADO** |
| **TITULO POR EL QUE OPTA:** | Ingeniera en Biotecnología |
| **ASESOR /DIRECTOR:** | **Blgo. Pedro Barba MSc.** |

**CONSTANCIAS**

El autor manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y se la desarrollo, sin los derechos de autores terceros, por lo tanto, la obra es original y es el titular de los derechos patrimoniales, por lo que asume la responsabilidad sobre el contenido de la misma y saldrá en defensa de la Universidad en caso de reclamación por parte de terceros.

Ibarra, a los 13 días del mes de septiembre del 2022

EL AUTOR



Erick Sebastian Saráuz Álvarez

C.I.: 100433192-0

ACEPTACIÓN

## PRESENTACIÓN

Yo, Erick Sebastián Saráuz Álvarez como autor(a) de la Tesis Titulada **"Perfil de susceptibilidad a antimicrobianos en infecciones asociadas al cuidado de la salud e infecciones comunitarias en un hospital de segundo nivel en Ibarra",** me hago responsable de los resultados, discusión, conclusiones y demás parte de la investigación; y pongo este documento como fuente de apoyo para consultas dirigidas a todos los estudiantes.

**AGRADECIMIENTO**

En el momento de haber concluido este trabajo, es de mi agrado extender un ferviente agradecimiento a aquellas personas que fueron apoyo, compañía y fuerza durante esta extensa etapa. Deseo realizar una mención especial para mis padres, quienes confiaron día a día en mis sueños y caprichos, y apoyaron mis planes e ideas. A mi pareja, por el apoyo incondicional, por la compañía en las largas noches de trabajo y por la comprensión en los momentos más difíciles. A mis amigos y amigas, quienes brindaron su ayuda de diferentes maneras, su acompañamiento y su continuo interés.

Deseo agradecer, además, a mi tutor, quién me dio la oportunidad para empezar con este proyecto, su confianza en mi trabajo y capacidad, fue la fuerza para perseverar en este arduo camino. De igual manera, agradecer a mis maestros, quienes inculcaron en mí el gusto por la investigación y los conocimientos para llevarla a cabo. Al personal del laboratorio clínico del hospital, quienes me recibieron con los brazos abiertos, fueron fuente de conocimiento, guía y dieron todas las facilidades para el desarrollo de esta investigación. Finalmente, agradecer a la Universidad que observó mi avance estudiantil, la que me acogió durante largos meses de incontables tareas y festejos. A todos infinitas gracias por prepararme en este camino hacia una vida profesional.

# Índice de contenido

AGRADECIMIENTO ..... 7

ÍNDICE DE FIGURAS ..... 12

ÍNDICE DE TABLAS ..... 14

1 INTRODUCCIÓN ..... 19

1.1 Antecedentes ..... 19

1.2 Planteamiento del problema ..... 22

1.3 Justificación ..... 24

1.4 Pregunta directriz ..... 27

1.5 Objetivos ..... 27

1.5.1 Objetivo general. ..... 27

1.5.2 Objetivos específicos ..... 27

2 MARCO TEÓRICO ..... 28

2.1 Las bacterias ..... 28

2.1.1 Bacterias causantes de infecciones ..... 29

2.2 Enfermedades Infecciosas ..... 30

2.2.1 Clasificación de las infecciones bacterianas ..... 30

2.3 Antibióticos ..... 31

2.3.1 Clasificación de los antibióticos ..... 32

2.4 Resistencia bacteriana a antibióticos ..... 34

2.4.1 Mecanismos de resistencia ..... 35

2.4.2 Manejo y control de bacterias resistentes ..... 36

2.4.3 Pruebas diagnósticas para la detección del perfil de susceptibilidad de aislados bacterianos ..... 38

3 METODOLOGÍA ..... 40

3.1 Descripción de la selección y clasificación de muestras ..... 40

3.2 Pruebas fenotípicas de susceptibilidad a antimicrobianos ..... 40
3.2.1 Preparación de medio de cultivo ..... 41
3.2.2 Preparación de inóculo ..... 41
3.2.3 Elaboración del antibiograma ..... 42
3.3 Identificación fenotípica del mecanismo de resistencia ..... 43
3.3.1 Prueba de sinergia de doble disco para detección de la producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli. ..... 44
3.3.2 Prueba para confirmación de BLEE en Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli. ..... 44
3.3.3 Método de inactivación de carbapenémicos modificado para la detección de la producción de carbepenemasas en Enterobacteraceae y P. aeruginosa. ..... 44
3.3.4 Prueba para detección de betalactamasas de tipo AmpC. (serin-betalactamasas) ..... 45
3.3.5 Prueba para detección de Staphylococcus productora de betalactamasa. 45
3.3.6 Prueba para detección de resistencia a meticilina (oxacilina) en Staphylococcus spp. ..... 45
3.3.7 Prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina en Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae y Streptococcus spp. Grupo β-hemolítico. ..... 46
3.4 Conservación de aislados bacterianos ..... 46
3.5 Procesamiento de datos ..... 46
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN ..... 48
4.1 Lugar de estudio ..... 48
4.2 Análisis de muestras y aislamiento de bacterias ..... 48
4.2.1 Tipos de muestra de acuerdo a las áreas del Hospital ..... 49
4.2.2 Prevalencia de géneros bacterianos por muestra ..... 50
4.2.3 Prevalencia de géneros bacterianos por área ..... 51

4.2.4 Prevalencia de géneros bacterianos por grupo etario ..... 53
4.3 Identificación de perfiles de susceptibilidad en los aislados obtenidos ..... 55
4.3.1 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Escherichia coli ..... 55
4.3.2 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Klebsiella ..... 61
4.3.3 Perfil de susceptibilidad para aislados de Proteus ..... 67
4.3.4 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Enterobacter ..... 68
4.3.5 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Pseudomona aeruginosa ..... 71
4.3.6 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Staphylococcus ..... 73
4.4 Perfil de resistencia de los aislados en muestras biológicas más importantes . 77
4.5 Aislamientos en UCI y UCI respiratorio ..... 84
4.5.1 Frecuencias de microorganismos en UCI ..... 84
4.5.2 Perfil de resistencia de E. coli ..... 84
4.5.3 Perfil de resistencia de K. pneumoniae ..... 86
4.6 Frecuencia de microorganismos en UCI respiratorio ..... 87
4.6.1 Perfil de resistencia de E. coli ..... 88
4.6.2 Perfil de resistencia de K. oxytoca ..... 89
4.6.3 Perfil de resistencia de P. aeruginosa ..... 90
4.6.4 Perfil de resistencia de E. aerogenes ..... 91
4.7 Mecanismos de resistencia ..... 92
4.7.1 Prevalencia de BLEE en E. coli ..... 92
4.7.2 Prevalencia de BLEE en Klebsiella ..... 93
4.7.3 Prevalencia de BLEE en Enterobacter spp ..... 93
4.7.4 Prevalencia de AmpC ..... 94
4.7.5 Prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas (serin-betalactamasas) ..... 95
4.7.6 Prevalencia de meta-lobetalactamasas (MBL) ..... 95

4.7.7 Prevalencia de Staphylococcus resistente a meticilina (MRS)..... 96

4.7.8 Prevalencia de resistencia inducible a clindamicina (ICR) en Staphylococcus..... 97

4.8 Frecuencia de infecciones intrahospitalarias ..... 97

5 Conclusiones y recomendaciones..... 101

5.1 Conclusiones..... 101

5.2 Recomendaciones ..... 102

6 Referencias..... 103

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1** Diferencias en la membrana externa de bacterias ..... 29

**Figura 2** Siembra a manera de césped en cajas Petri con medio Mueller-Hinton, para antibiogramas ..... 42

**Figura 3** Prevalencia de géneros bacterianos aislados en el Hospital San Vicente de Paúl ..... 48

**Figura 4** Prevalencia de aislados en las áreas hospitalarias HSVP ..... 49

**Figura 5** Prevalencia de muestras por categorías en diferentes áreas del hospital HSVP ..... 50

**Figura 6** Prevalencia de géneros bacterianos aislados por cada categoría de muestras 51

**Figura 7** Prevalencia de géneros bacterianos aislados en áreas externas del hospital HSVP ..... 52

**Figura 8** Porcentaje de géneros bacterianos aislados en las áreas internas del hospital 53

**Figura 9** Prevalencia de géneros bacterianos aislados por categoría de edad ..... 55

**Figura 10** Perfil de sensibilidad de cada aislado de Escherichia coli a los principales antibióticos ..... 59

**Figura 11** Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en E. coli …60

**Figura 12** Prevalencia de los aislados multirresistentes en las áreas ..... 61

**Figura 13** Perfil de sensibilidad de los aislados K. pneumoniae a los principales antibióticos ..... 63

**Figura 14** Perfil de sensibilidad de los aislados K. oxytoca a los principales antibióticos ..... 65

**Figura 15** Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en Klebsiella pneumoniae (A) y Klebsiella oxytoca (B) ..... 66

**Figura 16** Prevalencia de aislados de Klebsiella multirresistente en cada área hospitalaria ..... 66

**Figura 17** Perfil de sensibilidad de los aislados P. mirabilis a los principales antibióticos ..... 68

**Figura 18** Perfil de sensibilidad de los aislados E: aerógenes a los principales antibióticos ..... 69

**Figura 19** Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en E. aerogenes. ..... 70

**Figura 20** Prevalencia de aislados de E. aerógenes multirresistente en cada área hospitalaria ..... 71

**Figura 21** Perfil de sensibilidad de los aislados de P. aeruginosa a los principales antibióticos ..... 72

**Figura 22** Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en P. aeruginosa ..... 73

**Figura 23** Prevalencia de aislados multirresistentes de P. aeruginosa en las áreas hospitalarias ..... 73

**Figura 24** Perfil de sensibilidad de los aislados de S. aureus a los principales antibióticos ..... 75

**Figura 25** Perfil de sensibilidad de los aislados de Staphylococcus spp. (coagulasa negativa) a los principales antibióticos ..... 75

**Figura 26** perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en Staphylococcus aureus y Staphylococcus spp ..... 76

**Figura 27** Mapa de calor del porcentaje de aislados resistentes, separados por el tipo de muestra del que provienen y el área. ..... 83

**Figura 28** Frecuencia de microorganismos en el área de UCI ..... 84

**Figura 29** Frecuencia de microorganismos en el área de UCI respiratorio ..... 88

**Figura 30** Relación entre infecciones intrahospitalarias y comunitarias ..... 98

**Figura 31** Frecuencia de especies aisladas de muestras de pacientes con infecciones intrahospitalarias ..... 99

**Figura 32** Porcentaje de géneros bacterianos provenientes de infecciones intrahospitalarias en cada área hospitalaria ..... 99

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1** Vías de ingreso para bacterias patógenas. ..... 29

**Tabla 2** Clasificación de los antibióticos según su familia..... 33

**Tabla 3** Antibióticos utilizados para cada grupo bacteriano analizado ..... 43

**Tabla 4** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de E. coli..... 55

**Tabla 5** Perfiles de resistencia a familias de antibióticos de interés clínico..... 60

**Tabla 6** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislado K. pneumoniae..... 62

**Tabla 7** Perfil de susceptibilidad de K. oxytoca ..... 63

**Tabla 8** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de P. mirabilis..... 67

**Tabla 9** Perfil de susceptibilidad a antibióticos en los aislados de Enterobacter aerógenes ..... 68

**Tabla 10** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de P. aeruginosa ..... 71

**Tabla 11** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de Staphylococcus ..... 74

**Tabla 12** Prevalencia de aislados de Staphylococcus en cada área hospitalaria..... 76

**Tabla 13** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI..... 85

**Tabla 14** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de K. pneumoniae presente en UCI. 86

**Tabla 15** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI respiratorio ..... 88

**Tabla 16** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI respiratorio ..... 89

**Tabla 17** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de P. aeruginosa presente en UCI respiratorio..... 90

**Tabla 18** Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. aerogenes presente en UCI respiratorio..... 91

**Tabla 19** Prevalencia de cepas de E. coli productoras de BLEE en cada área hospitalaria ..... 93

**Tabla 20** Prevalencia de cepas de Klebsiella productoras de BLEE en cada área hospitalaria ..... 93

**Tabla 21** Prevalencia de cepas de Enterobacter productoras de BLEE en cada área hospitalaria ..... 94

**Tabla 22** Prevalencia de cepas de productoras de betalactamasas tipo AmpC en cada área hospitalaria ..... 94

**Tabla 23** Prevalencia de cepas productoras de KPC en cada área hospitalaria ..... 95

**Tabla 24** Prevalencia de cepas productoras de MBL en cada área hospitalaria ..... 96

**Tabla 25** Prevalencia de cepas de Staphylococcus meticilino resistentes cada área hospitalaria ..... 97

**Tabla 26** Frecuencia de cepas de Staphylococcus con resistencia tipo ICR en cada área hospitalaria ..... 97

**Tabla 27** Clasificación de los tipos de muestras según las categorías ..... 127

**Tabla 28** Clasificación de las áreas hospitalarias según la categoría ..... 127

**Tabla 29** Clasificación de los rangos de edad según la categoría ..... 128

**Tabla 30** Distribución de especies causantes de infecciones intrahospitalarias por paciente y por área ..... 129

**Tabla 31** Distribución de géneros por tipo de muestra y área hospitalaria ..... 131

## Índice de anexos

**Anexo 1** Clasificación de categorías de Tabla 27 categoría y tipo de muestra, Tabla 28 categoría y tipo de área y Tabla 29 categoría y rango de edad..... 127

**Anexo 2** Distribución de especies causantes de infecciones intrahospitalarias por paciente y por área ..... 129

**Anexo 3** Distribución de géneros por tipo de muestra y área hospitalaria..... 131

**Anexo 4** Identificación microscópica (A), aislamiento por medios selectivos (B) y medio de cultivo para realización de antibiogramas (C). ..... 134

**Anexo 5** Antibiogramas obtenidos Klebsiella oxytoca (A), antibiograma obtenido Staphylococcys aureus (B), antibiograma de P. aureginosa productora de AmpC (C), antibiograma de E. coli productora de AmpC (D), antibiograma de método de inactivación de carbapenemes (E). ..... 135

## RESUMEN

Las enfermedades infecciosas son una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. A pesar, de que el uso de antibióticos a partir de la segunda guerra mundial, logró reducir la incidencia de estas enfermedades, no transcurrió mucho tiempo hasta que se observó una disminución en la efectividad de estos medicamentos, es así como se descubre la capacidad bacteriana de desarrollar resistencia a los antibióticos, situando nuevamente a estas infecciones entre las primeras causas de muerte a nivel mundial. La principal estrategia para frenar el aumento de la resistencia a antibióticos es la reducción del consumo innecesario de estos medicamentos en áreas de salud, ganadería y ambiente. De manera similar, es importante un continuo control epidemiológico sobre el desarrollo de mecanismos de resistencia en estos microorganismos patógenos, con el fin de evitar brotes epidémicos con infecciones de tratamiento complicado. La presente investigación plantea un estudio transversal para analizar la prevalencia de microorganismos resistentes a antibióticos en un hospital de segundo nivel en la ciudad de Ibarra, para lo cual, se prepararon antibiogramas con el fin de obtener los puntos de corte para la susceptibilidad de cada antibiótico. Se obtuvieron un total de 330 aislados, entre los que el 53.64% pertenecían a *E. coli,* el 18.18% a *Klebsiella* y 9.09% a *S. aureus.* Se obtuvieron un total de 96 aislados multirresistentes entre todas las especies identificadas, de los que 70 aislados presentaron perfiles de resistencia a cefalosporinas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos. Dentro de las cepas Gram negativas, el mecanismo tipo BLEE presentó mayor prevalencia entre los 330 aislados, 19.4% resultaron positivos para este mecanismo, seguido por el mecanismo tipo AmpC (3.93%), ambos observándose en los géneros *Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. De las cepas aisladas Gram positivas, se observó que el 50% correspondieron a *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes. Se determinó que el 9% de los pacientes adquirieron una infección intrahospitalaria, producidas principalmente por los géneros *Klebsiella* (11 aislados) y *Pseudomonas* (11 aislados). Los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos tuvieron el mayor porcentaje de contagios (51.85%), no obstante, se observaron casos en áreas de cirugía (9.26%), medicina interna (7.41%) y traumatología (3.70%).



**Palabras** Multirresistentes, intrahospitalario, comunitario, enfermedades, infecciones, mecanismos de resistencia.

## ABSTRACT

The infectious diseases are one of the leading causes of death worldwide. Despite the fact that the use of antibiotics after the Second World War managed to reduce the incidence of these diseases, it was not long before the effectiveness of these drugs decreased and the ability of bacteria to develop resistance to antibiotics was discovered, making these infections once again one of the leading causes of death worldwide. The main strategy to curb the rise of antibiotic resistance is to reduce the unnecessary use of antibiotics in health, livestock and environmental areas. Similarly, continuous epidemiological monitoring of the development of resistance mechanisms in these pathogenic microorganisms is important to avoid epidemic outbreaks with infections that are difficult to treat. The present investigation proposes a cross-sectional study to analyse the prevalence of antibiotic resistant microorganisms in a second level hospital in the city of Ibarra, for which antibiograms were prepared in order to obtain the cut-off points for the susceptibility of each antibiotic. A total of 330 isolates were obtained, among which 53.64% belonged to E. coli, 18.18% to Klebsiella and 9.09% to S. aureus. A total of 96 multidrug resistant isolates were obtained among all identified species, of which 70 isolates showed resistance profiles to cephalosporins, fluoroquinolones, tetracyclines and aminoglycosides. Among the Gram-negative strains, the BLEE type mechanism was most prevalent among the 330 isolates, 19.4% were positive for this mechanism, followed by the AmpC type mechanism (3.93%), both of which were observed in the genera Escherichia, Klebsiella and Enterobacter. Of the Gram-positive isolates, 50% were found to be methicillin resistant Staphylococcus aureus. 9% of the patients were found to have acquired a nosocomial infection, mainly caused by Klebsiella (11 isolates) and Pseudomonas (11 isolates). Patients admitted to intensive care units had the highest percentage of infections (51.85%), however, cases were observed in surgery (9.26%), internal medicine (7.41%) and traumatology (3.70%).



Keywords: Multiresistant, intrahospitalary, community, diseases, infections, resistance mechanisms.

# CAPÍTULO 1

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Antecedentes

Las enfermedades infecciosas son afecciones con capacidad de difundirse entre organismos vivos (Pickens y Wunderink, 2019). Son atribuidas principalmente a la colonización de microorganismos dentro de un huésped (Maradona, 2010), y corresponden a un grupo importante de trastornos, con graves consecuencias y sencillo contagio (Carrillo, 2012). Previo al descubrimiento y desarrollo de los antibióticos, las infecciones bacterianas comprendían entre el 70 y 85% de muertes alrededor del mundo (Oteo Iglesias, 2019). Se pueden clasificar entre infecciones asociadas al cuidado de la salud (IAAS) e infecciones comunitarias.

Las IAAS son infecciones localizadas o sistemáticas provocadas por agentes patológicos tales como bacterias, virus, parásitos o sus toxinas (Jenkins, 2017). Las características más significativas son que los síntomas se presentan posterior al ingreso del paciente al centro de salud, aumentando la mortalidad y morbilidad y provoca estancias más largas debido a la inefectividad del tratamiento (Friedman et al., 2007). Por su parte, las infecciones comunitarias pueden presentar una variedad de cuadros clínicos, al ser un grupo bastante heterogéneo (Cabrera et al., 2007). Entre los puntos más destacados de este tipo de infección se encuentra una baja mortalidad, presentación espontánea en personas previamente sanas, manifestaciones diversas dependiendo del foco infeccioso, y tratamiento realizado de forma empírica (González y Prieto, 2008). El control de estas enfermedades infecciosas se da mediante la prescripción y posterior ingesta de fármacos, como antibióticos, de forma rutinaria (Knox y Wiemiller, 2017).

Durante la primera mitad del siglo XX, los tratamientos de infecciones bacterianas mediante el uso de antibióticos había mejorado el resultado clínico, llegando a reducir las tasas de morbilidad y mortalidad (Rehman et al., 2020). No obstante, el uso indiscriminado o desmedido de ciertos antibióticos como la penicilina, favoreció el desarrollo de bacterias con la capacidad de resistir la acción de este antibiótico. Se sugiere que la causa principal de la aparición de estas cepas fue el uso del antibiótico de la población bajo la idea de “la cura milagrosa” (“the miracle drug”), agregándola en varios

productos como cremas, ungüentos, entre otros (Belloso, 2009). Debido a la continua aparición de bacterias resistentes, se inicia una larga carrera para identificar compuestos que inhiban el desarrollo de bacterias.

A partir de las primeras observaciones de cepas resistentes, las farmacéuticas empezaron a investigar los mecanismos que generan esta resistencia con el fin de buscar nuevas sustancias inhibidoras de bacterias (de Sousa Oliveira et al., 2016). Durante los años 60 se inició la producción de meticilina para contrarrestar a *S. aureus* resistente a penicilina, tras varias investigaciones y durante dos años de masiva producción se encontraron cepas meticilino resistentes (Belloso, 2009). Este patrón se observó a través de las décadas posteriores en todos los antibióticos ofertados por las farmacéuticas, generando una problemática de interés mundial. Se definió a la resistencia a antibióticos como la capacidad de los microorganismos de resistir a un agente antimicrobiano al que eran sensibles inicialmente, siendo un fenómeno natural y evolutivo en estas especies (Hsieh y Amin, 2016).

Se descubrió que existen varios mecanismos de resistencia presentes en bacterias, causantes de la disminución de la efectividad de los antibióticos. (Berde Parulekar y Berde, 2020). La resistencia puede funcionar por un gen que codifica para una enzima que modifique el antibiótico evitando que este se una al sitio de acción dentro de la célula (Patel y Saiman, 2010). Estos mecanismos existían previo al uso de antibióticos, por lo que es correcto afirmar que existe una diseminación de la resistencia al ambiente hospitalario (Patiño, 2003). No obstante, se ha demostrado una diferencia en relación al porcentaje de resistencia a cada antibiótico en IAAS y comunitarias (Ministerio de Salud Pública MSP, 2018).

En la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a las infecciones por bacterias resistentes como la tercera causa de muerte a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020a). El uso indiscriminado de antibióticos, la dosificación incorrecta de fármacos y estancias prolongadas en áreas hospitalarias, han provocado un aumento en las infecciones con bacterias resistentes (Díaz et al., 2018). La OMS publicó una lista de las cepas más importantes las cuales provocan infecciones graves en la población (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020b). Las especies más destacadas en el medio extrahospitalario son *Escherichia coli, Mycobacterium*

*tuberculosis, Neisseria gonorrhoae, Salmonella* sp., *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. Las especies más importantes en cuanto a infecciones intrahospitalarias son *Acinetobacter baumanni, Enterococcus,* ciertas enterobacterias (*Enterobacter, Klebsiella*), *Pseudomonas auruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Guevara, 2015).

Existen varios intentos por detener el avance de cepas de bacterias resistentes, como la creación de la alianza para el uso prudente de los antibióticos (a través de los PROA), la red de la OMS para el monitoreo de la resistencia bacteriana (Cabrera et al., 2007) y el Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana en el Ecuador. El programa ecuatoriano se implementó como una red de vigilancia conformada por 44 hospitales centinelas (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2019). En Ecuador, el Instituto de Salud Pública "Izquieta Perez", presentó a través del Ministerio de Salud Pública (MSP 2018), los datos sobre el avance de la resistencia en bacterias aisladas en ambientes hospitalarios. En este documento, se demostró una variación del 10% en cepas de *E. coli* hospitalarias, resistentes a las diferentes familias de antibióticos en comparación con cepas de *E. coli* aisladas de infecciones provenientes de la comunidad. Durante este periodo también se observaron cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos en un porcentaje del 40% y 25% en UCI y en otras áreas hospitalarias, respectivamente (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2018).

Estudios independientes son realizados año tras año, por parte de las academias, para medir el avance de las bacterias resistentes dentro de hospitales e incluso en el medio ambiente, como en cuerpos de agua, granjas y alimentos (Borja y Wéllington, 2020). Morales (2019) en su estudio, analizó el perfil de sensibilidad de las cepas aisladas en el Hospital Carlos Andrade Marín, demostrando qué, de un total de 63 cepas *K. pneumoniae,* 61 fueron productoras de carbapenemasas. En un estudio previo en un hospital perteneciente a la misma ciudad, Guevara (2015) demostró una clara diferencia entre el porcentaje de cepas productoras de carbapenemasas, dónde *K. pneumoniae* presentó una prevalencia del 25% al 45% en áreas intrahospitalarias. Además, indicó que solo el 10% de cepas de *K. pneumoniae* procedentes de áreas extrahospitalarias fueron resistentes a carbapenémicos. Se observa así una clara heterogeneidad entre hospitales y entre áreas hospitalarias a través del tiempo. Durante un estudio en hospitales europeos, la incidencia de sepsis en pacientes ingresados en UCI fue del 24.7%, de los cuales, 12.7% desarrollaron una infección intrahospitalaria (IH) por complicaciones (Dickson, 2009)

En su estudio Solórzano y Parrales (2021) describen la obtención de cepas de *P. aeruginosa* obtenidas en áreas de UCI, pediatría y otras áreas, las que presentaron resistencia del 46.18% a cefepime, 34.77% a piperacilina/tazobactám, 28.64% a amikacina, 39.95% a ciprofloxacino y 34.76% a imipenem. Mejía Velecela (2020) en cambio, realizó una revisión sistemática sobre resistencia en Ecuador, presentando que las principales enterobacterias (*E. coli, K. pneumoniae*) presentaron resistencias de entre el 50 y 70% hacia cefalosporinas, además, menciona que *K. pneumoniae* fue identificada como principal causante de infecciones intrahospitalarias. Ross et al (2020) describe la incidencia de enfermedades infecciosas causadas por enterobacterias resistentes en áreas rurales del Ecuador, en donde, se demostró una resistencia del 79.8% hacia ampicilina y 62.6% hacia amoxicilina/clavulánico.

Las bacterias causantes de infecciones comunitarias o extrahospitalarias pueden encontrar varias vías de transmisión. Tal es el caso que describe Pinto (2020) en su análisis de cepas de *Escherichia coli* virulentas encontradas en hortalizas en la ciudad de Ibarra, las cuales demostraron una alta capacidad de formar biopelículas, sustancia que, entre otras funciones, ayuda a resistir la acción de antimicrobianos. Estas cepas de *E. coli*, además, tienen la capacidad de colonizar el sistema digestivo de personas con las que entren en contacto, aportando a la generación de infecciones comunitarias (Naves, 2010). En un estudio similar, Plascencia (2020) logró demostrar que un 23% de cepas de *E. coli* presentes en vegetales comercializados en un mercado municipal de Ibarra, fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se demuestra de esta manera la diseminación de cepas resistentes en la comunidad y el ambiente, y su cercanía con la población. Romero (2020), en su análisis cepas *E. coli* productoras de BLEE en cuerpos de agua de la ciudad de San Miguel-Bolivar demostró que el 100% de cepas presentan multirresistencia a antibióticos. Además, en su estudio sugiere la posibilidad de contaminación del agua por granjas porcinas y desechos hospitalarios sin tratamientos.

## 1.2 Planteamiento del problema

Las IAAS pueden conducir a enfermedades graves con alta tasa de mortalidad y morbilidad que pueden afectar a cualquier individuo (Xia et al., 2016). A esta problemática se añade la resistencia a antimicrobianos generada por la presión

farmacológica a la que están sometidas las bacterias (Carrillo, 2012). Se calcula que, en Estados Unidos, los costos por tratamientos de infecciones hospitalarias oscilan entre 25 y 45 billones al año (Douglas, 2009). A nivel europeo, alrededor del 5.7% de personas que ingresaron a una casa de salud contraen IAAS. Se encontró además que un 19.4% de las infecciones correspondía a neumonía ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Jenkins, 2017). Se estima que para 2050 el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a antibióticos provocaría 10 millones de muertes generando una carga económica de 100 billones de dólares en gastos hospitalarios (Zhang et al., 2020).

Estudios recientes han demostrado un aumento en la incidencia de IAAS provocadas por microorganismos resistentes dentro de las unidades de cuidados intensivos (UCI) (Pachori et al., 2019). Existen evidencias que describen que, dentro de las UCI, el 70% de los pacientes reciben una dosis de antibióticos de amplio espectro al día, generando presión farmacológica sobre las bacterias sensibles y favoreciendo la generación de bacterias resistentes (Denny et al., 2020). El procedimiento general es recibir antibióticos durante la primera hora de haberse identificado la infección. El tratamiento resulta inefectivo en pacientes con IH debido a la nula acción del antibiótico (Dickson, 2009).

Las infecciones con resistencia a antimicrobianos son afecciones difíciles de tratar, pueden causar un deterioro funcional del paciente, traumas a largo plazo e incluso la necesidad de intervenciones quirúrgicas (Jenkins, 2017). Dentro de la UCI, la relación entre el estado del paciente, el diagnóstico y las IAAS provocan un aumento en la morbilidad y mortalidad (Pachori et al., 2019). El estado crítico del paciente aumenta la susceptibilidad a adquirir una infección por patógenos oportunistas, generalmente resistentes, colonizando fácilmente al paciente, desplazando a bacterias sensibles (Denny et al., 2020). La aparición de estas infecciones en áreas como UCI se debe a un deficiente sistema de control de prescripción y uso de antibióticos, una falta de control de bacterias causales y la falta de asepsia en personal y material (Grau et al., 2013). La escasez de recursos en Latinoamérica para implementar programas de control ha provocado un establecimiento de la resistencia a antimicrobianos en la comunidad y en el cuidado a la salud (Ahmad y Khan, 2019).

El uso de antibióticos en Ecuador está regulado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, la disponibilidad de estos medicamentos varía según el tipo de antibiótico y su prescripción únicamente debe ser realizada por personal médico (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria [ARCSA], 2021). La vigilancia de la resistencia a antimicrobianos se realiza por medio del sistema desarrollado por la OMS "WHONET" (O'Brien y Stelling, 1995) (sistema para manejo y análisis de datos de laboratorios microbiológicos con énfasis en resistencia antimicrobiana), y manejado en el Ecuador por el Instituto de Salud Pública "Dr. Leopoldo Izquieta Perez" y hospitales centinelas de cada zona. No obstante, la única obligación de estos hospitales es reportar el perfil de susceptibilidad antibiótica (Ministerio de Salud Pública MSP, 2018), sin profundizar en estos resultados mediante estudios comparativos o descriptivos que puedan ser publicados. La entidad pública de investigación de salud únicamente emite reportes anuales, exponiendo la situación de la resistencia general del país, sin diferenciar regiones, tipos de hospitales o poblaciones. Además, no son destacadas las publicaciones independientes de estudios que relacionen el avance de la resistencia a antimicrobianos con infecciones dentro de cada área hospitalaria (García, 2015). Es necesario realizar estudios a profundidad sobre el avance de bacterias multirresistentes en cada área hospitalaria y en la comunidad.

## 1.3 Justificación

Mantener un monitoreo continuo sobre los agentes resistentes a antibióticos es fundamental y se sugiere realizarlo a nivel local, regional, nacional y supranacional. Esta vigilancia por niveles logrará, desde mejorar la prescripción de antibióticos, hasta detectar brotes de cepas multirresistentes y el surgimiento de cepas con mecanismos de resistencia previamente no observados (Grau et al., 2013). Contar con un departamento de prevención y control de enfermedades en cada hospital es esencial para llevar a cabo la vigilancia local. Su correcta aplicación logrará una disminución en la propagación de IAAS e infecciones comunitarias (Patel y Saiman, 2010). El análisis de la actividad antimicrobiana podrá, mejorar la respuesta del paciente a los antibióticos. Yap et al. (2013) demostró que una alternancia en la prescripción de antibióticos disminuye en un 30% las cepas resistentes a una familia antibiótica específica.

El correcto manejo de los programas de control ha demostrado la posibilidad de estimar la diseminación de cepas resistentes (Ahmad y Khan, 2019). Valores obtenidos

en Estados Unidos indican que el 20% de la población, son portadores de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. El 61% de *Enterococcus faecium* es resistente a vancomicina. El 40% de *Streptococcus pneumoniae* es resistente a penicilina. Existe un 50% de probabilidad de contraer *Clostridium difficile* al permanecer más de 4 semanas en un hospital (Morehead y Scarbrough, 2018). En Ecuador, se analiza el avance de resistencia en las bacterias *E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa y S. aureus.* Se ha demostrado que *E. coli* presenta resistencia a cefalosporinas en un 50%, *K. pneumoniae* ha presentado resistencia dentro de UCI a carbapenémicos y colistina, y *P. aeruginosa* ha demostrado resistencia a imipenem en un 50%, dentro de las UCI (MSP, Ecuador 2018).

La descripción de las bacterias mencionadas previamente, como agentes que provocan infecciones de alto riesgo, con alta capacidad de desarrollar mecanismos para inutilizar los antibióticos de uso clínico, ha logrado encaminar investigaciones de nuevos medicamentos y estrategias para su control (Icaza 2018). Entre las varias estrategias, se sugiere cumplir con ciertos objetivos para el manejo de las IAAS, uno de ellos se refiere a mantener un control de la tendencia de resistencia dentro de cada hospital. Se ha observado una disminución de entre el 10 y 20% de contagios en aquellos hospitales que han cumplido con estos lineamientos (French, 2005). Varios investigadores han llegado a la conclusión que es esencial la vigilancia sistemática de las tendencias bacterianas en cada nivel hospitalario para disminuir la cantidad de microorganismos resistentes y elevar la eficacia de los antibióticos frente a las infecciones (Cevallos et al., 2012)

No se ha encontrado información pública sobre el estado actual o pasado de la susceptibilidad a antimicrobianos en las casas de salud de Ibarra. El análisis de la variedad de bacterias aisladas de infecciones y su perfil de susceptibilidad resulta imprescindible para el correcto manejo epidemiológico. La falta de análisis y comparación con estudios independientes de diferentes hospitales del país provoca deficiencias en el manejo clínico, propiciando el brote y diseminación de especies resistentes. La falencia en el manejo epidemiológico, evitaría la continua mejora de protocolos de prescripción de fármacos, asepsia y esterilización del personal y las áreas, debido a que el cambio en este paradigma únicamente se realizaría con la necesidad. Además, la falta de departamentos de vigilancia y control en cada casa de salud, que realicen estas investigaciones periódicamente, evita que se alcance una estimación más exacta sobre la presencia de microorganismos resistentes. Sin cumplir con los análisis previos, no se logran sentar

bases para generar investigación en temas de susceptibilidad, manejo y control de antibióticos, impacto económico de la resistencia, análisis en el desarrollo de infecciones, caracterización molecular de clones epidemiológicos y desarrollo de fármacos alternativos.

Es por esto, que en esta investigación se estudió la prevalencia de la resistencia en diferentes grupos bacterianos de importancia clínica en un hospital de Ibarra. Además, se identificó la ocurrencia de los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en estos grupos de bacterias, mediante un análisis fenotípico de los mecanismos de importancia clínica.

## 1.4 Pregunta directriz

*¿Existe diferencia entre el perfil de susceptibilidad que presentan aislados bacterianos productores de infecciones intrahospitalarias en comparación con aislados productores de infecciones extrahospitalarias obtenidos en el hospital San Vicente de Paul?*

## 1.5 Objetivos

### *1.5.1 Objetivo general.*

- Identificar el perfil de susceptibilidad a antimicrobianos en bacterias causantes de infecciones asociadas a la salud e infecciones comunitarias dentro de las diferentes unidades médicas de un hospital de segundo nivel en Ibarra.

### *1.5.2 Objetivos específicos*

- Analizar el perfil de susceptibilidad a antimicrobianos en microorganismos aislados a partir de infecciones ocurridas en las unidades médicas del hospital.

- Evaluar fenotípicamente los diferentes mecanismos de resistencia a antibióticos en los microorganismos aislados en las unidades médicas.

- Determinar la prevalencia de aislados resistentes a antibióticos en las unidades médicas.

# CAPÍTULO II

# 2 MARCO TEÓRICO

## 2.1 Las bacterias

Con el desarrollo del microscopio en el siglo XVII, se demuestra la presencia de "animalículos", objetos móviles en muestras orgánicas (Belloso, 2009). No obstante, no fue hasta el siglo XIX que se aceptó la existencia de estos microorganismos y se los asoció a las causas de las enfermedades, gracias a Koch y sus postulados (Stanier y Villanueva, 1996). El físico alemán descubrió la presencia de bacilos en el torrente sanguíneo de animales enfermos, al analizar la sangre de animales sanos, dedujo que los microorganismos con forma bacilar era la causa de la enfermedad (Tortora et al., 2007). En el mismo siglo, Hans Gram desarrolla la conocida técnica de tinción para diferenciar a bacterias Gram positivas, por su color azul, de las Gram negativas por su color rojo (Rodríguez y Arenas, 2018).

Las bacterias están formadas por un citoplasma limitado del exterior por una pared celular conformada por peptidoglucano, su interior consta de ribosomas, encargados de la síntesis proteica, el ADN se encuentra compactado en el centro y carecen de membranas que dividan el núcleo, en ciertas especies se pueden encontrar segmentos cortos de ADN en forma de círculos, denominados plásmidos (Prats, 2006). La diferencia estructural más compleja se halla en la membrana externa de las células, como se observa en la imagen 1. Las especies denominadas Gram negativas están formadas por membrana citoplasmática, una pared delgada de peptidoglicano y una membrana externa adicional. A diferencia de las especies denominadas Gram positivas que únicamente están formadas por membrana citoplasmática y una pared de peptidoglicano de mayor tamaño (Murray et al., 2017).

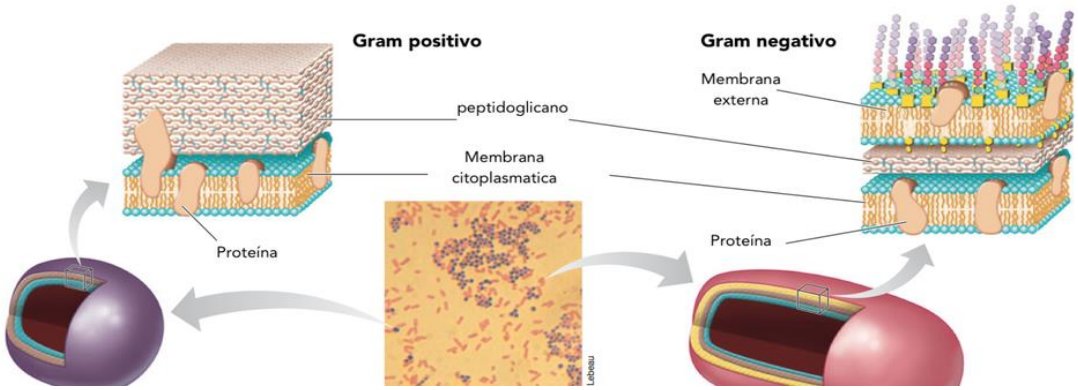



***Figura 1*** *Diferencias en la membrana externa de bacterias*

Nota. Adaptado de Bacterias Gram positivas y Gram negativas, Microbioenergética, 2014, shorturl.at/zFN48

### *2.1.1 Bacterias causantes de infecciones*

Las bacterias pueden cumplir roles de simbiosis, como las que se encuentran en la flora normal del intestino, así como producir patogenicidad. Las ultimas se refieren a aquellas que, al momento de colonizar en un organismo, producen enfermedades infecciosas (Prats, 2006). Para producirse la infección, un microorganismo patógeno oportunista debe encontrar un acceso al organismo (Murray et al., 2017). En la Tabla 1 se muestran los accesos más comunes y las especies de bacterias que prevalecen.

***Tabla 1***
*Vías de ingreso para bacterias patógenas.*

| Vía de ingreso | Especie bacteriana | Referencia |
|---|---|---|
| Oral (ingesta) | *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Vibrio* spp., *Listeria* spp., *Bacillus cereus*, *Enterobacteriaceae.* | (Murray et al., 2017; Rodríguez y Arenas, 2018) |
| Fosas nasales (inhalación) | *Mycobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamydia psittaci.* | (Murray et al., 2017; Rodríguez y Arenas, 2018) |
| Piel (traumatismos, venopunción, picaduras) | *Clostridium tetani*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Francisella* | (Murray et al., 2017; Rodríguez y Arenas, 2018) |
| Transmisión sexual | *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* | (Murray et al., 2017; Rodríguez y Arenas, 2018) |

## 2.2 Enfermedades Infecciosas

Las enfermedades infecciosas son afecciones con capacidad de difundirse entre organismos vivos (Belloso, 2009). La patogenia de la infección está mediada por el inicio de la sintomatología, la cual se representa por fiebre, debilidad, náuseas, espasmos, epilepsia, producción de pus en ciertas áreas entre otros (Riedel et all, 2020). Se las atribuye principalmente a la colonización de microorganismos en un hospedero. La diferencia entre los diferentes malestares y su posible causa, dio inicio al estudio de los agentes etiológicos de las infecciones, hongos bacterias virus protozoos, centrándose en organismos que habían sido descritos en la antigüedad, mas no probada su existencia (Cavagnaro Santa María, 2014). Al final del siglo XIX e inicio del siguiente se enfatizó la investigación de bacterias como principal causante de infecciones. Gracias a la microbiología se logró dar las primeras divisiones en grupos de estos agentes, por métodos de tinción se diferenció Gram positivos y Gram negativos (Maradona, 2010).

### *2.2.1 Clasificación de las infecciones bacterianas*

Se conocen cientos de bacterias causantes de infecciones, dependiendo de la región geográfica pueden ser halladas en mayor o menor ocurrencia (Friedman et al., 2007). Las infecciones bacterianas han sido segmentadas en infecciones agudas e infecciones crónicas. Una infección aguda puede dividirse en infección producida por gérmenes piógenos, los cuales provocan gran cantidad de pus de manera regular, en este grupo se encuentran bacterias del género *Staphylococcus, Streptococcus* y *Neisseria* (Zaidi y Weier, 2019). Las infecciones crónicas se refieren a infecciones producidas generalmente por Gram negativos, en los cuales se puede nombrar como más comunes a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeuruginosa* (Pérez, 2009). Las infecciones crónicas más relevantes producidas por bacterias son sífilis, causada por *Treponema pallidum,* la tuberculosis provocada por *Mycobacterium tuberculosis* y la enfermedad de la lepra causada por *Mycobacterium leprae* (Starr, 2007*).*

Según el área de la infección, es posible clasificarlas por infecciones a la sangre, las cuales pueden desarrollarse con frecuencia en pacientes, pero son en su mayoría eliminadas por las defensas del cuerpo, los principales géneros que usan la sangre como medio de transporte son *Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Rickettsia,* entre otros. Las infecciones del aparato respiratorio pueden presentarse fácilmente por la

transmisión entre comunidades, presentándose como más importantes los géneros *Streptococcus, Mycoplasma, Chlamydophila, Mycobacteria* entre otros. Otra área sensible a infecciones es el aparato urinario, al cual, las bacterias acceden por la uretra, las arterias como el caso de *Salmonella*, además, otros géneros importantes son *Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterococcus* entre otros (Struthers, 2018).

Se han clasificado también a las infecciones según el lugar donde han sido adquiridas, definiéndolas como infecciones asociadas al cuidado de la salud (IAAS) e infecciones comunitarias. Las últimas tienen la característica de ser un proceso infeccioso de una alta morbilidad y baja mortalidad, con una múltiple etiología y que usualmente se maneja con un tratamiento empírico (González y Prieto, 2008). Se presentan en forma de infecciones respiratorias, intestinales, del tracto urinario y del sistema sanguíneo en casos graves (Cabrera Rodríguez et al., 2007). Se prescriben dosis de antibióticos de amplio espectro en las primeras horas de la aparición de síntomas, para esto el médico debe preparar un régimen de antibióticos, con la dosis y tiempo de consumo (Dickson, 2009).

Las IAAS son infecciones localizadas o sistemáticas provocadas por agentes patológicos tales como bacterias, virus, parásitos o sus toxinas. La característica más significativa es que los síntomas se presentan posterior a que el paciente haya ingresado en los centros de salud (Gorodner, 2008). Contraer este tipo de infecciones depende de factores cómo el huésped, agente etiológico y ambiente. En el factor huésped se puede resaltar el estado en el que el paciente llegó al centro de salud, la edad, enfermedades de base, entre otros. El factor agente etiológico se refiere al tipo de microorganismo (bacterias, virus, hongos o parásitos), siendo las bacterias las que tienen mayor prevalencia, resaltando entre ellos infecciones asociadas a catéter y neumonía asociada a ventilación (Jenkins, 2017). El último factor referido al ambiente se refiere a todo aquello que se encuentra alrededor del paciente, como el personal de salud, los pacientes en la misma unidad, condiciones de salubridad de la casa de salud, y las maniobras terapéuticas a emplearse (Friedman et al., 2007).

## 2.3 Antibióticos

Para el tratamiento de infecciones es necesario la administración de fármacos antimicrobianos (Maguiña-Vargas et al., 2006). Estos fármacos son especialmente efectivos debido a su toxicidad selectiva (Dickson, 2009). Un antibiótico se enfoca en la

eliminación del agente patógeno, evitando en su mayoría el daño al huésped. Los antibióticos son fármacos especializados para el tratamiento de infecciones de origen bacteriano. Los primeros antibióticos incluidos en la terapia antimicrobiana provenían de sustancias secretadas por hongos y bacterias ambientales (Oteo Iglesias, 2019). Una vez comprendida la estructura de estos compuestos, empezó la carrera por crear antibióticos sintéticos, más efectivos o de mayor especificidad (Rehman et al., 2020).

Para la administración de estos medicamentos, es necesario conocer el estado del paciente, para así evitar fallos en el tratamiento. Un ejemplo es la alergia a medicamentos, la cual es importante al momento de recetar betalactámicos. La administración de rifampicina debe ser seguida de un control hepático, debido a la toxicidad de este medicamento hacía los hepatocitos, además, su acción disminuye la actividad de Warfarina y anticonceptivos orales (Struthers, 2018). La duración del tratamiento con estos fármacos dependerá del origen de la infección, una sepsis meningocócica puede tener un tratamiento de entre 5 y 7 días, mientras que el tratamiento para tuberculosis tomaría hasta 12 meses de antibióticos (Harvey et al., 2008).

### *2.3.1 Clasificación de los antibióticos*

Existen varias maneras de clasificar a los antibióticos, basadas en su espectro, modo de acción, estructura molecular o familia, ruta de administración, efectividad frente a microorganismos, toxicidad, origen y época (Maguiña-Vargas et al., 2006). En la tabla 2 se puede observar la clasificación más difundida, según la familia de antibióticos. Según época se ha dividido en tres estadios: la era dorada que comienza con el uso de los primeros antibióticos, penicilina, tetraciclina y eritromicina. La era de la química medicinal comprende la generación de meticilina, gentamicina y vancomicina (Roca, 2003). Por último, se conoce la era de la resistencia, la cual, debido al creciente incremento de microrganismos resistentes se enfocó en la generación de nuevos antibióticos como imipenem, levofloxacina, linezolid entre otros (Pérez, 2009).

Según el origen los antibióticos se pueden encontrar:

**Antibióticos naturales**. Utilizan técnicas de fermentación con microorganismos para la producción natural de compuestos. El antibiótico más común producido por este método es la penicilina (Rehman et al., 2020).

**Semisintéticos**. Es un método utilizado para la producción de antibióticos naturales parcialmente modificados, potenciando su efectividad y sin hacer uso de la técnica natural. Encontramos entre ellos a la ampicilina (Rehman et al., 2020).

**Sintéticos.** Son producidos a partir de laboratorio y el ejemplo más común son las quinolonas (Rehman et al., 2020).

**De producción industrial**. Utiliza como fuente microorganismos que crecen en contenedores de gran capacidad, utilizan medios de crecimiento líquidos, enriquecidos con nutrientes que ofrecen una máxima producción del metabolito (Hauser, 2019).

**De producción incrementada**. Utiliza técnicas moleculares de amplificación de genes que controlan la producción del antibiótico para modificar microorganismos. Se busca la máxima producción de un antibiótico (Hauser, 2019).

***Tabla 2***
*Clasificación de los antibióticos según su familia*

| Familia | Tipos | Referencia |
|---|---|---|
| Betalactámicos | Penicilinas | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Cefalosporinas | |
| | Monobactamicos | |
| | Carbapenémicos | |
| Aminoglucósidos | Gentamicina | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Tobramicina | |
| | Amikacina | |
| Macrólidos y lincosamidas | Eritromicina | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Azitromicina | |
| | Clindamicina | |
| Quinolonas | Ciprofloxacino | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Norfloxacino | |
| | Levofloxacino | |
| Tetraciclinas | Tetraciclinas | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Doxiciclinas | |
| Glucopéptidos | Vancomicina | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Teicoplanina | |

| | | |
|---|---|---|
| | Fosfomicina | |
| Otros | Nitrofurantoina | (Contreras Chova et al., 2012), (Roca, 2003) |
| | Sulfatrimetropin | |

## 2.4 Resistencia bacteriana a antibióticos

La diferencia en la susceptibilidad de microorganismos de la misma especie frente a un antibiótico es un fenómeno natural y evolutivo en las bacterias y se define como la capacidad de los microorganismos de resistir a un agente antimicrobiano al que eran inicialmente sensibles (de Sousa Oliveira et al., 2016). El desarrollo de biopelículas y membranas externas impermeables en ciertas especies bacterianas suele brindar protección contra ciertas moléculas (Wright, 2019). No obstante, la resistencia clínica se refiere a mecanismos genético adquiridos o desarrollados para tolerar la acción de estos fármacos (Wencewicz, 2019). El incremento de la resistencia es provocado por un deficiente manejo clínico. La diseminación de esta resistencia a antibióticos ha provocado una alta tasa de mortalidad debido a las complicaciones presentadas durante el tratamiento. (Rehman et al., 2020)

Después del descubrimiento de los antibióticos como tratamiento contra infecciones en humanos, los antibióticos fueron introducidos gradualmente en la medicina veterinaria, principalmente en animales utilizados para el consumo humano como bovinos, caprinos, ovinos, porcinos, aves y peces, para ayudar a combatir con diversas enfermedades infecciosas (Hernández et al., 2017) y así garantizar la sanidad y el bienestar animal, permitiendo detener impactos en la salud pública de enfermedades infecciosas transmisibles al hombre.

El uso de antibióticos en veterinaria es variado, tienen beneficios como aditivos alimentarios, promotores del crecimiento o mejoradores de sistema digestivo, en donde el uso inadecuado de estos puede comportar la aparición de bacterias resistentes que no corresponde a la acción de estos fármacos y así aumentar el riesgo de generar resistencia y pone en peligro la salud humana y animal, por lo que se aplica buenas prácticas sanitarias de manejo para la prevención de infecciones y por consiguiente obtener beneficios en la salud pública (Anses & Acero-Montoya, 2015; Barbosa da Silva et al., 2020).

### *2.4.1 Mecanismos de resistencia*

De manera particular, las bacterias recolectan genes que codifican para mecanismos de resistencia, los cuales pueden ser transferidos fácilmente por mecanismos naturales entre bacterias (Balabanova, 2020). La transferencia horizontal de genes es un mecanismo por el cual bacterias pueden compartir elementos genéticos móviles, como integrones y plásmidos, que albergan genes de resistencia. Este mecanismo puede causar la rápida propagación gracias a la co-evolucion entre bacterias y la estabilidad que tienen estos plásmidos. Se ha sugerido que los elementos integrativos y conjugativos ayudan en gran medida a la propagación de resistencia a antibióticos, generando así varias complicaciones a nivel clínico (Botelho y Schulenburg, 2020). Las especies de *S. aureus* resistentes a meticilina, han adquirido una mutación en el genoma, adquiriendo el gen *mecA*, como parte de elementos géneticos móviles, obtenidos entre bacterias gracias a la transferencia horizontal de genes el cual codifica para proteínas de unión a penicilinas. La proteína modificada no presenta afinidad para meticilina (Struthers, 2018). La transferencia vertical de genes ocurre cuando las bacterias reciben el material genético de sus ancestros. Experimentalmente se identifica este mecanismo midiendo las mutaciones genéticas diseminadas entre las bacterias replicadas. Se puede hallar además una resistencia intrínseca en la que se han encontrado presencia de genes dentro del genoma propio bacteriano que provocan un fenotipo de resistencia (de Sousa Oliveira et al., 2016).

Los mecanismos de resistencia son un conjunto de acciones adoptadas por las bacterias para evitar la acción del antibiótico (Berde Parulekar y Berde, 2020). La resistencia puede funcionar al adquirir un gen que codifica para una enzima que altere el antibiótico evitando que este se una al receptor. Otro mecanismo de resistencia se ha descrito como una mutación en estructuras de la pared celular, evitando así el ingreso del antibiótico (Patel y Saiman, 2010). Entre los diferentes mecanismos se pueden hallar los siguientes:

**Inhibición enzimática**. La inhibición enzimática está mediada por enzimas que modifican la estructura de los compuestos activos mediante hidrólisis, trasferencia de grupos funcionales, reacciones redox, entre otras (Wright, 2019). Su propósito es evitar la unión del antibiótico al blanco (Monge, 2013). Un ejemplo de este mecanismo son las

β-lactamasas que confieren resistencia a penicilinas cefalosporinas, cefotaxima y ceftazidima (de Sousa Oliveira et al., 2016).

**Proteína de unión y modificación enzimática del sitio blanco.** Evitan la unión a la proteína diana, forman un complejo estable e inutilizan al antibiótico. Se ha observado este complejo en la resistencia a penicilina y otros β-lactámicos (Wright, 2019). Un ejemplo de este grupo es la resistencia a metilicina, (de Sousa Oliveira et al., 2016). Otro ejemplo interesante son mutaciones en la proteína ADN girasa que afecta directamente la unión de quinolonas (RM, 1998).

**Bombas de eflujo** Son un sistema de proteínas dependientes de protones que elimina activamente un antibiótico desde el interior de la célula. Además, tiene la capacidad de expulsar otros compuestos tóxicos para la bacteria como metabolitos, detergentes y solventes orgánicos (Monge, 2013). En Gram negativas, debido a la membrana externa existen 5 grandes familias de proteínas que atraviesan la membrana. Estas incluyen los facilitadores principales (MF), resistencia a múltiples fármacos pequeños (SMR), división celular de nodulación de resistencia (RND), casete de unión a ATP (ABC) y extrusión de compuestos tóxicos y de múltiples fármacos (MATE) (Moreno M et al., 2009).

**Impermeabilidad.** Se realizan modificaciones en las proteínas de membrana que impiden el ingreso de ciertos medicamentos como betalactámicos (Acosta y Vargas, 2018). Los mecanismos más conocidos son mutaciones para generar una reducción o perdida en proteínas porinas, además se modifica la conductancia, dando siempre como resultado la baja difusión del medicamento como quinolonas (Gualpa, 2020).

### *2.4.2 Manejo y control de bacterias resistentes*

La diseminación de bacterias suele presentarse en mayor medida dentro de unidades médicas tales como UCI y neonatología, permitiendo la generación de bacterias multirresistentes (Dickson, 2009). En el entorno hospitalario, se ha intentado relacionar la prescripción de antibióticos con el aumento de bacterias resistentes, no obstante, en ciertas áreas (emergencias, consulta externa) resulta complejo diferenciar el origen de las bacterias resistentes (Zilahi et al., 2016). Para definir la razón principal de la diseminación de estas bacterias, se busca relacionar la automedicación, la inapropiada duración del

tratamiento y el masivo consumo de antibióticos de amplio experto (Maguiña-Vargas et al., 2006). Se ha determinado que estas son una de las principales causas del desarrollo de bacterias resistentes que provocan infecciones intrahospitalarias o infecciones comunitarias (Patiño, 2003).

La falta de una vigilancia activa del desarrollo de resistencia provoca que los tratamientos para infecciones con bacterias multirresistentes se alarguen y en muchos casos sean ineficientes (Cantón y Cobo, 2009). Se añade, además, el tiempo de espera en el análisis de las muestras y detección de la resistencia, los cuales demoran entre 24 a 48 horas (Nastro, 2019). Con el fin de controlar esta tendencia ascendente de diseminación, se recomienda la implementación de un equipo de profesionales encargados de optimizar el uso de antibióticos recetados, haciendo especial énfasis en la unidad de cuidados intensivos, que tiene mayor riesgo de desarrollo de bacterias resistentes e infecciones intrahospitalarias (Pickens y Wunderink, 2019; Septimus, 2018).

Los organismos dedicados a manejar y controlar el uso adecuado de estos medicamentos han sido denominados PROAS (programas de optimización de uso de antimicrobianos). Son el esfuerzo conjunto de instituciones sanitarias para mejrar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos provocados por medicamentos y garantizar el uso de tratamientos con buena relaxion costo-eficacia (Rodríguez-Baño et al., 2012). La implementación de estos programas debe realizarse por profesionales con amplio conocimiento y liderazgo, los cuales sean capaces de orientar al resto de médicos en la adecuada selección, dosificación y administración (Hernández-Gómez et al., 2019).

Con relación a la implementación de PROAS, aplicar políticas de salud como el enfoque ONE HEALTH resulta indispensable, debido a la relación que existe entre la salud humana y animal, enfocada en la aparición de bacterias resistentes que sean capaces de afectar a ambos (Ramon Pardo et al., 2018). Al superar los desafíos que presenta las alianzas entre la salud pública y el manejo hospitalario, se lograría cumplir de mejor manera con los objetivos propuestos por los PROAS, además de frenar el avance de las cepas multirresistentes dentro y fuera de los hospitales (Zunino & Zunino, 2018).

### *2.4.3 Pruebas diagnósticas para la detección del perfil de susceptibilidad de aislados bacterianos*

Entre los métodos de detección de sensibilidad a antimicrobianos, se pueden encontrar los fenotípicos y genotípicos:

Los métodos fenotípicos, también conocidas como pruebas de susceptibilidad bacteriana *in vitro*, predicen la resistencia clínica con alta precisión. Estos análisis ayudan a determinar la eficacia terapéutica que tendrá el fármaco para controlar la infección. El método más usado en la actualidad para la determinación fenotípica del perfil de susceptibilidad es la concentración mínima inhibitoria, que se realiza a través de microdilución en caldo o dilución en agar, es muy precisa para detección de resistencias emergentes, al comparar sus resultados con estándares determinados por instituciones especializadas en el tema a nivel mundial, como el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Alby y Miller, 2018).

Otro método ampliamente usado debido a su confiabilidad es la prueba de difusión en disco, se realiza sembrando un inóculo bacteriano sobre la superficie de una placa de agar Mueller-Hinton, donde se colocan hasta 12 discos de antibióticos de papel con concentración fija, las placas se incuban durante 16-24 h a 35 ° C. El diámetro medido en milímetros, de la zona de inhibición de crecimiento está relacionado con la susceptibilidad del aislado y con la velocidad de difusión del fármaco a través del medio de agar (Berde Parulekar y Berde, 2020). La prueba de difusión de disco se utiliza ampliamente en laboratorios por su facilidad de empleo y reducción de materiales, costos y tiempo (Luna Fontalvo, 2020).

Los análisis genotípicos se realizan mediante técnicas de biología molecular, y reemplazan a los métodos fenotípicos al buscar la detección genes específicos. Las tecnologías desarrolladas para lograr la identificación genotípica de resistencia son: hibridación con sondas de ADN, en la que una sonda marcada molecularmente, se une a una secuencia específica de ADN y provoca una reacción. Otra tecnología son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, entre la que se puede destacar la PCR de punto final y en tiempo real (Alby y Miller, 2018). Con un mayor conocimiento de la base genética de la resistencia a los antibióticos, se han desarrollado enfoques basados en la PCR para detectar la presencia de determinantes genéticos específicos de la resistencia en varias

especies bacterianas diferentes. De manera más amplia, el uso de la secuenciación del genoma ha demostrado obtener datos concordantes con las pruebas fenotípicas en cuanto a detección de perfiles de sensibilidad. El uso de esta técnica para la detección clínica tradicional no es práctico debido al tiempo y altos costos, no obstante, presenta una ventaja al momento de realizar el seguimiento de cepas de interés clínico (Pulido et al., 2013).

Las técnicas moleculares presentan ciertos problemas para su aplicación, entre los cuales se pueden mencionar a los mecanismos de resistencia multi-factores, que no exista una clara relación genotipo-fenotipo, que puedan existir infecciones policlonales que presentan variaciones en los resultados y finalmente la sinergia que han desarrollado ciertos mecanismos de resistencia. El uso de técnicas moleculares debe limitarse a la investigación y a casos puntuales del tratamiento clínico, donde sus resultados puedan interpretarse con confianza (Alby y Miller, 2018)

# CAPÍTULO III

# 3 METODOLOGÍA

## 3.1 Selección y clasificación de muestras

La recolección de muestras se realizó durante el periodo comprendido entre el 12 de enero y 2 de Julio, utilizando un muestreo por conveniencia (Corral et al., 2015); debido a la sencillez de seleccionar y aceptar las muestras en base a criterios propios de la investigación, descritos posteriormente. Los aislados bacterianos fueron obtenidos en el laboratorio de microbiología del Hospital San Vicente De Paul, de la ciudad de Ibarra.

Para aceptar las muestras los cultivos debían presentar únicamente un tipo de bacteria en crecimiento en cada medio selectivo (Prats, 2006), la cual debía ser identificada con pruebas bioquímicas. Además, debían provenir a partir de cultivos de hasta 48 horas, desde el momento de la siembra, incubados a 35° C. Las muestras bacterianas fueron aisladas, mediante cultivo en medios selectivos (agar Mc Conkey, agar EMB, agar sangre y agar chocolate) e identificadas mediante pruebas bioquímicas por parte del personal del laboratorio de microbiología.

En cada aislado se agregó la información correspondiente al tipo de muestra, área hospitalaria de origen de la muestra y edad del paciente de dónde provenía la muestra. Para diferenciar entre infecciones comunitarias e intrahospitalarias, se revisó la información clínica del paciente y se cotejaron los datos de ingreso del paciente, los resultados de los primeros exámenes de laboratorio y la aparición de aislados bacterianos en sus muestras durante su estancia hospitalaria. Para nombrar como intrahospitalaria a la infección, los aislados positivos se debían presentar 72 horas después del ingreso del paciente, siempre que los primeros exámenes al momento de su ingreso tuvieran resultados negativos. Sí el paciente presentaba una infección al momento de ingreso al hospital o dentro de las primeras 72 horas, la infección era catalogada como comunitaria.

## 3.2 Pruebas fenotípicas de susceptibilidad a antimicrobianos

Para analizar la susceptibilidad a antimicrobianos, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) sugiere dos pruebas fenotípicas, la prueba de difusión

de disco (Kirby-Bauer), y la prueba de dilución en caldo. En el presente estudio se utilizó prueba de difusión en disco y se siguió todas las normas establecidas por el CLSI.

### *3.2.1 Preparación de medio de cultivo*

Para la realización de los antibiogramas se utilizó el medio de cultivo sólido Mueller Hinton (HIMEDIA®), el cual se preparó de acuerdo a las indicaciones del fabricante en lotes de 1 litro (60 cajas Petri de 90 mm de diámetro) cada 2 semanas aproximadamente. Para lograr la completa disolución del agar, se calentó el frasco en una estufa eléctrica hasta llevar a la mezcla a ebullición y se ajustó el pH a 7.5. Una vez completado, se esterilizó la mezcla por calor húmedo y presión a 121°C y 1.5 atm, durante 20 minutos. Tras terminar el proceso de esterilización se mantuvo en reposo el medio hasta que alcance una temperatura de 50-55°C, previo a su distribución en cajas Petri dentro de una cabina de bioseguridad tipo II (LABCONCO), completando la cantidad de medio sugerida por estándares internacionales. Las cajas fueron empacadas y refrigeradas a 4°C hasta su posterior uso (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

El medio de cultivo utilizado para preparar el inóculo y preservar las bacterias, fue el medio de infusión corazón-cerebro (BHI) (OXOID®). Se preparó según las recomendaciones del fabricante, disolviendo el medio en agua destilada. Debido a que no contiene agar, únicamente se calentó hasta alcanzar 60°C y posterior se repartió 3 ml en tubos de ensayo. Los tubos fueron sellados con tapones de algodón y llevados a esterilización por calor húmedo y presión a 121°C y 1.5 atm. Una vez terminado el proceso, se dejaron aclimatar y se refrigeraron.

### *3.2.2 Preparación de inóculo*

Para la preparación del inóculo, se tomó con un asa estéril dos a tres colonias de aislados provenientes de muestras biológicas con crecimiento positivo bacteriano (Murray et al., 2017). Se disolvió las colonias en tubos con medio de cultivo BHI previamente etiquetados con el código de la bacteria. Se midió la concentración de células evaluando la turbidez mediante espectrofotometría (DensiCheck Plus®) hasta obtener una medición de 0.5 en la escala de McFarland, que representa a una concentración de células bacterias de $1,5 \times 10^8$ UFC/ml.

### *3.2.3 Elaboración del antibiograma*

Para el antibiograma se dejaron aclimatar las cajas con el medio de cultivo Mueller Hinton y se marcó el código de la bacteria en la parte posterior de la caja Petri. Se tomó la muestra de inóculo con ayuda de un hisopo estéril, procurando eliminar el exceso de cultivo presionando el hisopo contra las paredes del tubo (Murray et al., 2017). Se realizó una siembra a manera de césped, pasando el hisopo de un lado a otro de la caja, desde la parte superior hacia la inferior, sin dejar espacios libres de inóculo. Este proceso se realizó tres veces en diferentes direcciones, girando la caja Petri en ángulos de 60° (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020) (Figura 2).

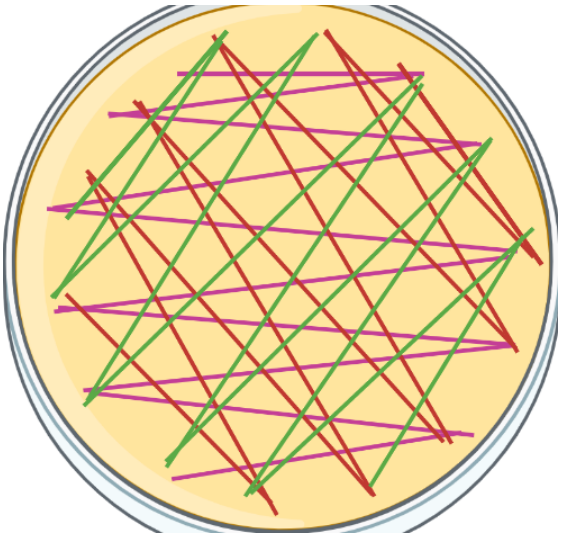


***Figura 2*** *Siembra a manera de césped en cajas Petri con medio Mueller-Hinton, para antibiogramas*

Posterior a la siembra del inóculo, se procedió a la colocación de los discos de antibióticos, de acuerdo a la especie bacteriana (Tabla 3). Se procuró que los discos estén espaciados entre sí por 20 o 25 mm, salvo el caso de buscar una sinergia especifica entre los discos. Cada disco se tomó usando una pinza estéril, al colocarlo en la caja se evitó el contacto del cultivo con la pinza y después de cada uso se procedió a esterilizar la pinza, para eliminar posible contaminación. Por cada caja se colocaron un máximo de 6 discos.

Las cajas Petri fueron llevadas a incubación a 37°C por 16 a 18 horas en una estufa de incubación (FANEM®). Tras terminar su incubación se midió el halo de inhibición producido por cada antibiótico y fueron comparados con los puntos de corte

estandarizados en el manual del CLSI, para la determinación de resistencia o sensibilidad a cada antibiótico en cada aislado.

***Tabla 3***
*Antibióticos utilizados para cada grupo bacteriano analizado*

| Enterobacteraceae | Gram negativas no fermentadores | Gram positivas |
|---|---|---|
| Ampicilina (AM) | Ceftazidima (CAZ) | Cefoxitina (FOX) |
| Amoxicilina-clavulánico (AMC) | Cefepima (FEP) | Penicilina (P) |
| Piperacilina-tazobactam (TPZ) | Aztreonam (ATM) | Gentamicina (CN) |
| Cefotaxima-clavulánico (CTC) | Imipenem (IMP) | Azitromicina (AZM) |
| Cefepima (FEP) | Meropenem (MEM) | Eritromicina (E) |
| Cefotaxima (CTX) | Gentamicina (CN) | Tetraciclina (TE) |
| Cefuroxima (CXM) | Tobramicina (TOB) | Ciprofloxacina (CIP) |
| Ceftazidima (CAZ) | Amikacina (AK) | Clindamicina (DA) |
| Aztreonam (ATM) | Netilmicina (NET) | Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) |
| Ertapenem (ETP) | Ciprofloxacina (CIP) | Linezolid (LNZ) |
| Imipenem (IMP) | Levofloxacina (LEV) | |
| Meropenem (MEM) | | |
| Gentamicina (CN) | | |
| Tobramicina (TOB) | | |
| Amikacina (AK) | | |
| Tetraciclina (TE) | | |
| Ciprofloxacina (CIP) | | |
| Levofloxacina (LEV) | | |
| Nitrofurantoina (F) | | |

## 3.3 Identificación fenotípica del mecanismo de resistencia

Para identificar el mecanismo de resistencia de importancia clínica en los diferentes grupos bacterianos estudiados, se utilizaron las pruebas sugeridas en el manual CLSI como se describe a continuación (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

### *3.3.1 Prueba de sinergia de doble disco para detección de la producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli.*

Se aplicaron las pruebas de detección de BLEE a aquellas bacterias que presentaron resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación, Aztreonam y sensibilidad a Cefoxitina. En cajas Petri se inoculó la bacteria de interés a manera de césped como se describió previamente. Se colocaron discos de ceftazidima, amoxacilina-clavulanato y cefuroxima en ese orden. La distancia fue de 20 y 25 mm centro-centro, entre cada disco de antibiótico. Se reportó como resultado positivo al observar un aumento del halo de inhibición (sinergia) en los discos de antibióticos adyacentes a la amoxacilina-clavulanato.

### *3.3.2 Prueba para confirmación de BLEE en Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli.*

Se realizó la prueba de confirmación en las muestras que resultaron positivas para la prueba de sinergia de doble disco. En cada caja de antibiograma se agregaron los antibióticos ceftazidima (30 µg) y ceftazidima-clavulanato (30/10 µg). Se reportó como cepa productora de BLEE cuando el diámetro de la zona de inhibición del antibiótico conjugado con clavulanato fuera mayor o igual a 5 mm en comparación con el halo del antibiótico solo, además debió existir sinergia en la prueba con amoxacilina-clavulanato (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

### *3.3.3 Método de inactivación de carbapenémicos modificado para la detección de la producción de carbepenemasas en Enterobacteraceae y P. aeruginosa.*

La prueba se aplicó a los aislados que presentaron un perfil de resistencia a todas las cefalosporinas, penicilinas y a alguno de los carbapenémicos (García-Estrada y Martín, 2019). Se tomó con un asa graduada 1 µl de enterobacterias y 10 µl de *P. aeruginosa* y se colocaron en tubos de ensayo diferentes con 2ml de medio BHI. Se homogenizó en vórtex por 15 segundos y se agregó un disco de meropenem a cada tubo asegurándose que quede sumergido completamente, se incubó por 4 horas a 35°C. La cepa control *E. coli* ATCC® 25922 fue cultivada en césped en agar Mueller-Hinton, como se establece previamente, y se dejó reposar por 15 minutos. Tras haber transcurrido las 4

horas de incubación, se removieron los discos de meropenem de cada tubo de ensayo y fueron colocados en las cajas sembradas con *E. coli* ATCC® 25922, se agregó además un disco de meropenem como control positivo. Se incubó a 35 °C por 18 horas. Se reportó como productora de carbapenemasas cuando el diámetro del halo del disco cultivado en caldo con el aislado en estudio fue entre 6 y 15 mm, lo que sugiere inactivación del antibiótico (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

### *3.3.4 Prueba para detección de betalactamasas de tipo AmpC. (serin-betalactamasas)*

En cada caja de antibiograma se probó, además, la sinergia entre discos de piperacilina-tazobactam, imipimem y ceftazidima. Se colocaron los discos en el orden descrito anteriormente con una distancia de 27 mm centro-centro. Se reportó como positivo cuando presentó un achatamiento en los halos de inhibición alrededor del disco de imipenem. Se reportó además como cepa con betalactamasas inducibles (Rojas y Valle, 2009).

### *3.3.5 Prueba para detección de Staphylococcus productora de betalactamasa.*

En cada caja de antibiograma, se agregó un disco de penicilina y se incubó por 18 horas a 37°C. Se reportó como productora de betalactamasas cuando la zona de inhibición fue clara y marcada en los límites del halo. En caso de tener una zona difusa como una "playa" se reportó como negativa (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

### *3.3.6 Prueba para detección de resistencia a meticilina (oxacilina) en Staphylococcus* spp.

Para la identificación fenotípica de este mecanismo, en cada caja de antibiograma se agregó un disco de cefoxitina para *Staphylococcus* spp. Excepto *S. epidermidis* y *S. pseudintermedius*, para los cuales se usó oxacilina (Nodarse Hernández, 2009). El periodo de incubación para *S. aureus, S. epidermidis* y *S. pseudintermedius* fue de 16 a 18 horas, mientras que para el resto de los miembros del género *Staphylococcus* fue de 24 horas. Se reportó como positivo cuando el diámetro del halo de inhibición fue menor o igual a 21 mm. Para reportar como sensible a cefoxitina se comprobaron los puntos de corte

específicos para este antibiótico (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

### *3.3.7 Prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina en Staphylococcus* spp.*, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus* spp. *Grupo β-hemolítico.*

En cada caja de antibiograma para *Staphylococcus* spp. se agregó discos de eritromicina y clindamicina, espaciados entre sí por 15 a 26 mm. Para *S. pneumoniae*, *Streptococcus* β-Hemolitico y *Streptococcus* spp., se utilizó medio Mueller-Hinton con 5% sangre de cordero y discos de eritromicina y clindamicina espaciados entre sí por 12 mm. Las condiciones de cultivo para este grupo fueron 35°C, 5% CO2, y por 18 a 24 horas. Se reportó como resistencia inducible a clindamicina (ICR) cuando existió un achatamiento en el halo generado por el disco de clindamicina (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020).

## 3.4 Conservación de aislados bacterianos

Los aislados que presentaron algún mecanismo de resistencia identificado fueron separados para su crioconservación. Se tomaron 10 colonias y se suspendieron en crio frascos con medio TSB y 30% de glicerina estéril. Los frascos fueron llevados congelación a -81°C (Arencibia et al., 2008).

## 3.5 Procesamiento de datos

Con los resultados obtenidos se realizó una base de datos, a partir de la que se presentaron los resultados generales como la cantidad de aislados, las áreas hospitalarias de donde procedían las muestras, los rangos de edad de los pacientes y el tipo de muestra enviado para su análisis. Se realizó un análisis de Chí cuadrado para encontrar significancia entre la especie bacteriana y las áreas hospitalarias, tipos de muestras y rangos de edad. Se generaron tablas de susceptibilidad para cada especie. Se analizó el porcentaje de aislados resistentes, intermedios y sensibles para cada antibiótico descrito anteriormente. Se generaron mapas de calor en el que se identificó la respuesta que tuvo cada aislado frente a cada uno de los antibióticos, presentando una visión completa de la resistencia. Además, se generó un mapa de calor en el que se identifica el porcentaje de aislados resistentes según el tipo de muestra de la que se obtuvo, haciendo especial énfasis en muestras de orina, respiratorias y heridas, las cuales presentaron mayor frecuencia. Se analizó también

los perfiles de susceptibilidad de los aislados encontrados en las áreas de unidades de cuidados intensivos, debido a que son áreas con pacientes en alto riesgo. En otro punto se analizaron los mecanismos de resistencia que se obtuvieron y se generaron tablas de frecuencia para cada tipo de mecanismo y las especies que presentaron este fenotipo. Por último, se analizaron las bacterias que provocaron infecciones intrahospitalarias

# CAPÍTULO IV

# 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 4.1 Lugar de estudio

En el presente capítulo se detallan los resultados más relevantes de la investigación realizada en el Hospital San Vicente de Paul (HSVP). Este hospital se encuentra catalogado como hospital general de segundo nivel para atención de salud en la región 1 de Ecuador. Con una capacidad de 200 camas para atención interna y externa, tiene la obligación de atender a un aproximado de 700000 personas, correspondientes a la población de la región 1 (Cartera de Servicios Hospitalarios – Ministerio de Salud Pública, 2021). Durante el periodo marzo 2020- febrero 2021, las áreas de consulta externa se mantuvieron sin atención al público debido al estado de emergencia dispuesto por el COE nacional y el ministerio de salud pública (Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social, 2020).

## 4.2 Análisis de muestras y aislamiento de bacterias

Durante el periodo enero-junio 2021 se obtuvieron un total de 330 aislados bacterianos. El género con mayor presencia fue *Escherichia* (53.64%), seguido de *Klebsiella* (18,18%). Las especies con menos presencia fueron *Burkholderia* y *Enterococcus* (Figura 3).

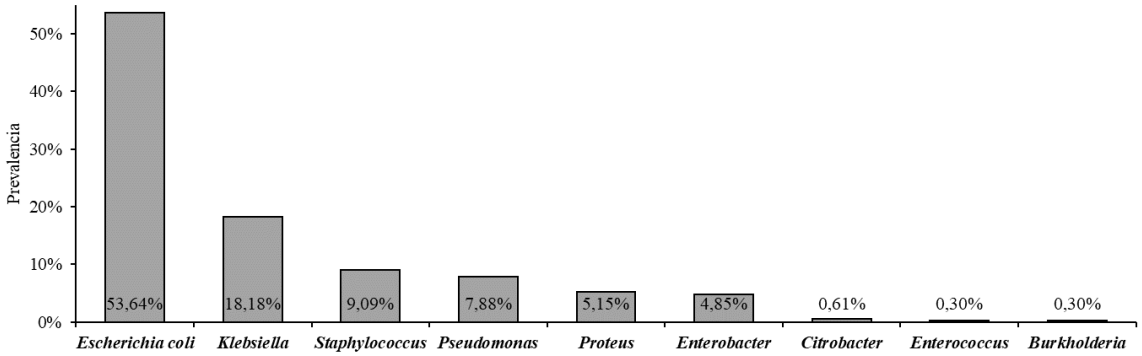



***Figura 3*** *Prevalencia de géneros bacterianos aislados en el Hospital San Vicente de Paúl*

Se dividió las áreas en categorías de áreas externas y áreas internas como se puede observar en el Anexo 1. En relación a las áreas externas, como consulta externa se

detectaron: 114 aislados (34.56%) y 18 aislados (5.50%) en emergencia, siendo esta última área la de mayor incidencia en el hospital. A su vez, en las áreas internas se encontraron: 45 aislados (13.64%) en UCI respiratorio, 43 aislados (13.03%) en cirugía, 22 (6.73%) en medicina interna, 20 (6.12%) en ginecología, y 58 (17.43%) divididas en el resto de áreas (Figura 4).

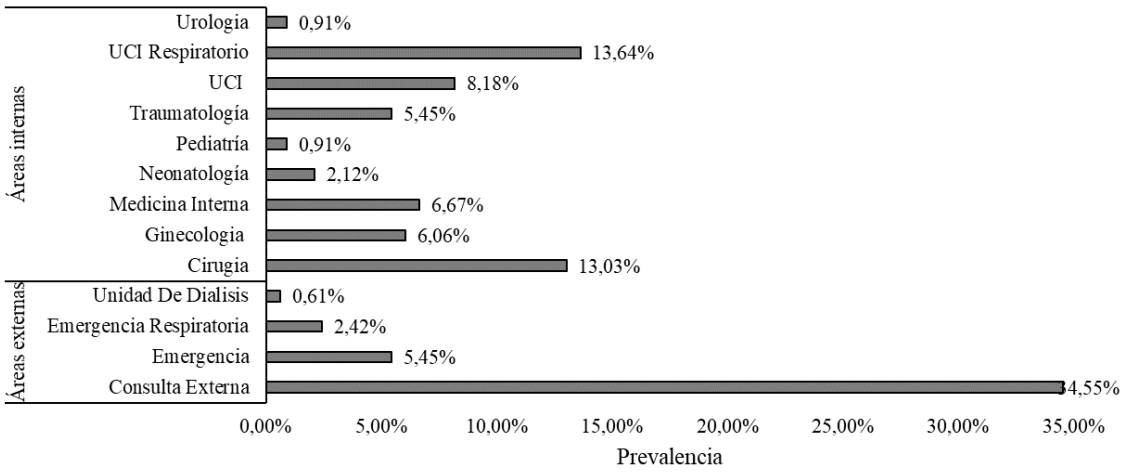



***Figura 4*** *Prevalencia de aislados en las áreas hospitalarias HSVP*

### *4.2.1 Tipos de muestra de acuerdo a las áreas del Hospital*

Durante el periodo enero-febrero 2020, las muestras en estudio, fueron agrupadas en cuatro categorías: herida, orina, respiratorio, fluidos. Las muestras de orina predominaron en áreas externas e internas. En la categoría fluídos se encontraron muestras de semen, secreciones vaginales, líquido amniótico, líquido cefalorraquideo, entre otros. La categoría herida incluyó muestras obtenidas de tejidos, abscesos, pus, hueso entre otras. Por último, la categoría muestras respiratorias que se presentaron mayoritariamente en áreas internas, estuvieron constituidas por secreciones traqueales, lavados nasofaringeos y esputo (Figura 5) (Anexo 1). En total, en el área externa se analizaron 142 de aislados y en área interna se analizaron 188 de aislados. El laboratorio clínico tiene la finalidad de identificar la presencia o ausencia de microorganismos (González de Buitrago, 2010). La disponibilidad de muestras varía dependientemente de la estructura del laboratorio, la capacidad del hospital y el estado clínico que presente el paciente (Margareta Mühlhauser y Lina Rivas, 2014). La prueba elemental y microscópica de orina (EMO) resulta esencial en el diagnóstico médico, además, es suplementada con cultivos microbiológicos como parte de las pruebas rutinarias que se

debe realizar un paciente (Luna Fontalvo, 2020). La predominancia de muestras de orina, es debido a la necesidad de realizar un análisis a esta muestra en todos los pacientes que presenten una anomalía en su salud.

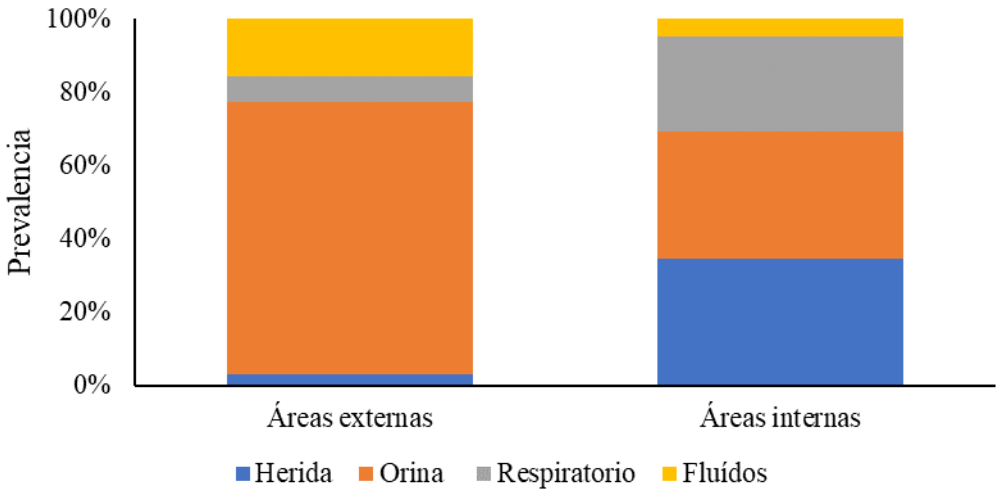



***Figura 5*** *Prevalencia de muestras por categorías en diferentes áreas del hospital HSVP*

### *4.2.2 Prevalencia de géneros bacterianos por muestra*

*Escherichia coli* representó el mayor porcentaje en las categorias de orinas, fluidos y heridas. *Klebsiella* tuvo una amplia presencia en las cuatro categorías de muestras, siendo el género con mayor presencia en muestras respiratorias. El género *Proteus* tuvo presencia en todas las categorías de muestras, aunque, únicamente con bajos porcentajes. *Staphylococcus* conformó cerca del 38.71% en la categoría fluídos. *Pseudomonas* se encontró con una presencia del 1.04% y 28.81% en categorías de heridas y respiratorias, respectivamente (Figura 6). En el análisis de Chí cuadrado, se encontraron correlaciones entre el tipo de muestra y el género bacteriano ($\chi^{2=}$618,59; gl=204; p=<0,0001) por lo que se observa que existió una asociación entre la muestra y los los aislados obtenidos.

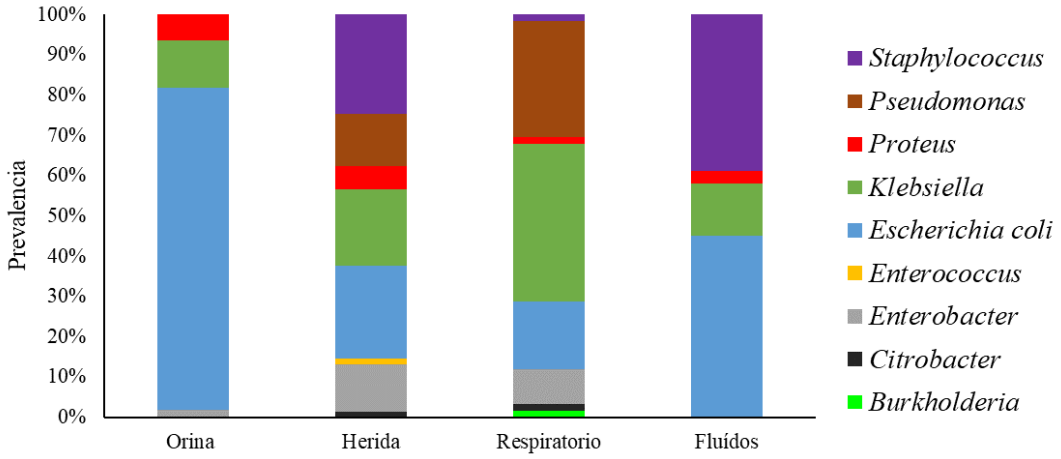



***Figura 6*** *Prevalencia de géneros bacterianos aislados por cada categoría de muestras*

### *4.2.3 Prevalencia de géneros bacterianos por área*

Se analizaron por separado los géneros bacterianos aislados de las áreas externas (Figura 7) y las áreas internas (Figura 8). En las áreas externas, se detectó que *Escherichia coli* tuvo la mayor presencia en todas las especialidades, a excepción de emergencia respiratoria. En el resto de especialidades, *Escherichia coli* representó entre el 66% y el 100%. El siguiente género más abundante fue *Klebsiella*, representando el mayor porcentaje en emergencia respiratoria (75%) y el segundo mayor en consulta externa (14%) y emergencia (22%). El resto de géneros representaron menos del 15% en cada especialidad, siendo los más representativos *Enterobacter* y *Pseudomonas* con el 12% cada uno en emergencia respiratoria (Figura 7). Se encontraron correlaciones entre el área hospitalaria y el género bacteriano mediante análisis de chí cuadrado ($\chi^{2=}$324,56, gl=168; p=<0,0001) por lo que se puede observar asociación entre el área y el género bacteriano aislado (Figura 7)

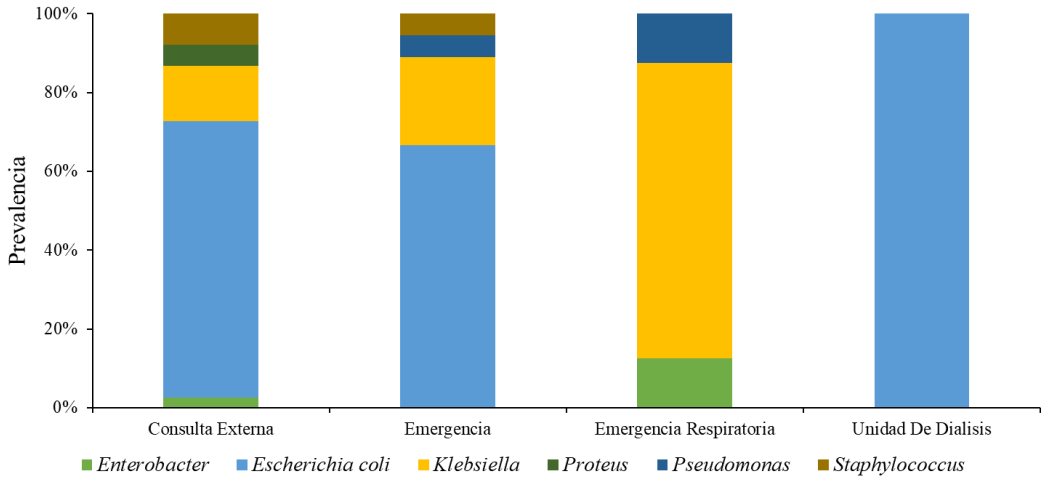



***Figura 7*** *Prevalencia de géneros bacterianos aislados en áreas externas del hospital HSVP*

De la misma manera, *Escherichia coli* fue predominante en las áreas internas, específicamente en urología (100%), ginecología (80%), medicina interna (73%), UCI (44.44%) y cirugía (41.86%). Así como, *Klebsiella* representó el segundo género con mayor presencia, destacando en las especialidades de UCI (25%), UCI respiratorio (31%) y neonatología (28%). Otro género que tuvo presencia fue *Staphylococcus* con el 50% en traumatología, 33% en pediatría y 14% en neonatología. Además, un género destacable fue *Pseudomonas* con 28% en neonatología, 26% en UCI respiratorio y 13% en cirugía (Figura 8). Se observó a *Proteus* con una prevalencia del 33.33% en pediatría, siendo de importancia clínica debido a la capacidad de provocar infecciones urinarias de difícil tratamiento en infantes, esto debido a la capacidad de formar biofilm, método por el cual evita la acción de ciertos antibióticos (Tabatabaei et al., 2021)

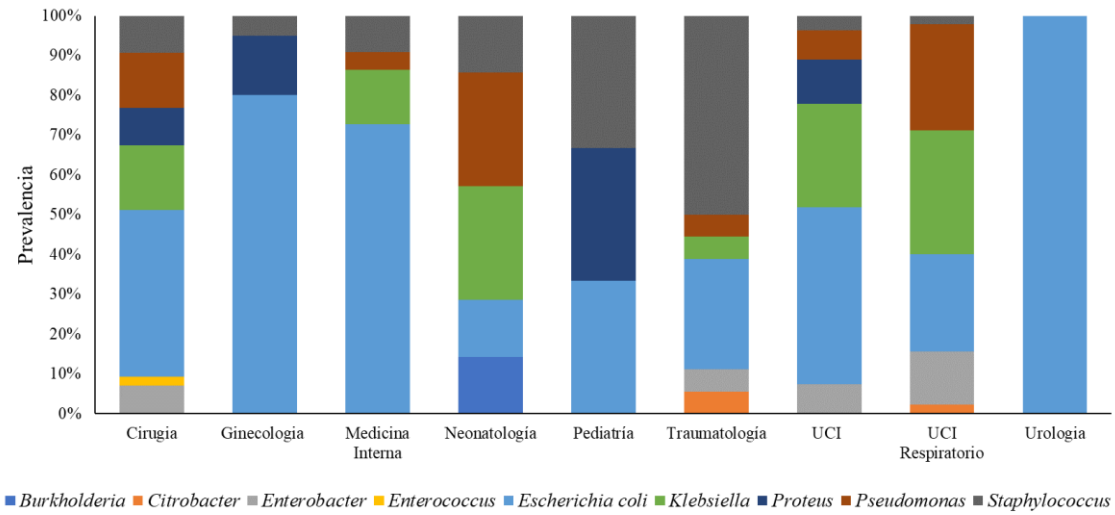



***Figura 8*** *Porcentaje de géneros bacterianos aislados en las áreas internas del hospital*

### *4.2.4 Prevalencia de géneros bacterianos por grupo etario*

El grupo de la tercera edad presentó mayor cantidad de aislados con un total de 121 aislados, encontrándose 8 de los 9 géneros bacterianos que fueron identificados en todo el hospital. Se destacaron Escherichia *coli* (57.02%), seguido de *Klebsiella* (14.88%) y *Pseudomonas* (99.92%). El grupo niñez y adolescencia presentó la menor variedad de géneros, observándose únicamente a *Escherichia coli* 72.73%, *Klebsiella* 18.08% y *Staphylococcus* 9.09%. El grupo neonatos, con 8 aislados, resaltó la presencia de *Pseudomonas*, que al igual que *Klebsiella* mantuvieron una prevalencia del 25% (Figura 9). No se encontraron correlaciones significativas ($\chi^2$=107.99; gl=70; p=0.14) entre el tipo de bacteria y el grupo etario por lo que la presencia de una especie bacteriana no se encuentra en dependencia de la edad del paciente que ha sido atendido.

Díaz (2018) en su análisis de resistencia bacteriana en muestras de pacientes hospitalizados, no encontró una relación consistente entre la distribución de los pacientes y el microorganismo causante de la infección. De manera similar, Morales (2019), en el análisis del perfil bacteriológico en un hospital de primer nivel de la ciudad de Quito-Ecuador, definió a la distribución de bacterias según la edad como inconsistente, presentando diferencias para cada especie con respecto a la asociación con el grupo etario descrito en el periodo de tiempo 2016-2017. Así mismo, Hormozi (2018) no encontró significancia estadística (p>0,05) en la distribución de edad al analizar muestras de pacientes que adquirieron una infección intrahospitalaria.

Por lo descrito, se podría considerar que la edad no implica un motivo para la adquisición de una infección por un agente específico, no obstante, se ha observado que, en pacientes inmunodeprimidos de diferentes rangos de edad, aumenta la presencia de patógenos oportunistas (*P. aeruginosa, Acinetobacter sp, Citrobacter freundii*) (Uwingabiye et al., 2016). Además, se sugiere que pacientes con un sistema inmune poco desarrollado o afectado (neonatos, tercera edad) corren mayor riesgo de contraer una infección por bacterias (Patel y Saiman, 2010). La variabilidad de pacientes y casos clínicos provoca dificultad al momento de medir la distribución de la edad. Se establece que se debe enfocar en pacientes que ingresen en áreas hospitalarias de alto riesgo y las complicaciones que pueden adquirir, libre del grupo etario al que pertenezcan(Grau et al., 2013).

El presente estudio se realizó durante el periodo enero-junio 2021, en el cual el hospital San Vicente de Paul mantuvo una atención incompleta en sus áreas hospitalarias, debido a la influencia de la pandemia por COVID-19. Coll Benejam et al (2021) comenta la situación que sufrió España durante la pandemia, donde se observó el cierre de centros de salud para trasladar su personal a hospitales improvisados, debilitando de esta manera la atención primaria. De la misma forma Mendoza-Popoca y Suárez-Morales (2020) mencionan la reconversión del sistema de salud mexicana, en donde, para manejar el incremento de casos, se debía redireccionar los recursos, incrementando el número de camas para UCI, por medio del cierre de otros servicios de atención primaria. Tranche Iparraguirre et al (2021) destacan el impacto que tuvo la enfermedad COVID-19 frente a personas ancianas, quienes conformaban gran parte de la atención hospitalaria. Durante el periodo Enero-julio 2021, en el HSVP se detuvo la atención en los servicios de ciertas áreas como urología, pediatría, nefrología, consulta externa, entre otras, debido a esto, se presume que existió una variación en la afluencia de pacientes de diferentes grupos etarios, al redireccionar los recursos materiales y humanos de la atención primaria, hacia el cuidado de pacientes COVID-19 positivos. Otros factores a tomar en cuenta fueron, las restricciones de movilidad para la comunidad (Quillupangui, 2021) y el temor de la población en general.

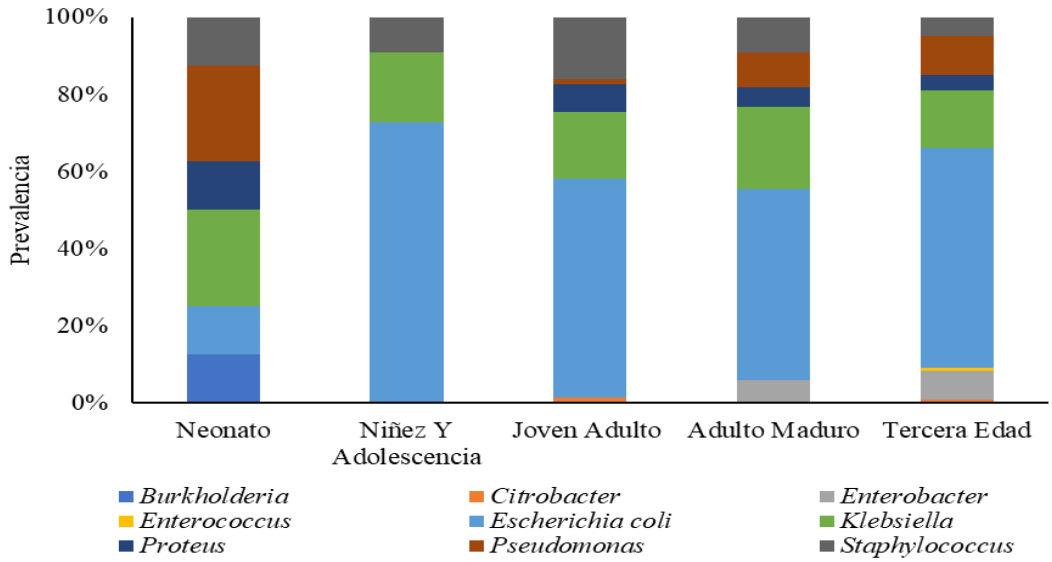



***Figura 9*** *Prevalencia de géneros bacterianos aislados por categoría de edad*

## *4.3* Identificación de perfiles de susceptibilidad en los aislados obtenidos

### *4.3.1 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Escherichia coli*

Se recolectaron 177 aislados de *E. coli*, estos aislados provenían de las áreas externas (consulta externa, emergencia y unidad de diálisis) y las áreas internas (presencia en todas las áreas), en estas se observó un perfil de resistencia del 71.750% para ampicilina, mientras que, para cefalosporinas, la resistencia varió entre el 18.64% para ceftazidima y el 41.24% para cefuroxima y cefotaxima. La resistencia a fluoroquinolonas fue superior al 50%, mientras que, para tetraciclinas fue del 31.64% (Tabla 4)

***Tabla 4***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de E. coli*

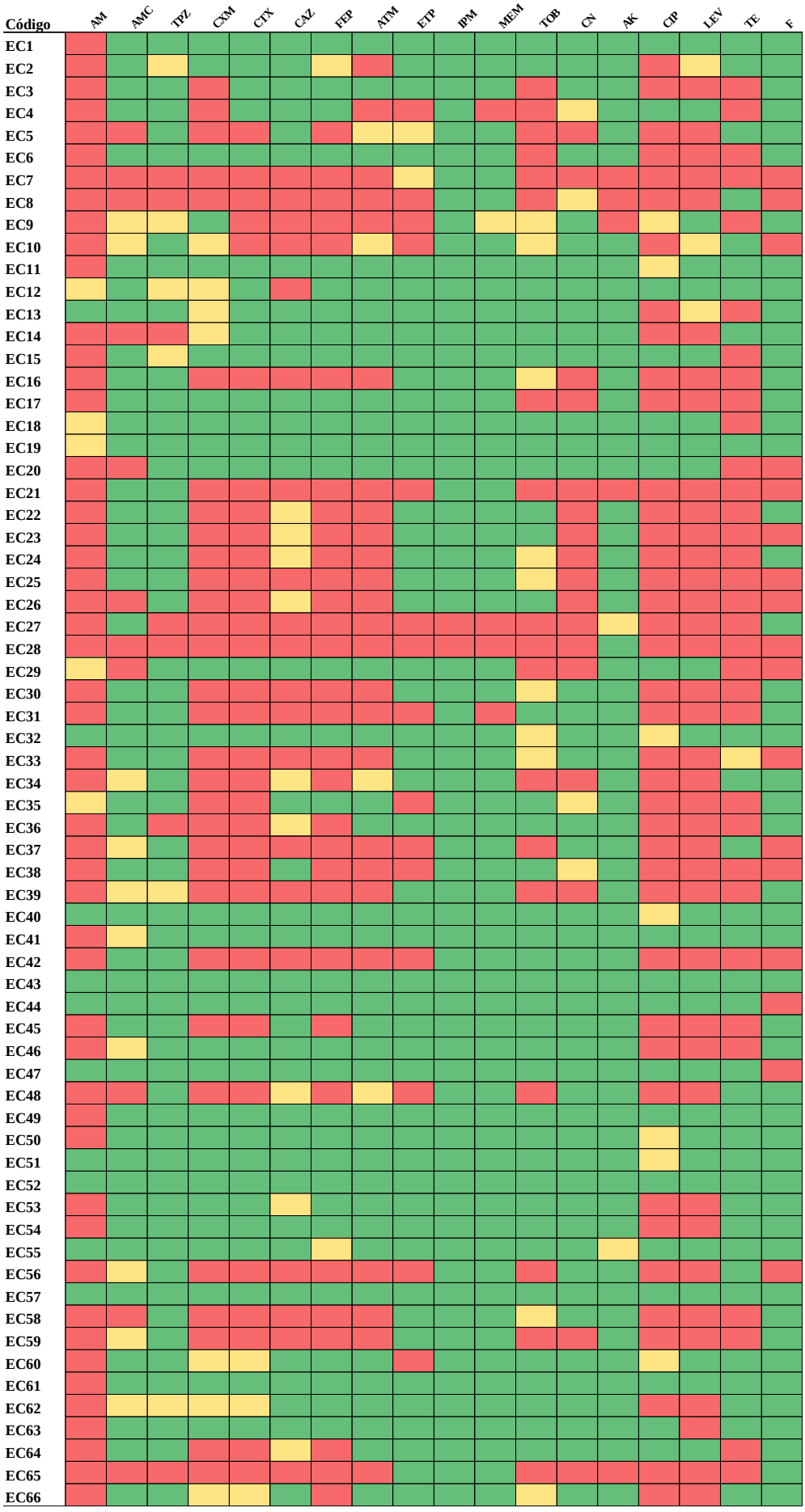
| **Antibiótico** | **S%** | **I%** | **R%** |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 16.95 | 11.30 | 71.75 |
| Amoxicilina-clavulánico | 70.06 | 16.38 | 13.56 |
| Piperacilina-tazobactám | 88.14 | 6.21 | 5.65 |
| Cefuroxima | 44.63 | 14.12 | 41.24 |
| Cefotaxima | 49.72 | 9.04 | 41.24 |
| Ceftazidima | 68.93 | 12.43 | 18.64 |
| Cefepime | 53.11 | 16.95 | 29.94 |
| Aztreonam | 65.54 | 7.34 | 27.12 |
| Ertapenem | 86.44 | 2.82 | 10.73 |
| Imipenem | 98.31 | 0.00 | 1.69 |
| Meropenem | 96.05 | 1.13 | 2.82 |
| Tobramicina | 71.75 | 7.91 | 20.34 |

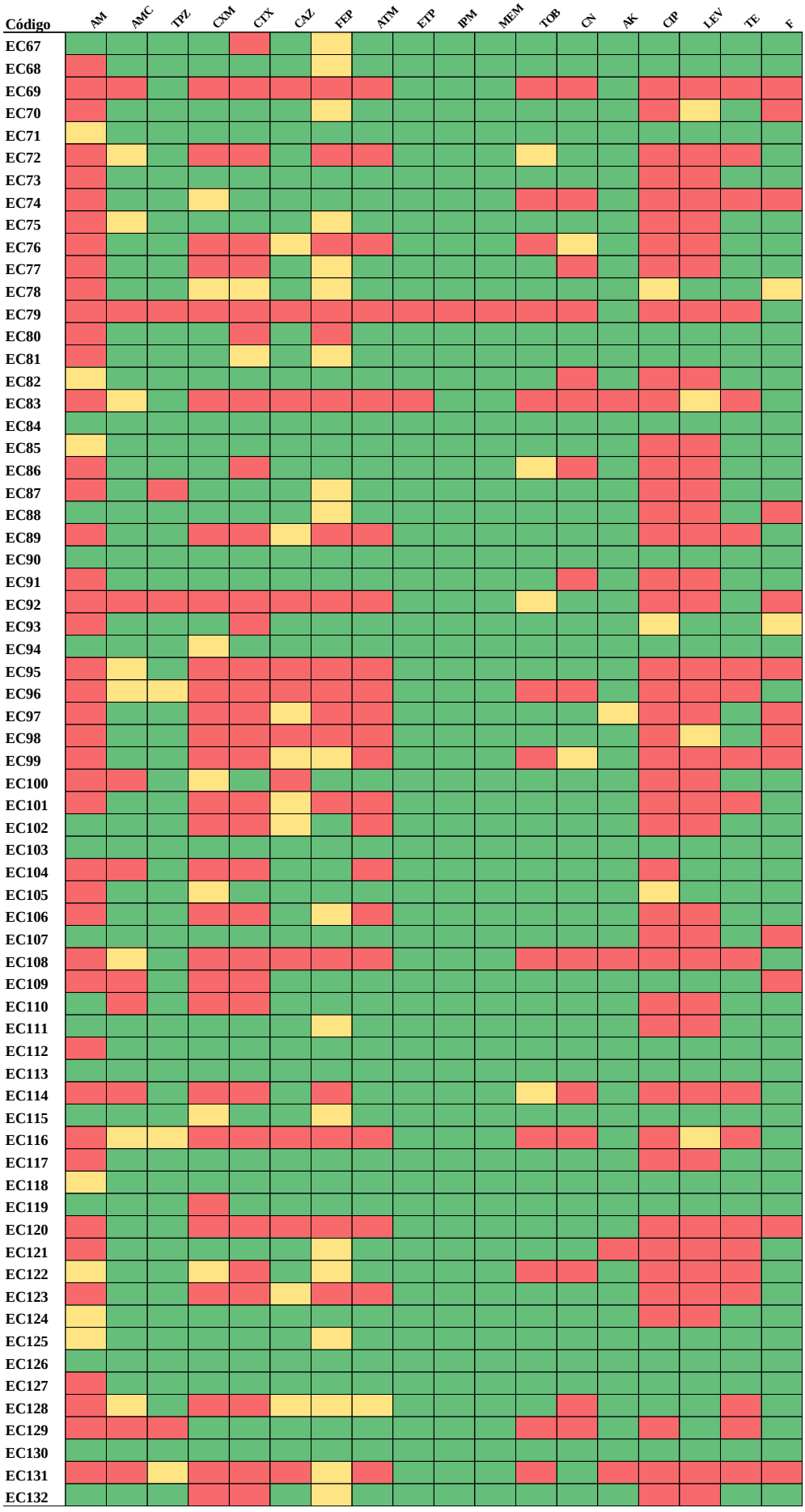
| | | | |
|---|---|---|---|
| Gentamicina | 75.14 | 3.95 | 20.90 |
| Amikacina | 92.09 | 2.26 | 5.65 |
| Ciprofloxacina | 33.90 | 6.21 | 59.89 |
| Levofloxacina | 40.68 | 6.21 | 53.11 |
| Tetraciclina | 66.10 | 2.26 | 31.64 |
| Nitrofurantoína | 80.23 | 1.69 | 18.08 |

Nota* S= sensisble, R=resistente. I=intermedio

En la figura 10 se presenta la tendencia de resistencia en los aislados, siendo el color rojo representativo de un perfil resistente, el color amarillo como intermedio y el color verde representa un perfil susceptible. Se observó que los antibióticos betalactámicos (AM, CXM, CTX, CAZ, FEP, ATM) presentaron la zona con mayor resistencia, seguidos por las familias de fluoroquinolonas y tetraciclinas. De igual forma, de manera general se observó que antibióticos pertenecientes a la familia carbapenémicos, aminoglucósidos, e inhibidores de betalactamasas, presentaron la mejor respuesta inhibiendo el desarrollo bacteriano.

Rodríguez-Pardo et al (2020) disponen la reorganización establecida en los hospitales, donde la atención fue prioritaria para pacientes COVID-19, seguida de pacientes con Ictus agudo. De igual manera López-Blanco et al (2020) expresan la necesidad del seguimiento y tratamiento a pacientes con neuro infecciones, previas, las cuales han resurgido debido a condiciones de estrés, falta de atención médica y posiblemente la relación entre el decaimiento del sistema nervioso central por la infección COVID-19. Álvarez-Lerma (2022) expone la relación entre pacientes COVID-19 positivos y coinfecciones durante su atención debido al uso de equipos invasivos, presentándose infecciones de tracto urinario, neumonía relacionada con ventilación mecánica, bacteriemias entre otros. Se recalca que los aislados obtenidos durante los primeros meses de la investigación, presentaron un perfil de resistencia mayor en comparación de los aislados obtenidos al final de la investigación. Se presume que este patrón se debió a la atención a pacientes críticos, pacientes con comorbilidades, pacientes con emergencias diferentes a COVID-19 y pacientes contagiados con COVID-19.


Código
AM
AMC
TPZ
CXM
CTX
CAZ
FEP
ATM
ETP
IPM
MEM
TOB
CN
AK
CIP
LEV
TE
F
EC1
EC2
EC3
EC4
EC5
EC6
EC7
EC8
EC9
EC10
EC11
EC12
EC13
EC14
EC15
EC16
EC17
EC18
EC19
EC20
EC21
EC22
EC23
EC24
EC25
EC26
EC27
EC28
EC29
EC30
EC31
EC32
EC33
EC34
EC35
EC36
EC37
EC38
EC39
EC40
EC41
EC42
EC43
EC44
EC45
EC46
EC47
EC48
EC49
EC50
EC51
EC52
EC53
EC54
EC55
EC56
EC57
EC58
EC59
EC60
EC61
EC62
EC63
EC64
EC65
EC66


Código
AM
AMC
TPZ
CXM
CTX
CAZ
FEP
ATM
ETP
IPM
MEM
TOB
CN
AK
CIP
LEV
TE
F
EC67
EC68
EC69
EC70
EC71
EC72
EC73
EC74
EC75
EC76
EC77
EC78
EC79
EC80
EC81
EC82
EC83
EC84
EC85
EC86
EC87
EC88
EC89
EC90
EC91
EC92
EC93
EC94
EC95
EC96
EC97
EC98
EC99
EC100
EC101
EC102
EC103
EC104
EC105
EC106
EC107
EC108
EC109
EC110
EC111
EC112
EC113
EC114
EC115
EC116
EC117
EC118
EC119
EC120
EC121
EC122
EC123
EC124
EC125
EC126
EC127
EC128
EC129
EC130
EC131
EC132

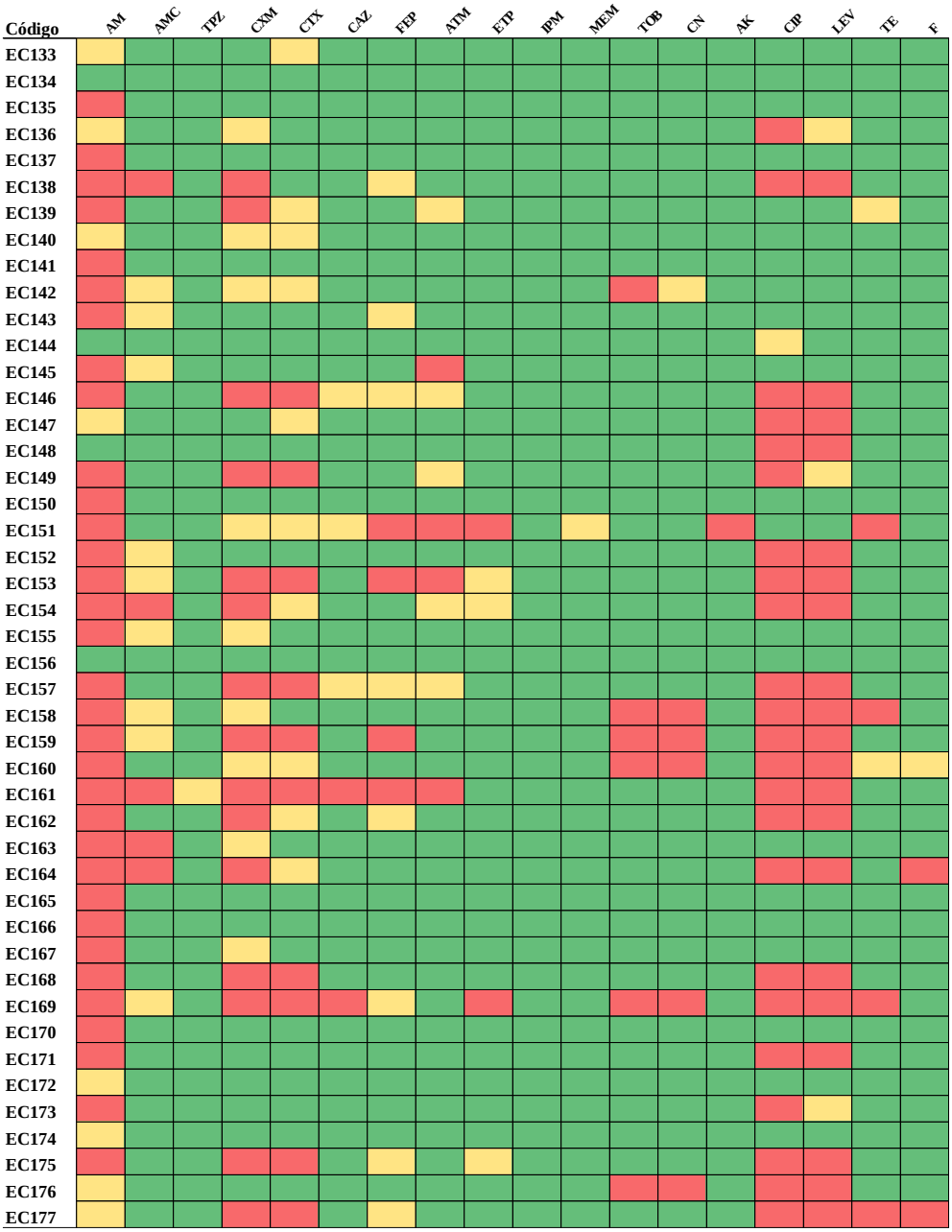



***Figura 10*** *Perfil de sensibilidad de cada aislado de Escherichia coli a los principales antibióticos*

Nota* Rojo=Resistente, Verde=Sensible, Amarrillo=Intermedio, AM=ampicilina, AMC=amoxicilina/clavulánico, TPZ=Piperacilina/tazobactam, CXM=Cefuroxima, CTX=Cefotaxima, CAZ=Ceftazidima, FEP=Cefepima, ATM=Aztreonam, ETP=Ertapenem, IPM=imipenem, MEM=imipenem, TOB=Tobramicina, CN=Gentamicina, AK=Amikacina CIP=Ciprofloxacina, LEV=Levofloxacina, TE=Tetraciclina, F=Nitrofurantoína

#### 4.3.1.1 Aislados multirresistentes de *E. coli*

Se encontraron un total de 35 aislados multirresistentes, predominando la resistencia hacia los grupos de cefalosporinas, monobactámicos, quinolonas, tetraciclinas

y nitrofuranos. En la figura 11 se observan las especies resistentes a 8 grupos de antibióticos entre ellos los carbapenémicos e inhibidores de betalactamasas, así como los perfiles multirresistentes que se presentaron con mayor frecuencia.

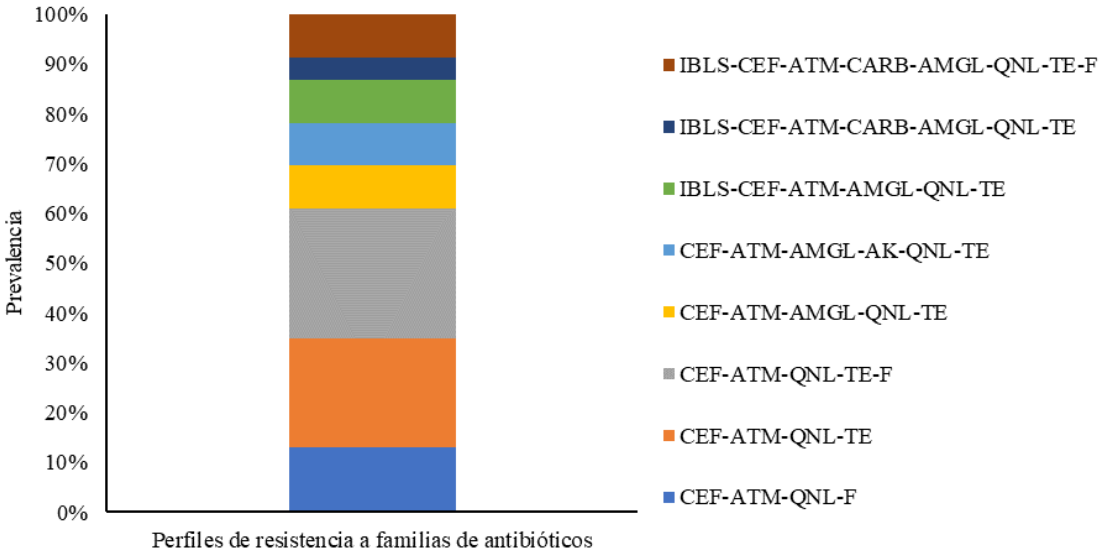



***Figura 11*** *Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en E. coli*
*Nota* IBLS: inhibidores de betalactamasas; CEF: cefalosporinas; ATM: aztreonam; CARB: carbapenémicos; AMG: aminoglucósidos; QNL: quinolonas; TE: tetraciclinas; F: nitrofurantoina*

En la tabla 5 se pueden observar los perfiles de multirresistencia diferentes, que se presentaron en menor frecuencia, pero destacan por la resistencia a inhibidores de betalactamasas (IBLS) y al antibiótico amikacina. La presencia de resistencia hacia IBLS resulta alarmante debido al amplio uso de TZP como tratamiento empírico frente a infecciones graves, lo que ocasionaría limitar el uso de este conjugado (Rodríguez Villodres, 2020). Calles et al (2022) sugiere el control de especies capaces de resistir el accionar de IBLS, debido a que sus mecanismos que no han sido dilucidados, otorgan una ventaja a las especies resistentes frente a los tratamientos convencionales. Por lo expuesto se hace énfasis en los aislados MDR que presentan resistencia a IBLS por su interés clínico.

***Tabla 5***
*Perfiles de resistencia a familias de antibióticos de interés clínico*

| Perfil | Frecuencia |
|---|---|
| IBLS-CEF-ATM-QNL-F | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-QNL-TE | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-QNL-TE-F | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-AK-QNL-TE-F | 1 |

| | |
|---|---|
| CEF-ATM-AMGL-AK-QNL-TE-F | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-AMGL-QNL-TE-F | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-AMGL-AK-QNL-F | 1 |
| IBLS-ATM-CEF-AMGL-AK-QNL-TE | 1 |
| IBLS-CEF-ATM-AMGL-AK-QNL-TE-F | 1 |

*Nota* IBLS: inhibidores de betalactamasas; CEF: cefalosporinas; ATM: aztreonam; CARB: carbapenémicos; AMG: aminoglucósidos; QNL: quinolonas; TE: tetraciclinas; F: nitrofurantoina*

No se encontraron aislados con resistencia extendida (más de 10 grupos de antibióticos). De los aislados multirresistentes, 20 provenían de consulta externa, mientras que 15 aislados se dividieron entre otras áreas internas del hospital. Las unidades de cuidados intensivos presentaron 6 aislados multirresistentes (Tabla 6).

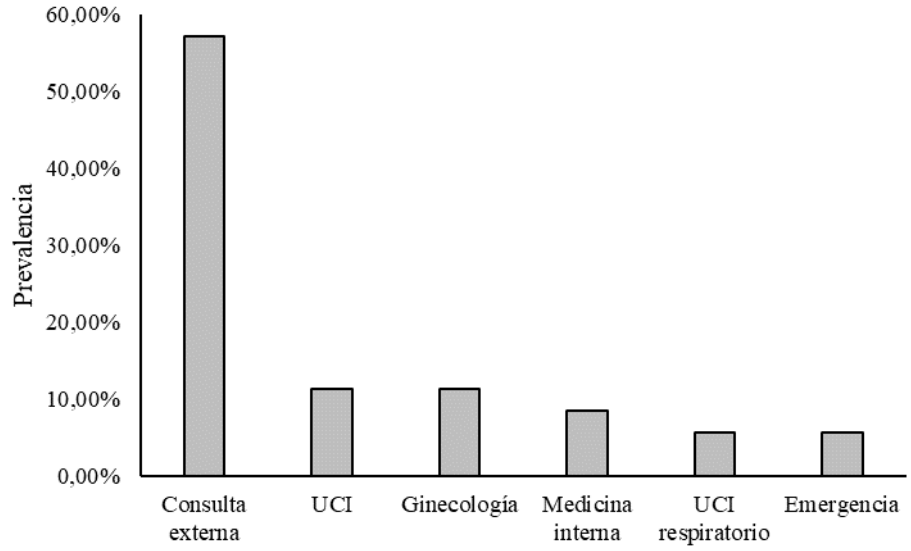



***Figura 12*** *Prevalencia de los aislados multirresistentes en las áreas*

### *4.3.2 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Klebsiella*

Se recolectaron 29 aislados identificados como *K. pneumoniae,* de los cuales el 27.59% provenía de áreas externas del hospital y 72.41% de áreas internas. Se destacó que más del 90% de los aislados presentaron resistencia hacia penicilinas, mientras que el 44,83% de los aislados fueron resistentes a una penicilina conjugada con ácido clavulánico. El 40% fueron resistente a cefalosporinas de 1ra, 3ra y 4ta generación y un 10% de las cepas presentaron resistencia a meropenem y ertapenem. La resistencia hacia aminoglucósidos varió entre el 13% y el 48%, siendo amikacina, el antibiótico con mayor efecto inhibitorio (Tabla 7).

***Tabla 6***

*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislado K. pneumoniae*

| Antibiótico | S% | I% | R% |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 0.00 | 3.45 | 96.55 |
| Amoxicilina-clavulánico | 34.48 | 20.69 | 44.83 |
| Piperacilina-tazobactám | 62.07 | 20.69 | 17.24 |
| Cefuroxima | 34.48 | 10.34 | 55.17 |
| Cefotaxima | 34.48 | 10.34 | 55.17 |
| Ceftazidima | 44.83 | 13.79 | 41.38 |
| Cefepime | 37.93 | 24.14 | 37.93 |
| Aztreonam | 44.83 | 6.90 | 48.28 |
| Ertapenem | 62.07 | 17.24 | 20.69 |
| Imipenem | 93.10 | 3.45 | 3.45 |
| Meropenem | 89.66 | 0.00 | 10.34 |
| Tobramicina | 44.83 | 6.90 | 48.28 |
| Gentamicina | 58.62 | 3.45 | 37.93 |
| Amikacina | 86.21 | 0.00 | 13.79 |
| Ciprofloxacina | 31.03 | 13.79 | 55.17 |
| Levofloxacina | 41.38 | 20.69 | 37.93 |
| Tetraciclina | 44.83 | 10.34 | 44.83 |
| Nitrofurantoína | 51.72 | 10.34 | 37.93 |

En la Figura 13 se observa que los aislados “KP18” y “KP24” presentaron un perfil de resistencia hacia la mayoría de antibióticos probados, considerándose como multirresistente a 5 o más familias. Solo los aislados KP16, KP17, KP19, KP21 y KP28 presentaron resistencia a dos o menos antibióticos, no obstante, ningún asilado presentó sensibilidad a todos los antibióticos (Figura 13).

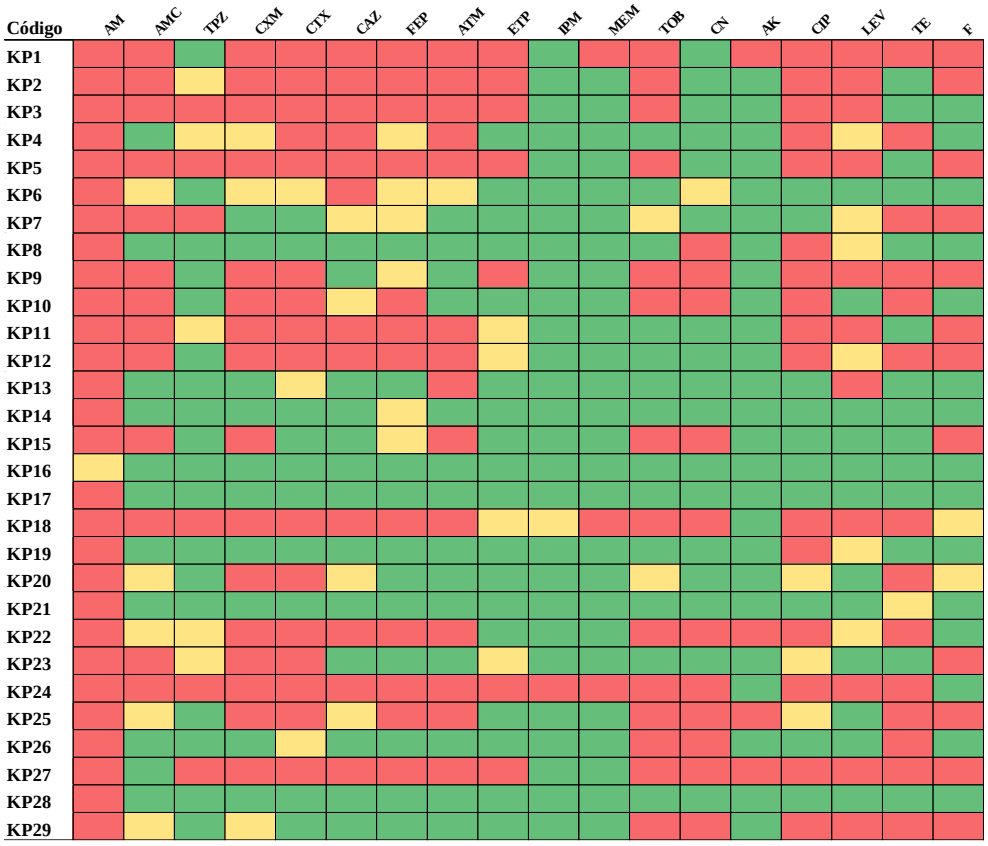



***Figura 13*** *Perfil de sensibilidad de los aislados K. pneumoniae a los principales antibióticos*

En cuanto a *K. oxytoca* se encontró que 17 aislados provenían de áreas externas (58.62%) y 12 de áreas internas (41.38%). De manera similar a la especie *K. pneumoniae*, los aislados presentaron una resistencia a penicilinas del 93.10%, mientras que, la resistencia a penicilinas con ácido clavulánico fue mayor del 62.07%; la conjugación de una penicilina con tazobactam resultó con un porcentaje de resistencia de (37.93%). La resistencia hacia cefalosporinas llegó a superar el 40%, incluyendo al aztreonam. Además, resaltó una resistencia mayor al 20% hacia carbapenémicos, siendo meropenem el que mantuvo menor resistencia (20.69%). Se destacó también una resistencia del 55.17% hacia nitrofurantoína (Tabla 8).

***Tabla 7***
*Perfil de susceptibilidad de K. oxytoca*

| Antibiótico | S% | I% | R% |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 6.90 | 0.00 | 93.10 |
| Amoxicilina-clavulánico | 24.14 | 13.79 | 62.07 |
| Piperacilina-tazobactám | 55.17 | 6.90 | 37.93 |
| Cefuroxima | 24.14 | 6.90 | 68.97 |
| Cefotaxima | 31.03 | 13.79 | 55.17 |
| Ceftazidima | 44.83 | 13.79 | 41.38 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cefepime | 27.59 | 31.03 | 41.38 |
| Aztreonam | 37.93 | 13.79 | 48.28 |
| Ertapenem | 51.72 | 10.34 | 37.93 |
| Imipenem | 75.86 | 0.00 | 24.14 |
| Meropenem | 79.31 | 0.00 | 20.69 |
| Tobramicina | 44.83 | 3.45 | 51.72 |
| Gentamicina | 58.62 | 6.90 | 34.48 |
| Amikacina | 86.21 | 3.45 | 10.34 |
| Ciprofloxacina | 13.79 | 10.34 | 75.86 |
| Levofloxacina | 27.59 | 13.79 | 58.62 |
| Tetraciclina | 55.17 | 3.45 | 41.38 |
| Nitrofurantoína | 44.83 | 0.00 | 55.17 |

La figura 14 representa los perfiles de susceptibilidad de cada aislado diferenciado por colores. Se observó una tendencia de resistencia en los aislados obtenidos durante el inicio de la investigación. Se pudo observar 4 aislados multirresistentes, con susceptibilidad únicamente a amikacina. Estos aislados resultaron representativos debido a que provinieron de áreas internas de alto riesgo como medicina interna, UCI y emergencia respiratoria. Esta última funcionó para separar pacientes con sintomatología COVID-19 y en caso de ser positivos, iniciar el tratamiento previo a su ingreso en otras áreas como medicina interna o UCI respiratoria.

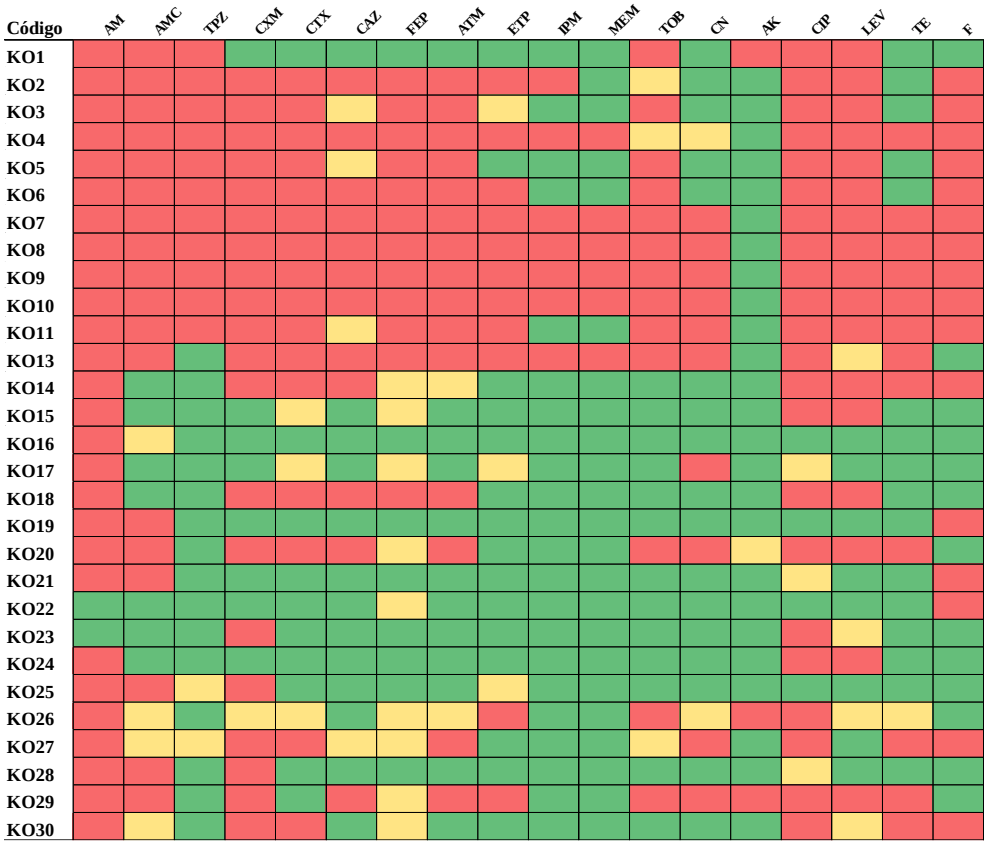



***Figura 14*** *Perfil de sensibilidad de los aislados K. oxytoca a los principales antibióticos*

#### 4.3.2.1 Aislados multirresistentes

Se encontraron un total de 13 cepas multirresistentes en el caso de *K. pneumoniae* y 16 en *K. oxytoca*, llegando a representar entre el 45 y 50% del total de cepas para este género. En ambas especies se destacaron los perfiles de resistencia para inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, monobactams, quinolonas y nitrofuranos, como uno de los más predominantes. Además, se observó que la resistencia a monobactam, quinolonas y nitrofuranos se encuentra ampliamente distribuida en todos los perfiles. la reiterada aparición de cepas resistentes a inhibidores de betalactamasas sugiere la presencia de cepas productoras de BLEE. (Figura 15).

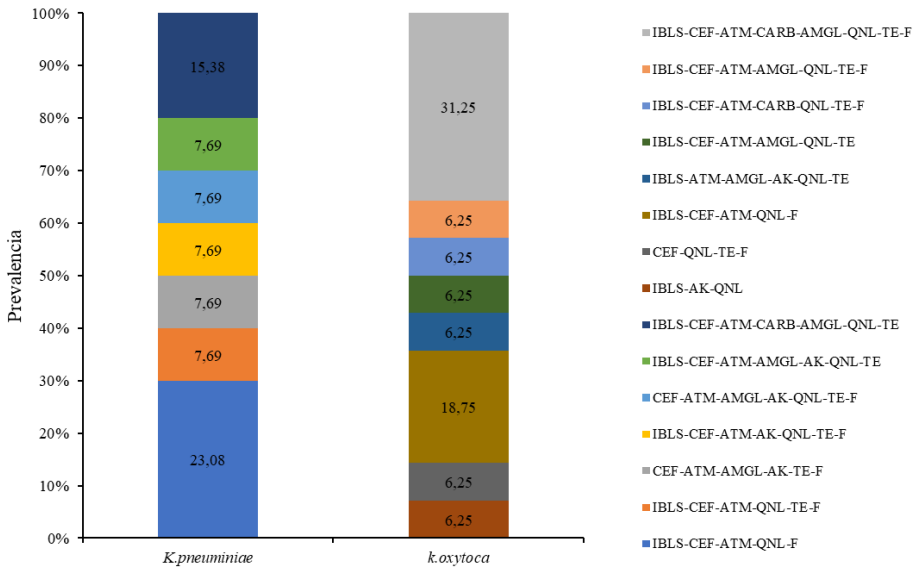



***Figura 15*** *Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en Klebsiella pneumoniae (A) y Klebsiella oxytoca (B)*
*Nota* IBLS: inhibidores de betalactamasas; CEF: cefalosporinas; ATM: aztreonam; CARB: carbapenémicos; AMG: aminoglucósidos; QNL: quinolonas; TE: tetraciclinas; F: nitrofurantoina*

Al analizar la distribución de ambas especies de *Klebsiella* en el área hospitalaria, se encontró que *K. oxytoca* tuvo mayor presencia de aislados multirresistentes en el área de emergencia respiratoria (Figura 16). Mientras que, *K. pneumoniae* presentó homogeneidad en las diferentes áreas internas y externas (Tabla 38).

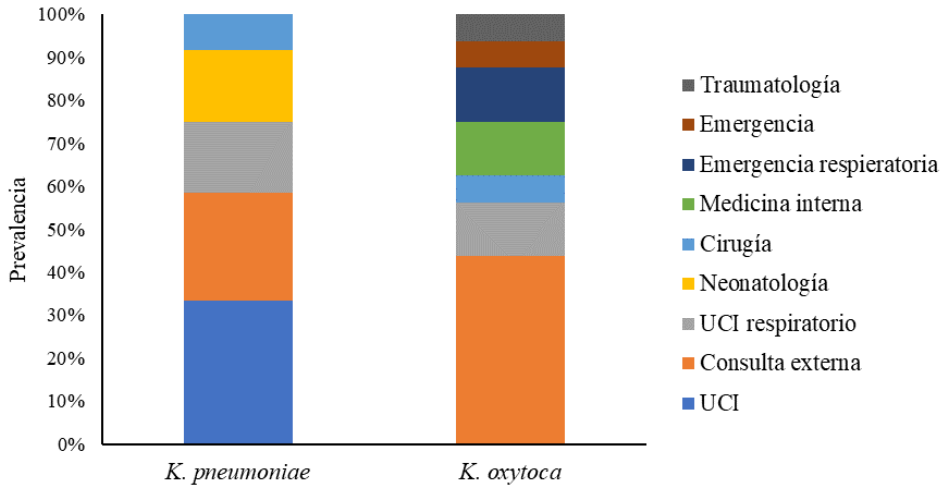



***Figura 16*** *Prevalencia de aislados de Klebsiella multirresistente en cada área hospitalaria*

### *4.3.3 Perfil de susceptibilidad para aislados de Proteus*

Se lograron obtener aislados para las especies *P. mirabilis* y *P. vulgaris*, siendo la primera especie la que tuvo mayor presencia con 15 aislados; mientras que *P. vulgaris* sólo presentó 3 aislados. Dentro del perfil de susceptibilidad, en *P. mirabilis* se destacó el alto porcentaje de resistencia a quinolonas y tetraciclinas, llegando a ser mayor del 50%. Para el resto de antibióticos no sobrepasó el 20% (Tabla 10). *Proteus* ha presentado resistencia hacia nitrofurantoína, por lo que este medicamento no es recomendado para infecciones urinarias causadas por este patógeno. (Gardiner et al., 2019). Se ha encontrado genes específicos para la resistencia de nitrofurantoína en el cromosoma de esta especie, los cuales regulan bombas de eflujo para expulsar el medicamento hacia fuera de la célula, además de modificaciones en otros genes que median la producción de la proteína diana del medicamento, por lo que su resistencia se considera intrínseca (Osei Sekyere, 2018).

***Tabla 8***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de P. mirabilis*

| Antibiótico | S% | I% | R% |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 66,67 | 13,33 | 20,00 |
| Amoxicilina-clavulánico | 80,00 | 6,67 | 13,33 |
| Piperacilina-tazobactám | 100,00 | 0,00 | 0,00 |
| Cefuroxima | 80,00 | 6,67 | 13,33 |
| Cefotaxima | 86,67 | 6,67 | 6,67 |
| Ceftazidima | 100,00 | 0,00 | 0,00 |
| Cefepime | 80,00 | 13,33 | 6,67 |
| Aztreonam | 93,33 | 0,00 | 6,67 |
| Ertapenem | 93,33 | 0,00 | 6,67 |
| Imipenem | 100,00 | 0,00 | 0,00 |
| Meropenem | 100,00 | 0,00 | 0,00 |
| Tobramicina | 73,33 | 20,00 | 6,67 |
| Gentamicina | 86,67 | 0,00 | 13,33 |
| Amikacina | 100,00 | 0,00 | 0,00 |
| Ciprofloxacina | 26,67 | 20,00 | 53,33 |
| Levofloxacina | 46,67 | 13,33 | 40,00 |
| Tetraciclina | 20,00 | 13,33 | 66,67 |
| Nitrofurantoína | 13,33 | 0,00 | 86,67 |

En la figura 17 se obseva el patrón de resistencia y susceptibilidad en los aislados de *P. mirabilis*, destacó unicamente la marcada resistencia a tetraciclina, nitrofurantoina y ciprofloxacina.

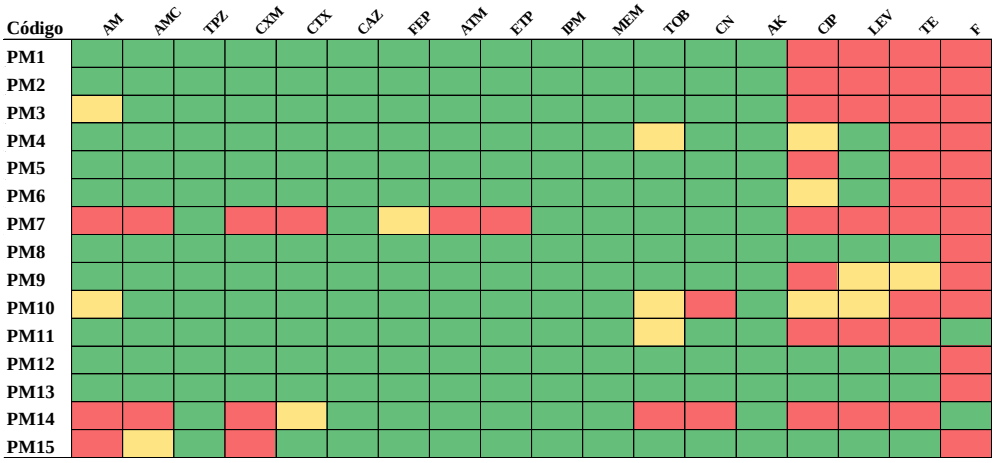



***Figura 17*** *Perfil de sensibilidad de los aislados P. mirabilis a los principales antibióticos*

#### 4.3.3.1 Aislados multirresistentes

Debido a la resistencia intrínseca que presenta esta especie, no se consideran multirresistentes (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020). No obstante, es importante mencionar a los aislados que presentaron resistencia hacia IBLs y quinolonas provinieron de las áreas de UCI (3 aislados) y cirugía (1 aislado). Se ha observado la relación entre el uso de sondas en pacientes inmunodeprimidos y la adquisición de una infección por *Proteus* (Beltrán et al., 2021), además, se ha identificado que esta especie es capaz de producir infecciones en sitio quirúrgico, presentando complicaciones en la recuperación postoperatoria (Flores et al., 2021).

### *4.3.4 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Enterobacter*

Se lograron obtener 15 aislados del género *Enterobacter* de los cuales, 12 pertenecieron a la especie *E. aerogenes*, 2 a *E. cloacae* y 1 a *E. aglomerans*. En la tabla 11 se logra observar el perfil de susceptibilidad para la especie con mayor presencia. Se destacó la resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico (AMC=75%), cefalosporinas (CAZ=50%), aminoglucósidos (CN=58%) y nitrofuranos (F=75%) (tabla 11).

***Tabla 9***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos en los aislados de Enterobacter aerógenes*

| Antibiótico | S% | I% | R% |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| Amoxicilina-clavulánico | 16.67 | 8.33 | 75.00 |
| Piperacilina-tazobactám | 50.00 | 33.33 | 16.67 |
| Cefuroxima | 0.00 | 25.00 | 75.00 |
| Cefotaxima | 25.00 | 8.33 | 66.67 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ceftazidima | 41.67 | 8.33 | 50.00 |
| Cefepime | 50.00 | 8.33 | 41.67 |
| Aztreonam | 25.00 | 0.00 | 75.00 |
| Ertapenem | 25.00 | 8.33 | 66.67 |
| Imipenem | 58.33 | 16.67 | 25.00 |
| Meropenem | 75.00 | 25.00 | 0.00 |
| Tobramicina | 33.33 | 8.33 | 58.33 |
| Gentamicina | 41.67 | 0.00 | 58.33 |
| Amikacina | 75.00 | 25.00 | 0.00 |
| Ciprofloxacina | 25.00 | 33.33 | 41.67 |
| Levofloxacina | 66.67 | 0.00 | 33.33 |
| Tetraciclina | 41.67 | 0.00 | 58.33 |
| Nitrofurantoína | 25.00 | 0.00 | 75.00 |

En la figura 18 se muestra el mapa de calor para la resistencia y sensibilidad de *E. aerogenes* aislada de las muestras clínicas. Predominaron los perfiles de resistencia hacia cefalosporinas, esto debido a mecanismos intrínsecos de resistencia a betalactámicos, por lo cual amoxicilina/clavulanato y ampicilina mantienen una región resistente ampliamente distribuida. Es importante recalcar, además, la presencia de aislados resistentes a aminoglucósidos (CN y TOB), mientras que AK presenta 3 aislados con susceptibilidad intermedia. En un estudio realizado en Perú, se demostró cepas de *Enterobacter* con resistencias hacia amikacina del 18%, mientras que para gentamicina llegaba a ser del 50% (Garcia Auqui y Mescua De La Cruz, 2018). Mientras que Shantiaee et al. (2022) demostró la presencia que el 64% de los aislados de *Enterobacter* fueron resistentes a todas las cefalosporinas, demostrando mecanismos tipo AmpC.

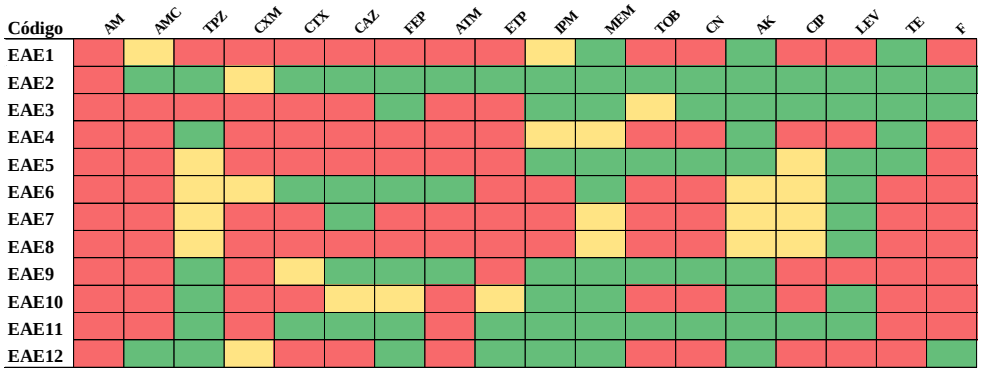



***Figura 18*** *Perfil de sensibilidad de los aislados E: aerógenes a los principales antibióticos*

### 4.3.4.1 Aislados multirresistentes

De los aislados encontrados, el 50% resultó ser MDR, presentando solamente dos perfiles repetidos. La literatura científica sugiere que la bacteria presenta una resistencia intrínseca hacia IBLs, además de cefalosporinas de primera y segunda generación, por lo

que no fueron tomadas en cuenta para medir mulitrresistencia (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020). Se destacaron dos perfiles con 3 aislados que presentan resistencia a carbapenémicos, además de los demás betalactámicos (Figura 18).

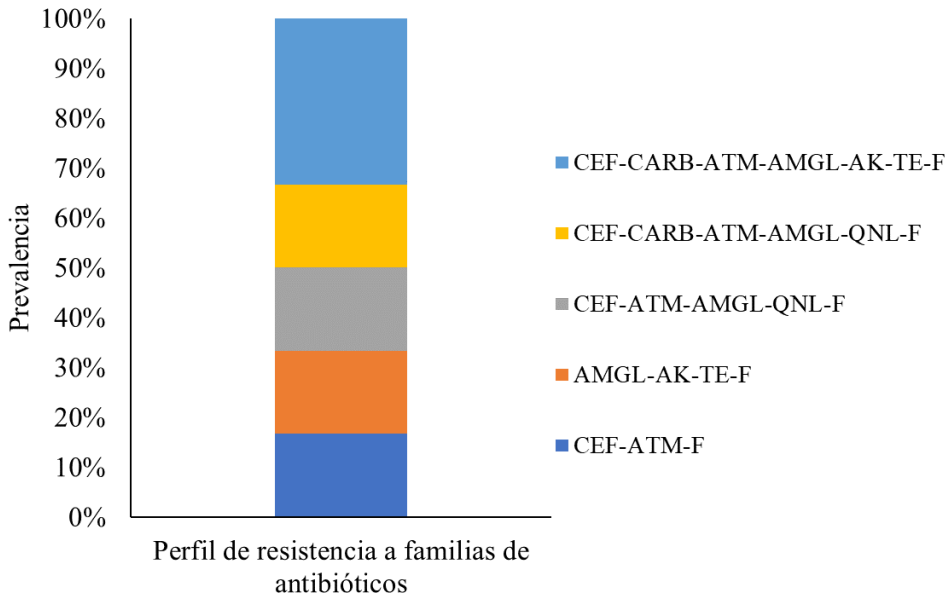



***Figura 19*** *Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en E. aerogenes.*

Los aislados MDR fueron obtenidos únicamente de áreas internas del hospital, siendo más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos. Las infecciones predominantes que originaron los aislados fueron de tracto respiratorio superior y urinarias (figura 20). Esta especie empieza a ganar importancia dentro de infecciones intrahospitalarias debido a la colonización en pacientes inmunodeprimidos, provocando infecciones urinarias, infecciones de sitio quirúrgico (Salimiyan rizi et al., 2020). Işık et al (2019) además, reporta el incremento de casos de infecciones de tracto respiratorio en neonatos, en su estudio, se observó el contagio de 12 bebes prematuros, en periodos de 7 días, con cepas del mismo tipo clonal.

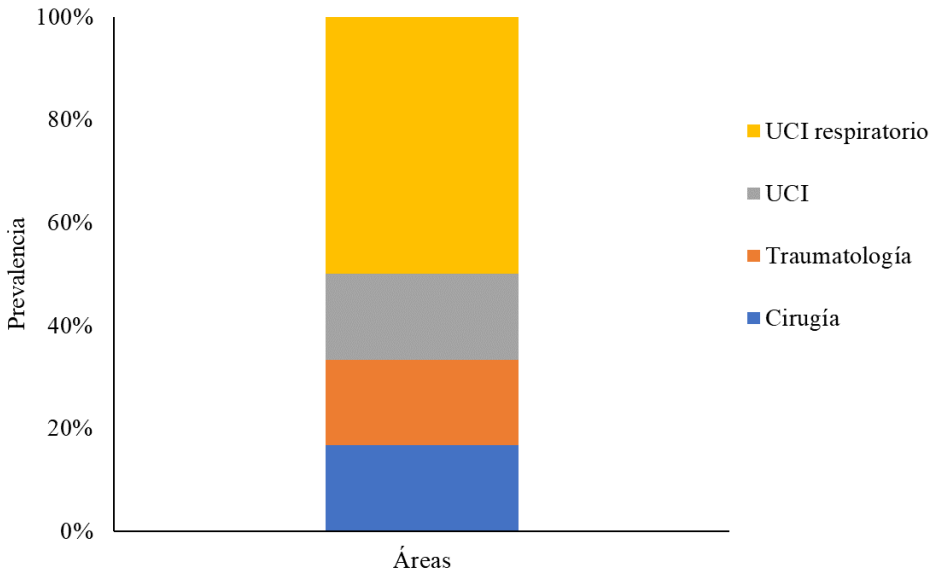



***Figura 20*** *Prevalencia de aislados de E. aerógenes multirresistente en cada área hospitalaria*

### *4.3.5 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Pseudomona aeruginosa*

Se obtuvieron un total de 24 aislados identificadas como *P. aeruginosa*. Tras realizar las pruebas de susceptibilidad, se identificó que el 25% fueron resistentes a cefalosporinas (FEP), además, se identificó que un 8% de las cepas fueron resistentes a carbapenémicos (tabla 13).

***Tabla 10***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislados de P. aeruginosa*

| Antibiótico | %S | %I | %R |
|---|---|---|---|
| Ceftazidima | 62,50 | 20,83 | 16,67 |
| Cefepima | 70,83 | 4,17 | 25,00 |
| Aztreonam | 33,33 | 20,83 | 45,83 |
| Imipenem | 83,33 | 4,17 | 12,50 |
| Meropenem | 83,33 | 8,33 | 8,33 |
| Netilmicina | 91,67 | 0,00 | 8,33 |
| Tobramicina | 50,00 | 0,00 | 50,00 |
| Gentamicina | 62,50 | 4,17 | 33,33 |
| Amikacina | 79,17 | 4,17 | 16,67 |
| Ciprofloxacina | 29,17 | 8,33 | 62,50 |
| Levofloxacina | 12,50 | 33,33 | 54,17 |

Se identificaron dos aislados con un perfil de resistencia para carbapenémicos. Además, un aislado fue resistente al resto de betalactámicos, por lo que se puede inferir que es una bacteria productora de carbapenemasas, las cuales tienen la capacidad de hidrolizar múltiples betalactámicos. La resistencia únicamente a meropenem sugiere la

actividad de impermeabilidad de membrana, no obstante, se necesitan análisis moleculares para su confirmación (Figura 21).

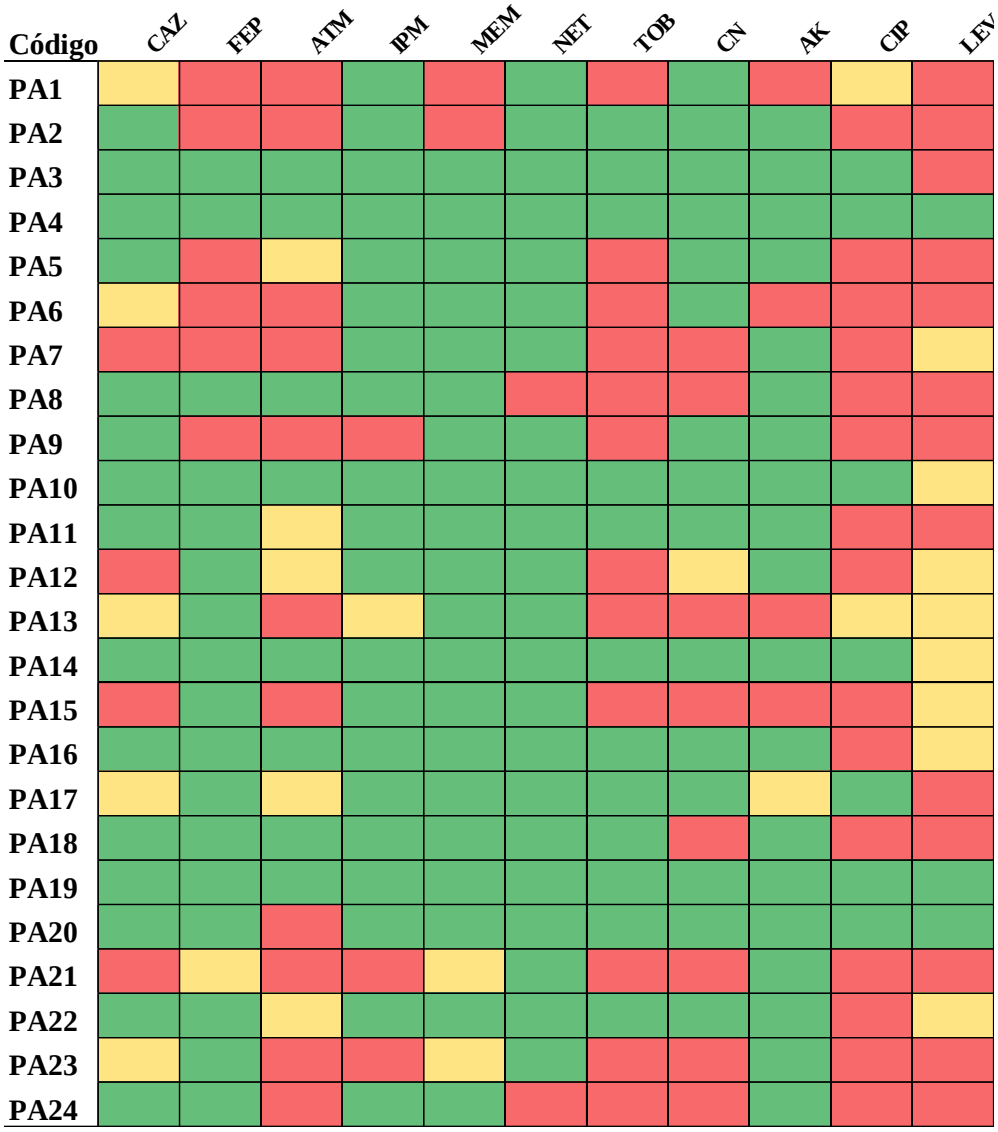



***Figura 21*** *Perfil de sensibilidad de los aislados de P. aeruginosa a los principales antibióticos*

#### 4.3.5.1 Aislados multirresistentes

Se detectaron 9 aislados MDR, de los cuales PA1 y PA6 presentaron perfiles de resistencia iguales, al igual que PA13 y PA15, mientras que el resto varió con la presencia o ausencia de cefalosporinas y aminoglucósidos. Las quinolonas se presentaron en todos los perfiles detectados, seguido por aminoglucósidos y monobactams (Figura 22). Solórzano y Parrales (2021) en su estudio analizan la resistencia acumulada en el periodo 2017-2019, demostrando resistencias superiores del 40% hacia todas las familias de antibióticos, llegando a superar el 80% para quinolonas en aislados de muestras de orina. Hernández et al. (2021) encontró que la presencia intrínseca de mecanismos tipo AmpC

en esta especie, provoca resistencia hacía cefalosporinas, además, Rodríguez Villodres (2020) demostró que los genes que codifican para este mecanismo, además confieran cierta resistencia hacia quinolonas e inhibidores de betalactamasas.

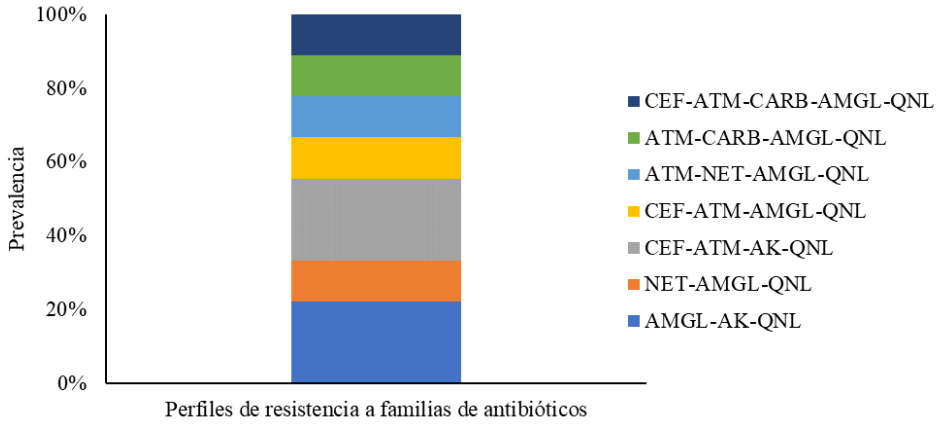



***Figura 22*** *Perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en P. aeruginosa*

Los aislados multirresistentes se encontraron únicamente en áreas internas, entre las cuales se destacan la presencia en UCI y cirugía. Se conoce a *P. aeruginosa* como un patógeno oportunista, por lo que su presencia en estas áreas sugiere una infección intrahospitalaria (Figura 23).

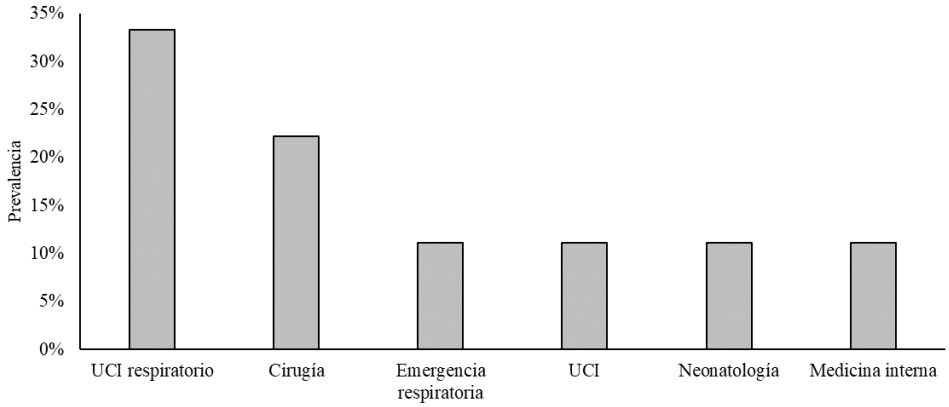



***Figura 23*** *Prevalencia de aislados multirresistentes de P. aeruginosa en las áreas hospitalarias*

### *4.3.6 Perfil de susceptibilidad de los aislados de Staphylococcus*

Se obtuvieron 22 aislados identificados como *S. aureus* y 8 aislados denominados como *Staphylococcus* spp. (coagulasa negativa). Se destacó que el 100% de ambas especies fueron resistentes a penicilina. En cambió se observó una diferencia entre la respuesta a gentamicina, siendo menor la resistencia en *S. aureus* (9%). Se pudo observar

el mismo patrón en el resto de antibióticos, a excepción de trimetropin/sulfametoxazol (Tabla 15).

***Tabla 11***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de Staphylococcus*

| | ***S. aureus*** | | | ***Staphylococcus* spp.** (coagulasa -) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **%I** | **%R** | **%S** | **%I** | **%R** | **%S** |
| **Penicilina** | 0.00 | 100.00 | 0.00 | 0.00 | 100.00 | 0.00 |
| **Cefoxitina** | 0.00 | 50.00 | 50.00 | 0.00 | 50.00 | 50.00 |
| **Gentamicina** | 40.91 | 9.09 | 50.00 | 12.50 | 50.00 | 37.50 |
| **Azitromicina** | 4.55 | 54.55 | 40.91 | 0.00 | 87.50 | 12.50 |
| **Eritromicina** | 22.73 | 31.82 | 45.45 | 12.50 | 50.00 | 37.50 |
| **Clindamicina** | 4.55 | 27.27 | 68.18 | 0.00 | 50.00 | 50.00 |
| **Ciprofloxacina** | 4.55 | 31.82 | 63.64 | 0.00 | 50.00 | 50.00 |
| **Tetraciclina** | 0.00 | 27.27 | 72.73 | 25.00 | 37.50 | 37.50 |
| **Linezolid** | 0.00 | 4.55 | 95.45 | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| **Sulfametaxol-trimetropin** | 13.64 | 36.36 | 50.00 | 37.50 | 25.00 | 37.50 |

En la figura 24 se observó una predominancia de aislados sensibles (área verde) con respecto a los aislados resistentes (área roja). Los aislados con áreas rojas en el antibiótico cefoxitín, representan cepas meticilino resistentes (MRSA). En la figura 25 se observan tres aislados de *Staphylococcus* spp. coagulasa negativa con un perfil similar, a pesar de haber provenido de diferentes áreas, muestras y fechas. No obstante, no hay evidencia de problemas con los discos de antibióticos debido a que no existieron interferencias con las muestras de *S. aureus* ATCC 25923 procesadas a la vez; lo que indica que no existió errores en la prueba.

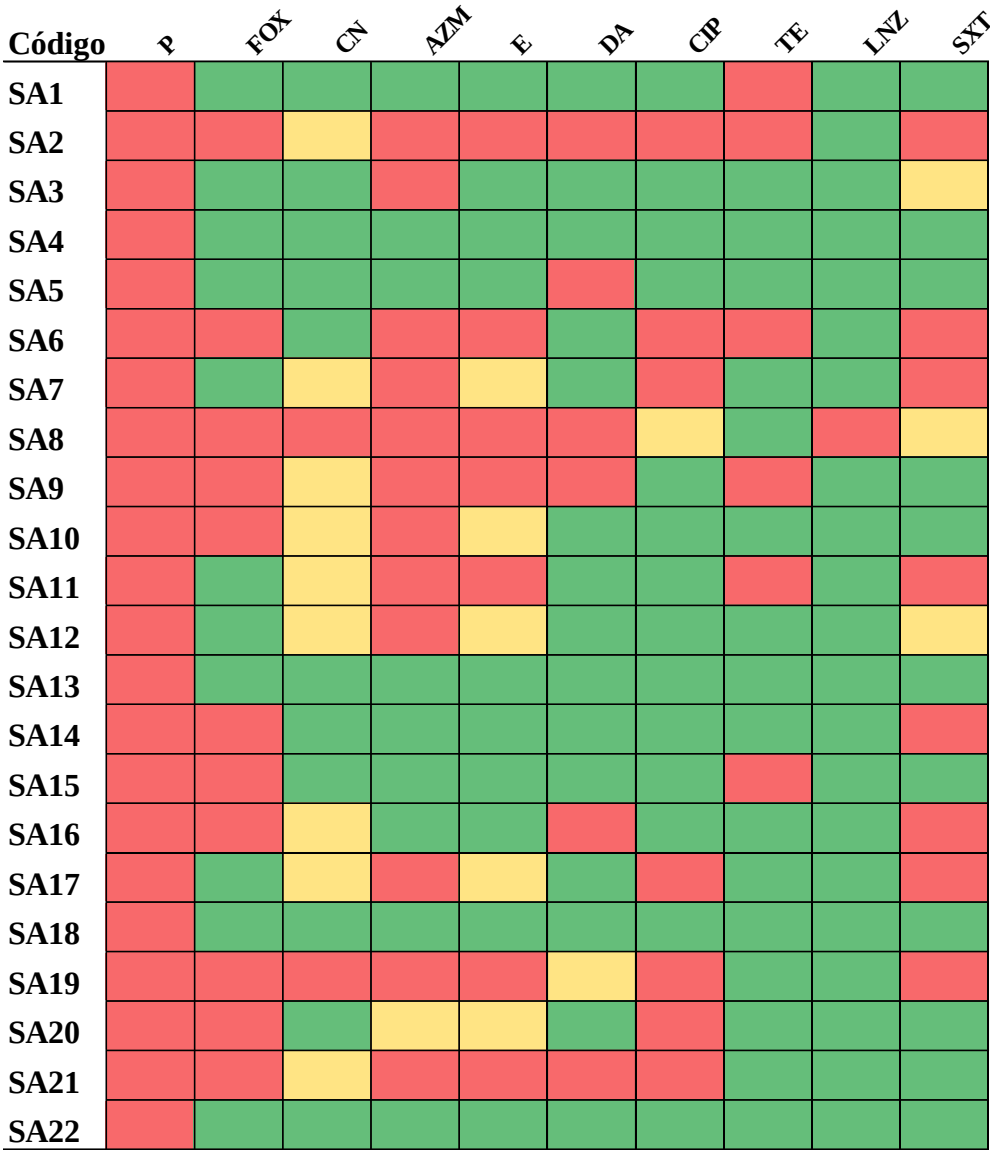



***Figura 24*** *Perfil de sensibilidad de los aislados de S. aureus a los principales antibióticos*

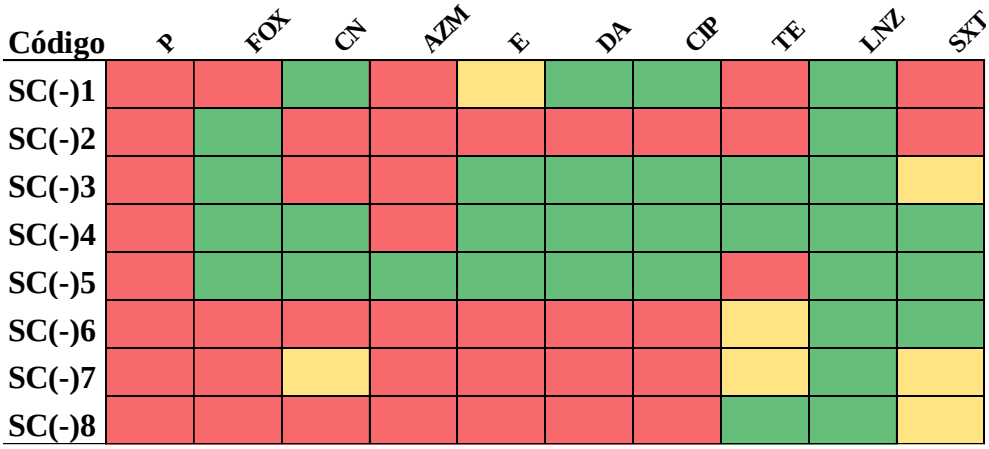



***Figura 25*** *Perfil de sensibilidad de los aislados de Staphylococcus* spp. (coagulasa negativa) *a los principales antibióticos*

#### 4.3.6.1 Aislados multirresistentes

Se identificaron como multirresistentes a 8 aislados (SA2, SA6, SA7, SA8, SA9, SA11, SA19, SA21) los cuales presentaron diferentes perfiles. Se observó que 6 de los 8 aislados son meticilino resistentes, y como se mencionó anteriormente, todos fueron resistentes a penicilina. Además, todos lo aislados fueron resistentes a los macrólidos evaluados (azitromicina y eritromicina) y solo dos no tuvieron sensibilidad a lincosamidas (clindamicina). Con respecto a *Staphylococcus* spp. (coagulasa negativa) se obtuvo que el 62% (SC(-)1, SC(-)2, SC(-)6, SC(-)7, SC(-)8) de los aislados fueron multirresistentes, presentando un perfil repetido de resistencia a penicilina, macrólidos y lincosamidas (Figura 26).

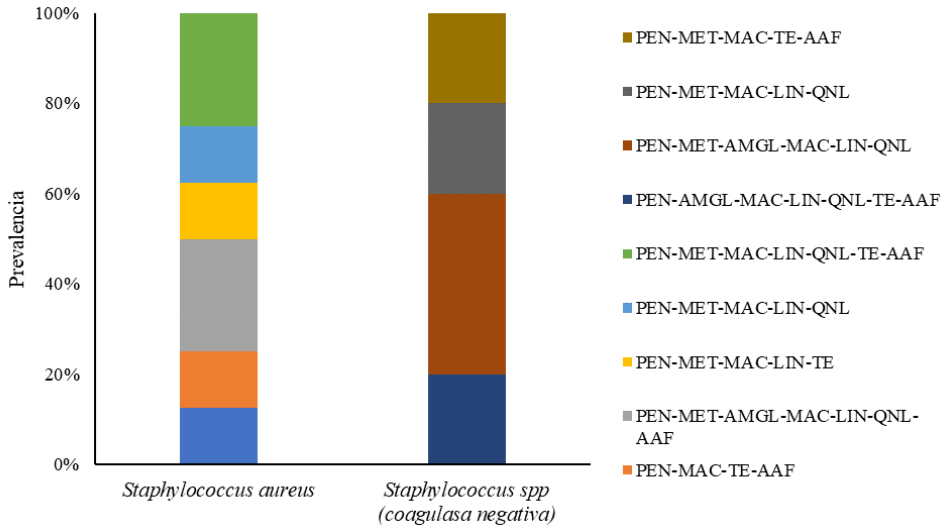



***Figura 26*** *perfiles más comunes de resistencia a familias de antibióticos en Staphylococcus aureus y Staphylococcus* spp
*Nota* PEN: penicilinas, MET: metilicina, MAC: macrólidos, AMGL: aminoglucósidos, LIN: lincosamidas, QNL: quinolonas, TE: tetraciclinas, AAF: antagonistas del ácido fólico*

Los aislados multirresistentes fueron aislados principalmente en consulta externa y traumatología. *Staphylococcus* puede ser considerado un patógeno oportunista en áreas internas como cirugía, por lo que su presencia sugiere una infección intrahospitalaria (Tabla 16).

***Tabla 12***
*Prevalencia de aislados de Staphylococcus en cada área hospitalaria*

| Especie | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *S. Aureus* | Cirugía | 12.50% |
| | Consulta externa | 50.00% |

| | | |
|---|---|---|
| | Neonatología | 12.50% |
| | Traumatología | 25.00% |
| *Staphylococcus* spp. (Coagulasa -) | Consulta externa | 60.00% |
| | Medicina interna | 20.00% |
| | Traumatología | 20.00% |

## 4.4 Perfil de resistencia de los aislados en muestras biológicas más importantes

Se obtuvo el perfil de susceptibilidad de los aislados de *Escherichia coli*, proveniente de urocultivos de las áreas externas del hospital. En cefalosporinas de tercera generación varió en 40.78% para cefotaxima y 20.73% para ceftazidima. En cuanto a las fluoroquinolonas, se detectó una resistencia en el 63.41% de las cepas. Debido a que son pacientes ambulatorios, no se logró encontrar los medicamentos que consumieron previamente

La diferencia existente entre cefalosporinas de tercera generación pudo estar mediada por varias razones, entre las cuales se puede mencionar al consumo empírico de antibióticos, se ha observado que el consumo de un antibiótico específico, previo a la toma de muestras, provocaría un falso positivo (Dickson, 2009). Ya que, son antibióticos continuamente recetados para el tratamiento de infecciones urinarias, se espera una elevación en la resistencia por consumo desmedido (Cavagnaro Santa María, 2014). Liebrenz (2017) menciona en su estudio, la posibilidad de un mecanismo de transferencia de genes denominado perfil de resistencia disociativa, en el cual se ha observado el patrón de cefotaxima resistente y ceftazidima sensible. Menciona además la posibilidad de presentar resistencia hacia gentamicina, como parte de los genes del plásmido transferido. La resistencia elevada a las fluoroquinolonas y cefotaxima también podría ser descrita como consecuencia de las quimioprofilaxis, metodología utilizada ampliamente para casos en el que existe una supresión del sistema inmune (Cabrera Rodríguez et al., 2007).

Otra razón es que, dentro de la producción ganadera, pecuaria y avícola, el uso de antibióticos se encuentra poco regulado (Arenas et al., 2018). Debido a esto, se han encontrado cepas resistentes a cefotaxima, ciprofloxacina, ampicilina, tetraciclina entre otros, durante todo el proceso de faena, distribución y venta de los productos cárnicos (Espinosa y Andrea, 2014). La adquisición de este tipo de bacterias, puede ser sencilla al

momento de preparar alimentos. Usar los mismos utensilios en alimentos que no necesitan cocción, dispersa fácilmente las cepas (Cinco medidas que todos debemos tomar para garantizar la inocuidad de los alimentos, 2019). Esto provoca una ingesta de cepas resistentes, que si bien, no logran llegar a ser en concentraciones letales, provoca una colonización en la flora normal del paciente (Soto Varela et al., 2016).

Se detectó una resistencia del 7.27% hacia tazobactám, pero del 16.36% hacia ácido clavulánico. Piperacilina tazobactam suele ser un antibiótico muy utilizado en el tratamiento empírico de ciertas infecciones urinarias y bacteremias, por lo que se ha observado, el uso excesivo ha provocado la aparición de Enterobacterias resistentes (Rodríguez Villodres, 2020). Se sugiere además la revisión de mecanismos de resistencia presentes en las cepas. Se ha observado que la producción de betalactamasas tipo AmpC, logra disminuir el efecto de estos antibióticos (Valverde y Mercedes, 2017).

La resistencia dentro de la familia de las cefalosporinas es heterogénea, similar al patrón observado previamente, se obtiene una resistencia del 40% a cefotaxima, mientras que, a ceftazidima la resistencia es del 18.18%. No se observa diferencias en la cantidad de cepas resistentes a carbapenémicos, para los casos de meropenem (1.82%) e imipenem (1.82%). La resistencia a estos antibióticos se debe a la producción de porinas de membrana, gracias a la sobreexpresión de la enzima CTX-M-2. Se sugiere confirmar por medio de análisis moleculares (Maldonado et al., 2017). Se presentó un 54.55% de resistencia hacia fluoroquinolonas, mientras que la resistencia a aminoglucósidos se mantiene menor al 30.91%. Como se mencionó previamente, la resistencia hacia fluoroquinolonas está mediada por varios factores, entre los más representativos está el uso prolongado y quimioprofilaxis (Cavagnaro Santa María, 2014).

En muestras de origen respiratorio, *E. coli* presentó mayor homogeneidad con respecto al porcentaje de aislados resistentes a cefalosporinas y monobactams, permaneciendo entre el 40% y el 50%. En el resto de antibióticos utilizados, se observó que se mantienen en un rango similar, a excepción de nitrofurantoína y amoxicilina/ácido clavulánico, los cuales presentaron hasta el doble de aislados resistentes, pero manteniéndose aun así por debajo del 30%. Es importante recalcar una diferencia con respecto a los aislados obtenidos de muestras de orina, los cuales presentaron perfiles de resistencia heterogéneos para el caso de cefalosporinas (Figura 27).

El género *Klebsiella* presentó 5 aislados para muestras de orina en el caso de *K. pneumoniae* y 14 aislados para la especie *K. oxytoca.* Este género, cuenta con una resistencia natural a las penicilinas, por esta razón no se encuentran cepas sensibles (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020). El 78.57% de los aislados de *K. oxytoca* presentaron resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico, mientras que solo el 40% de los aislados de *K. pneumoniae* presentaron resistencia a este medicamento. En cuanto piperacilina/tazobactam, se presentó una resistencia del 50 y 20% respectivamente. Por lo tanto, se consideran como cepas con alto nivel de resistencia a inhibidores de beta-lactamasas.

Con respecto a las cefalosporinas de tercera generación, en *K. oxytoca* y *K. pneumoniae* se encontró una resistencia del 50% y 20%, respectivamente. En cuanto a cefalosporinas de cuarta generación se encontró que el 57.14% y 40% fueron resistentes. Dentro del grupo de monobactámicos, se encontró que 71.43% de las cepas de *K. oxytoca* fueron resistentes, mientras que solo el 28.57% fueron resistentes a carbapenémicos. Se observó que, en la ciudad de Quito, durante el periodo 2016-2018, *Klebsiella* representó el 20.50% de los aislados totales, primando en muestras de orina, líquidos y respiratorias. Se demostró que esta especie tuvo un perfil de resistencia a todas las cefalosporinas, además de resistencia las familias de aminoglucósidos, colistina y tigeciclina (Urresta et al., 2019)

Se observó un porcentaje similar de resistencia hacia fluoroquinolonas, estando entre el 75% y el 80%. No obstante, hubo una diferencia del 50% en cuanto a la resistencia a tetraciclina, demostrando así, una baja eficacia hacía el resto de antibióticos de esta familia. Se sugiere realizar pruebas de microdilución o análisis moleculares para confirmación. Se estima que el desarrollo de resistencia a las tetraciclinas comenzó tras el uso de este antibiótico como promotor de crecimiento en crianza de animales, además, se sugiere que el uso de dosis subterapéuticas contribuye a la continua expansión de bacterias resistentes (Martí et al., 2006).

Al observar estas dos especies con origen en muestras respiratorias, se puede observar un cambio en el patrón de resistencia. *K. pneumoniae* tuvo porcentajes de resistencia que superó el 30% en cefalosporinas y nitrofuranos; por otro lado *K. oxytoca* mantuvo valores bajo el 20% en cefalosporinas y únicamente superó el 70% en aislados

resistentes a fluoroquinolonas (Figura 27). Ambas especies mantienen un porcentaje similar en resistencia a inhibidores de betalactamasas. Las cepas de este grupo presentaron mecanismos de resistencia tipo BLEE y KPC, los cuales confieren cierta resistencia hacia inhibidores de betalactamasas (Rodríguez Villodres, 2020). Se ha observado un incremento en la resistencia a estos antibióticos mediado por el desarrollo de nuevas proteínas betalactamasas con ciertas variaciones (Valverde y Mercedes, 2017). En un estudio del análisis del perfil de susceptibilidad en Colombia, cepas de *K. pneumoniae* presentaron un 43.4% de resistencia a amoxicilina-clavulánico (Yaneth-Giovanetti et al., 2017). En un estudio similar en Paraguay, se observa que *K. pneumoniae* presentó una resistencia del 100% a amoxicilina-clavulánico (Kennedy-Cuevas et al., 2021).

En muestras provenientes de heridas, únicamente se encontró la especie *K. pneumoniae* la cual presentó un mayor porcentaje en resistencias hacia aminoglucósidos (Cn=50%, Ak=25%). Mientras que en cefalosporinas mantuvieron un porcentaje entre el 40% y 50%. Se observó una diferencia en las resistencias hacia carbapenémicos (Imp=0%, Mem=12,50%) (Figura 27). Se ha observado la presencia de plásmidos que contienen genes que median la resistencia hacia betalactámicos, además de genes que intervienen en la resistencia hacia fluoroquinolonas y aminoglucósidos (De Belder, 2019). La resistencia variada a estos antibióticos se debe a la producción de porinas de membrana, gracias a la sobreexpresión de genes plasmídicos que pueden codificar, entre otras, para la enzima CTX-M-2 (Maldonado et al., 2017). Se sugiere confirmar por medio de análisis moleculares, ya que pueden repetirse en diferentes enterobacterias que no posean enzimas carbapenemasas.

Se detectaron 10 aislados de *P. mirabilis* en urocultivos. Esta especie no adquiere fácilmente mecanismos de resistencia a través de plásmidos, como el resto de especies. No obstante, mantienen una resistencia intrínseca hacia tetraciclina, por lo que se observa que el 50% de los aislados fueron resistentes. De igual manera, se encontró que el 100% de los aislados fueron resistentes a nitrofurantoína (Figura 27). Los mecanismos de resistencia a este antibiótico no han sido dilucidados, encontrando que existe una mutación en los genes que codifican proteínas nitrorreductasa, las cuales convierten al fármaco en metabolitos que inhiben la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y la pared celular (Sorlozano-Puerto et al., 2020). Dentro de otras enterobacterias, esta resistencia

es compartida a través de plásmidos, mientras que para *P. mirabilis* se ha detectado una resistencia intrínseca (Chavan et al., 2021). El fallo en el tratamiento de esta especie está mediado por la formación de biofilms y la formación de cristales dentro de las vías urinarias, los cuales provocan el difícil acceso del medicamento (Schaffer y Pearson, 2017).

Los aislados de *P. aeruginosa*, en muestras respiratorias, presentaron una resistencia del 56.25% hacia aztreonam, perteneciente al nuevo grupo de antibióticos monobactámicos. En cuanto a carbapenémicos, se observó mayor resistencia hacia imipenem (18.75%), en comparación de meropenem (12.50%). No se encontraron aislados resistentes a netilmicina, aminoglucósido específico para el tratamiento de esta especie. No obstante, un 18.75% fueron resistentes a amikacina, antibiótico especializado en el tratamiento de infecciones graves. En los aislados obtenidos de muestras de heridas, se observó un porcentaje menor (>25%) a betalactámicos, mientras que fue mayor para aminoglucósidos (Net=25%, Cn= 50%) (Figura 27).

En un estudio similar en la ciudad de Madrid, infecciones por *P. aeruginosa* representaron el 3.2% del total de comorbilidades dentro de las áreas clínicas, prevaleciendo en muestras respiratorias (Hernández et al., 2018). En otro estudio realizado en Colombia, han hallado que existe significancia estadística (p: 0,02) entre la resistencia hacia aminoglucósidos y el fallo en el tratamiento. Se presentó una resistencia del 46% hacia aminoglucósidos y superior al 20% hacia carbapenémicos (Ossa-Giraldo et al., 2014). Un estudio similar analizó el perfil de susceptibilidad del germen, encontrando una resistencia del 19.25% hacia cefalosporinas, 11.5% hacia carbapenémicos y 26,9% hacia aminoglucósidos (Hernández et al., 2021). Gentamicina es utilizado eficazmente para la desinfección y tratamientos de ciertas heridas, demostrando capacidad inhibitoria de patógenos oportunistas como *S. aureus* y *P. aeruginosa* (Li y Zhou, 2021). La sobreexposición de ciertos fármacos como gentamicina ha llevado a que las especies silvestres adquieran genes para producir enzimas modificadoras de aminoglucósidos (Subedi et al., 2018). La efectividad terapéutica se ve disminuida debido a la producción de estas enzimas, complicando el tratamiento (Barba Estrella, 2010).

La gran variedad de resistencia está mediada por los varios mecanismos de resistencia que tiene esta especie (Lebeque Pérez et al., 2006). Se ha demostrado la facilidad de esta cepa para adquirir genes de resistencia por medio de elementos genéticos móviles, además de la habilidad para generar mutaciones en el genoma, que les permite generar resistencia (Hernández et al., 2021).

| Muestra | Bacteria | Área | Amoxicilina-clavulánico | Piperacilina-tazobactám | Cefotaxima | Ceftazidima | Cefepime | Aztreonam | Imipenem | Meropenem | NET | Gentamicina | Amikacina | Ciprofloxacina | Tetraciclina | Nitrofurantoína |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Orina | *Escherichia coli* | out | 15,85 | 6,10 | 48,78 | 20,73 | 36,59 | 30,49 | 1,22 | 2,44 | - | 17,07 | 6,10 | 63,41 | 26,83 | 21,95 |
| | | in | 16,36 | 7,27 | 40,00 | 18,18 | 27,27 | 30,91 | 1,82 | 1,82 | - | 30,91 | 5,45 | 54,55 | 43,64 | 12,73 |
| | *Klebsiella pneumoniae* | - | 40,00 | 20,00 | 60,00 | 20,00 | 40,00 | 20,00 | 0,00 | 0,00 | - | 100,00 | 20,00 | 80,00 | 100,00 | 60,00 |
| | *Klebsiella oxytoca* | - | 78,57 | 50,00 | 71,43 | 50,00 | 57,14 | 71,43 | 28,57 | 28,57 | - | 42,86 | 7,14 | 78,57 | 50,00 | 64,29 |
| | *Proteus mirabilis* | - | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | - | 10,00 | 0,00 | 30,00 | 50,00 | 100,00 |
| Respiratorio | *Escherichia coli* | - | 30,00 | 0,00 | 50,00 | 40,00 | 40,00 | 40,00 | 0,00 | 0,00 | - | 10,00 | 0,00 | 60,00 | 40,00 | 30,00 |
| | *Klebsiella pneumoniae* | - | 50,00 | 18,75 | 50,00 | 50,00 | 37,50 | 56,25 | 6,25 | 12,50 | - | 12,50 | 6,25 | 43,75 | 25,00 | 37,50 |
| | *Klebsiella oxytoca* | - | 57,14 | 14,29 | 14,29 | 14,29 | 14,29 | 28,57 | 0,00 | 0,00 | - | 14,29 | 28,57 | 71,43 | 14,29 | 28,57 |
| | *Pseudomonas aeruginosa* | - | - | - | - | 18,75 | 37,50 | 56,25 | 18,75 | 12,50 | 0,00 | 25,00 | 18,75 | 62,50 | - | - |
| Herida | *Escherichia coli* | - | 6,25 | 6,25 | 25,00 | 12,50 | 12,50 | 6,25 | 0,00 | 0,00 | - | 12,50 | 6,25 | 62,50 | 12,50 | 18,75 |
| | *Klebsiella pneumoniae* | - | 37,50 | 25,00 | 62,50 | 37,50 | 50,00 | 50,00 | 0,00 | 12,50 | - | 50,00 | 25,00 | 62,50 | 62,50 | 37,50 |
| | *Enterobacter aerogenes* | - | 71,43 | 28,57 | 85,71 | 71,43 | 57,14 | 85,71 | 28,57 | 0,00 | - | 71,43 | 0,00 | 57,14 | 57,14 | 71,43 |
| | *Pseudomonas aeruginosa* | - | - | - | - | 12,50 | 0,00 | 25,00 | 0,00 | 0,00 | 25,00 | 50,00 | 12,50 | 62,50 | - | - |

***Figura 27*** *Prevalencia de aislados resistentes, separados por el tipo de muestra del que provienen y el área.*

*Nota rosa = porcentaje de resistencia menor al 33.33%, rojo = porcentaje de resistencia mayor al 33.34% y menor al 66.66%, rojo oscuro = porcentaje de resistencia mayor al 66.67%, Gris claro = 0% de resistencia, Gris oscuro = antibiótico no aplica para esta especie.

## 4.5 Aislamientos en UCI y UCI respiratorio

Las unidades de cuidados intensivos son áreas con pacientes en alto riesgo, el análisis del perfil de susceptibilidad ayuda a conocer la presencia de bacterias de interés clínico. Además, durante el periodo 2021, se designó un área específica para el tratamiento de pacientes en estado de gravedad, provocado por la enfermedad COVID-19. Por lo que se decidió analizar por separado ambas áreas. Se realizó un Chí cuadrado para observar correlaciones ($\chi^2$=20.83; gl=9; p=0.0134), lo que significaría que existe correlaciones entre el tipo de bacteria y las diferentes áreas del hospital como se discute a continuación.

### *4.5.1 Frecuencias de microorganismos en UCI*

*E. coli* (12 aislados) y *P. mirabilis* (3 aislados) se presentaron como mayoría en urocultivos, no obstante, también estuvieron repartidas entre muestras traqueales y catéter. *K. pneumoniae* (7 aislados) se encontró preferentemente en fluidos y secreciones traqueales; otras especies (5 aislados) se repartieron en diferentes muestras. (Figura 28)

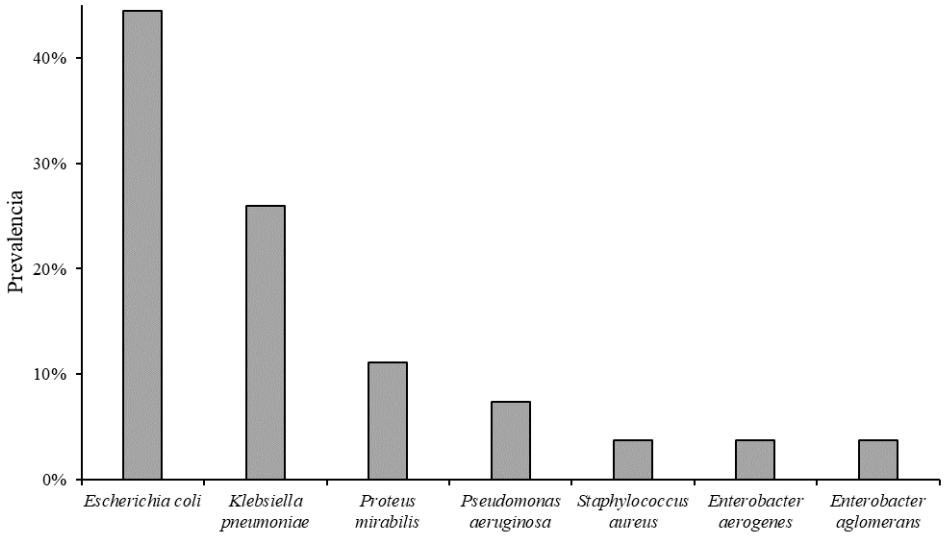



***Figura 28*** *Frecuencia de microorganismos en el área de UCI*

### *4.5.2 Perfil de resistencia de E. coli*

El 75% de las cepas fueron resistentes a ampicilina, por ende, a penicilina y sus derivados. El 50% presentó resistencia a cefalosporinas de 1ra y 2da generación, mientras que el 33.33% presentó resistencia hacia cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. Se

encontró un 16.67% de cepas resistentes a meropenem, de las cuales, un 8.33% presentaron el fenotipo del mecanismo carbapenemasa. Se presentó además una resistencia en el 50% de las cepas hacia las fluoroquinolonas.

Torres (2019), en su análisis del perfil de susceptibilidad de bacterias aisladas en UCI, presentó que *E. coli* tuvo una prevalencia de 19.2%, distribuidos entre muestras de orina, hemocultivos y otros fluidos. Proaño Fierro (2018) demostró, en su análisis de la resistencia en un hospital de la ciudad de Cuenca, que un 15% de las cepas fueron resistentes a imipenem, 48% a ceftazidima, 36% a cefotaxima y 25% a gentamicina. Álvarez (2015) presentó en su estudio que un 66.7% de cepas fueron resistentes a cefalosporinas de 1ra, 2da y 3ra generación, además, resistencia menor del 10% hacia aminoglucósidos y carbapenémicos. Se observó una diferencia entre el perfil de susceptibilidad de las mismas especies procedentes de diferentes hospitales en diferentes ciudades. Anteriormente, se mencionaron ciertos motivos por los que se puede encontrar este tipo de diferencias entre bacterias, a aquello se debe agregar el manejo hospitalario que reciba cada área, los pacientes, las enfermedades asociadas, la comunidad y diferentes factores externos que provocan la heterogeneidad de perfiles de resistencia (Oteo Iglesias, 2019) (Tabla 13).

***Tabla 13***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI*

| Antibiótico | %S | %I | %R |
|---|---|---|---|
| **Ampicilina** | 16.67 | 8.33 | 75.00 |
| **Amoxicilina-clavulánico** | 50.00 | 16.67 | 33.33 |
| **Piperacilina-tazobactám** | 83.33 | 0.00 | 16.67 |
| **Cefuroxima** | 33.33 | 16.67 | 50.00 |
| **Cefotaxima** | 58.33 | 0.00 | 41.67 |
| **Ceftazidima** | 58.33 | 8.33 | 33.33 |
| **Cefepime** | 50.00 | 16.67 | 33.33 |
| **Aztreonam** | 50.00 | 8.33 | 41.67 |
| **Ertapenem** | 58.33 | 8.33 | 33.33 |
| **Imipenem** | 91.67 | 0.00 | 8.33 |
| **Meropenem** | 83.33 | 0.00 | 16.67 |
| **Tobramicina** | 50.00 | 8.33 | 41.67 |
| **Gentamicina** | 66.67 | 16.67 | 16.67 |
| **Amikacina** | 83.33 | 8.33 | 8.33 |
| **Ciprofloxacina** | 50.00 | 0.00 | 50.00 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Levofloxacina** | 50.00 | 0.00 | 50.00 |
| **Tetraciclina** | 66.67 | 0.00 | 33.33 |
| **Nitrofurantoína** | 83.33 | 0.00 | 16.67 |

### *4.5.3 Perfil de resistencia de K. pneumoniae*

El 33,33% de las cepas presentaron resistencia hacia inhibidores de betalactamasas, mientras que un 33.33% de las cepas presentaron resistencia a todas las cefalosporinas. Un 16.67% de las cepas fueron resistentes a carbapémicos, no obstante, ningún aislado fue positivo para carbapenemasas, por lo que se llega a inferir un tipo de resistencia de impermeabilidad de membrana. Se ha observado la relación entre la perdida de permeabilidad de membrana y la sobreexpresión de mecanismos tipo AmpC o tipo BLEE. A concentraciones normales, estas enzimas no hidrolizan carbapenémicos, no obstante, debido a la impermeabilidad de membrana, las concentraciones intracelulares son menores, permitiendo una hidrólisis de estos medicamentes (Sancho & Castillo Garcia, 2020)

Yaneth-Giovanetti (2017) en su análisis presentó el perfil de resistencia de bacterias encontradas en UCI. En su estudio encontró que, en *K. pneumoniae*, el 28.3% de las cepas fueron resistentes a cefalosporinas de 3ra generación, 17.7% fueron resistentes a piperacilina tazobactám, 2.5% a ertapenem y 16.9% a ciprofloxacina. Proaño Fierro (2018), en cambio, destacó que las cepas de esta especie se presentaron como resistentes a cefalosporinas entre el 56% y 68%, 40% hacia piperacilina tazobactám y 40% hacia imipenem. Torres (2019) encontró que el 10.1% de cepas fueron resistentes a cefalosporinas de a 3ra generación y carbapenémicos (Tabla 14).

***Tabla 14***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de K. pneumoniae presente en UCI*

| **Antibiótico** | **%S** | **%I** | **%R** |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 0.00 | 16.67 | 83.33 |
| Amoxicilina-clavulánico | 50.00 | 0.00 | 50.00 |
| Piperacilina-tazobactám | 33.33 | 33.33 | 33.33 |
| Cefuroxima | 33.33 | 16.67 | 50.00 |
| Cefotaxima | 33.33 | 0.00 | 66.67 |
| Ceftazidima | 50.00 | 0.00 | 50.00 |
| Cefepime | 50.00 | 16.67 | 33.33 |
| Aztreonam | 50.00 | 0.00 | 50.00 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ertapenem | 50.00 | 16.67 | 33.33 |
| Imipenem | 83.33 | 0.00 | 16.67 |
| Meropenem | 83.33 | 0.00 | 16.67 |
| Tobramicina | 66.67 | 0.00 | 33.33 |
| Gentamicina | 83.33 | 0.00 | 16.67 |
| Amikacina | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| Ciprofloxacina | 33.33 | 16.67 | 50.00 |
| Levofloxacina | 50.00 | 16.67 | 33.33 |
| Tetraciclina | 66.67 | 0.00 | 33.33 |
| Nitrofurantoína | 66.67 | 0.00 | 33.33 |

## 4.6 **Frecuencia de microorganismos en UCI respiratorio**

*E. coli* fue el patógeno con mayor presencia, fue encontrado en urocultivos (4), secreciones traqueales (6) y catéter (1). Le sigue *P. aeruginosa* (10), que se presentó únicamente en secreciones traqueales. *K. oxytoca* en muestras de catéter (1), urocultivos (2) y secreciones traqueales (4); además, en secreciones traqueales se encontró, también, cepas de *K. pneumoniae* (6). *E. aerogenes* tuvo una presencia considerable (5) dentro de esta área, presentándose en muestras de catéter, secreciones traqueales y hemocultivos (Figura 29).

Zhou et al. (2020a) menciona en su reporte que pese a la gran cantidad de estudios publicados acerca de la enfermedad COVID-19, muy pocos reportan información de coinfecciones o los patógenos que las provocan. Calzadilla et al. (2020) presentó en su estudio la incidencia de pacientes COVID-19 positivos, con coinfecciones, en el cual demostró que el 44.4% de los pacientes adquirieron, además, una infección bacteriana, de las cuales *E. coli* fue la bacteria más representativa. Zhou et al. (2020b) reportó en un estudio de cohorte en China que, del total de pacientes que adquirieron COVID-19, el 15% sufrió además de sepsis a causa de una infección bacteriana. Wang et al. (2020) reportaron que, de 69 pacientes, 29 fueron diagnosticados con una coinfección por bacterias, entre las cuales estaban, *Enterobacter* sp. y *A. baumannnii*. Xing et al. (2020) presentó un estudio en el que el 80% de pacientes presentaron anticuerpos para diferentes patógenos, entre ellos resaltaron virus de la influenza A y B, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. En un estudio en España, se presentó que, de 712 pacientes, el 16% mostró una coinfección por bacterias, entre las más representativas, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *A. baumannii* (Nebreda-Mayoral et al., 2021). En un estudio, en el cual se

analizó diferentes publicaciones, se concluyó que, la posible causa de la diferencia entre el porcentaje de coinfecciones, se debe a varios factores, como el cuidado hospitalario, el diagnóstico previo y el uso de antibióticos como tratamientos profilácticos (Rawson et al., 2020). En el último punto se observó que el uso de azitromicina como profilaxis disminuía la incidencia de adquirir una coinfección (Singer, 2020).

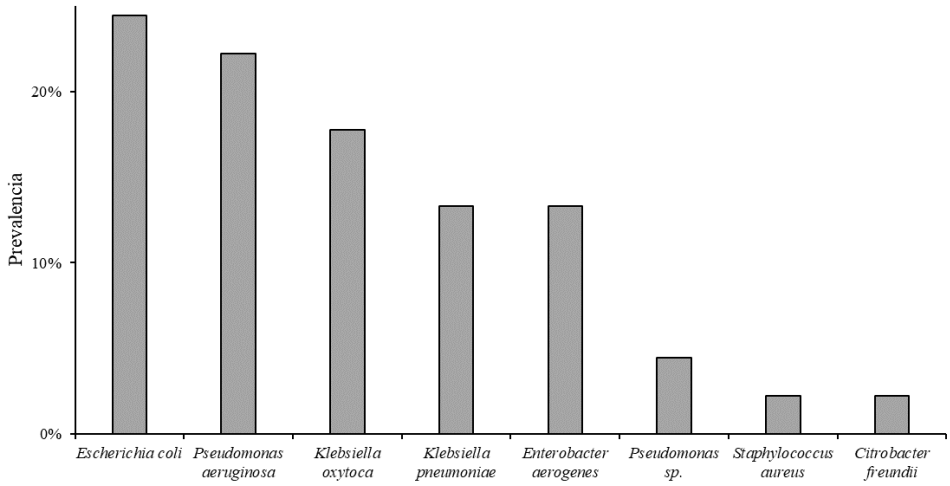



***Figura 29*** *Frecuencia de microorganismos en el área de UCI respiratorio*

### *4.6.1 Perfil de resistencia de E. coli*

La tendencia de resistencia dentro de las cefalosporinas varió, observándose la diferencia mostrada anteriormente entre cefalosporinas de 3ra generación. Se observó una menor resistencia de aztreonam (36.36%) a comparación de cefepime (45.45%). Se observó, además, una resistencia del 72.73% a las fluoroquinolonas. El 36.36% de los aislados presentaron resistencia hacia nitrofurantoína (Tabla 15). Un estudio de España demuestra que, de 25 pacientes diagnosticados con COVID-19 e internados en UCI, 6 presentaron una infección intrahospitalaria por *E. coli*, de las cuales 2 cepas fueron productoras de BLEE (Garcia-Vidal et al., 2021).

***Tabla 15***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI respiratorio*

| **Antibiótico** | **%S** | **%I** | **%R** |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 18.18 | 9.09 | 72.73 |
| Amoxicilina-clavulánico | 63.64 | 9.09 | 27.27 |
| Piperacilina-tazobactám | 72.73 | 9.09 | 18.18 |
| Cefuroxima | 27.27 | 9.09 | 63.64 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cefotaxima | 27.27 | 18.18 | 54.55 |
| Ceftazidima | 63.64 | 0.00 | 36.36 |
| Cefepime | 27.27 | 18.18 | 45.45 |
| Aztreonam | 63.64 | 0.00 | 36.36 |
| Ertapenem | 90.91 | 9.09 | 0.00 |
| Imipenem | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| Meropenem | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| Tobramicina | 45.45 | 27.27 | 27.27 |
| Gentamicina | 72.73 | 0.00 | 27.27 |
| Amikacina | 81.82 | 0.00 | 18.18 |
| Ciprofloxacina | 27.27 | 0.00 | 72.73 |
| Levofloxacina | 27.27 | 0.00 | 72.73 |
| Tetraciclina | 72.73 | 0.00 | 27.27 |
| Nitrofurantoína | 63.64 | 0.00 | 36.36 |

### *4.6.2 Perfil de resistencia de K. oxytoca*

El 57.14% de los aislados presentaron resistencia a inhibidores de betalactamasas. Se presentó un 85.71% de aislados resistentes hacia cefalosporinas de 1ra y 2da generación, un 57.14% a cefalosporinas de 4ta generación y un porcentaje igual para el aztreonam. La resistencia hacia carbapenémicos fue del 14.29%, siendo más alta para imipenem (28.57%) y ertapenem (42.85%). Se observó una resistencia del 71.43% hacia nitrofurantoína, convirtiéndose en la especie con la resistencia más alta a este bactericida (Tabla 16). La resistencia a este antibiótico puede estar mediada por varios factores, entre los cuales se encuentra la mutación de los genes que codifican para enzimas nitratoreductasas y la presencia de genes para bombas de eflujo, que generan resistencia, además, a fluoroquinolonas, tetraciclinas y otros (López Machado, 2021).

***Tabla 16***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. coli presente en UCI respiratorio*

| **Antibiótico** | **%S** | **%I** | **%R** |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 28.57 | 0.00 | 71.43 |
| Amoxicilina-clavulánico | 28.57 | 0.00 | 71.43 |
| Piperacilina-tazobactám | 42.86 | 0.00 | 57.14 |
| Cefuroxima | 14.29 | 0.00 | 85.71 |
| Cefotaxima | 42.86 | 0.00 | 57.14 |
| Ceftazidima | 42.86 | 28.57 | 28.57 |
| Cefepime | 28.57 | 14.29 | 57.14 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aztreonam | 42.86 | 0.00 | 57.14 |
| Ertapenem | 42.86 | 14.29 | 42.86 |
| Imipenem | 71.43 | 0.00 | 28.57 |
| Meropenem | 85.71 | 0.00 | 14.29 |
| Tobramicina | 28.57 | 28.57 | 42.86 |
| Gentamicina | 71.43 | 14.29 | 14.29 |
| Amikacina | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| Ciprofloxacina | 14.29 | 14.29 | 71.43 |
| Levofloxacina | 28.57 | 14.29 | 57.14 |
| Tetraciclina | 71.43 | 0.00 | 28.57 |
| Nitrofurantoína | 28.57 | 0.00 | 71.43 |

### *4.6.3 Perfil de resistencia de P. aeruginosa*

Presentó una resistencia del 40% hacia aztreonam, mientras que es menor del 20% para cefepime y ceftazidima. 30% de las cepas fueron resistentes a imipenem, no obstante, ninguna presentó resistencia hacia meropenem. Esta especie presenta un mecanismo natural de resistencia, en el cual los antibióticos tienen un paso restringido debido a la conformación de la membrana celular y la conformación de las porinas (Orellana Ponce, 2019). La resistencia hacia fluoroquinolonas fue del 50% (Tabla 17).

***Tabla 17***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de P. aeruginosa presente en UCI respiratorio*

| **Antibiótico** | **%S** | **%I** | **%R** |
|---|---|---|---|
| Ceftazidima | 60.00 | 20.00 | 20.00 |
| Cefepime | 70.00 | 10.00 | 20.00 |
| Aztreonam | 30.00 | 30.00 | 40.00 |
| Imipenem | 60.00 | 10.00 | 30.00 |
| Meropenem | 80.00 | 20.00 | 0.00 |
| Netilmicina | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| Tobramicina | 40.00 | 40.00 | 20.00 |
| Gentamicina | 60.00 | 10.00 | 30.00 |
| Amikacina | 90.00 | 0.00 | 10.00 |
| Ciprofloxacina | 30.00 | 10.00 | 60.00 |
| Levofloxacina | 10.00 | 40.00 | 50.00 |

### *4.6.4 Perfil de resistencia de E. aerogenes*

Los aislados de *E. aerogenes* presentan resistencia natural a penicilinas y conjugados con clavulánico (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020). se observó un 80% de resistencia a cefalosporinas de 1ra y 2da generación. En los carbapenémicos se observó un 80% de resistencia a ertapenem, 60% a imipenem y 40% de las cepas presentaron susceptibilidad intermedia a meropenem. El 60% de las cepas fueron resistentes a gentamicina y tobramicina, mientras que el 60% fueron intermedias para amikacina. La susceptibilidad intermedia, o resistencia relativa, sugiere el aumento de la concentración para el posible funcionamiento del antibiótico, por lo que se pueden considerar como tratamientos inefectivos en la mayoría de casos (López Machado, 2021). La resistencia para tetraciclina y nitrofurantoína fue del 100%, debido a que esta especie presenta resistencia natural para los antibióticos mencionados (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI, 2020) (Tabla 18).

***Tabla 18***
*Perfil de susceptibilidad a antibióticos de E. aerogenes presente en UCI respiratorio*

| Antibiótico | %S | %I | %R |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| Amoxicilina-clavulánico | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| Piperacilina-tazobactam | 40.00 | 60.00 | 0.00 |
| Cefuroxima | 0.00 | 20.00 | 80.00 |
| Cefotaxima | 40.00 | 20.00 | 40.00 |
| Ceftazidima | 80.00 | 0.00 | 20.00 |
| Cefepime | 60.00 | 0.00 | 40.00 |
| Aztreonam | 40.00 | 0.00 | 60.00 |
| Ertapenem | 20.00 | 0.00 | 80.00 |
| Imipenem | 40.00 | 0.00 | 60.00 |
| Meropenem | 60.00 | 40.00 | 0.00 |
| Tobramicina | 40.00 | 0.00 | 60.00 |
| Gentamicina | 40.00 | 0.00 | 60.00 |
| Amikacina | 40.00 | 60.00 | 0.00 |
| Ciprofloxacina | 20.00 | 60.00 | 20.00 |
| Levofloxacina | 80.00 | 0.00 | 20.00 |
| Tetraciclina | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| Nitrofurantoína | 0.00 | 0.00 | 100.00 |

## 4.7 Mecanismos de resistencia

Mediante análisis fenotípicos se observaron los posibles mecanismos de resistencia que pudiesen presentar las cepas aisladas. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia, empezando con enterobacterias que presentaron fenotipos para BLEE, seguido de mecanismos tipo AmpC, KPC, MBL, MRS e ICR.

El mecanismo de resistencia tipo BLEE fue el que tuvo mayor prevalencia, presentándose en las especies *E. coli* (33), *Klebsiella* (21) y *Enterobacter* (4). Álvarez (2015) presentó en su estudio, una prevalencia mayor de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en el área interna (20) a comparación del área externa (11). *K. pneumoniae* presentó 10 aislados procedentes de áreas internas y 11 de áreas externas. Torres (2019), en su estudio, presentó 19 cepas de *E. coli* productoras de BLEE y KPC en UCI; además 10 cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE. En un estudio similar en la ciudad de Cuenca, Díaz et al. (2018) presentó un total de 275 cepas *E. coli* productoras de BLEE, de los cuales el 77.8% pertenecían a consulta externa; mientras que, existieron 78 cepas de *Klebsiella* spp y 1 cepa de *E. aerogenes* productora de BLEE.

### *4.7.1 Prevalencia de BLEE en E. coli*

La presencia de *E. coli* BLEE fue mayor en las áreas externas (21), que en las áreas internas (20). En su gran mayoría fueron provenientes de consulta externa (18). Plasencia (2020) en su estudio, analizó la prevalencia de aislados productores de BLEE, provenientes de vegetales frescos comercializados en mercados. Reportó que 31 de 61 aislados fueron productores de BLEE. En otro estudio, Pillalaza (2018) analiza la presencia de cepas productoras de BLEE en coches de supermercados, hallando que el 11% de todas las cepas fueron positivas para BLEE. Borja y Wéllington (2020) demostraron, en análisis de la carga bacteriana en aguas de rio, que *E. coli* productora de BLEE llegó a mantener una concentración de $1.37x10^5$ UFC por cada 100 ml de agua. Se infiere de esta manera que la posible causa de que la mayoría de cepas BLEE se presenten en consulta externa, puede ser a la amplia distribución de este patógeno en áreas de continuo acceso a la población (Tabla 19).

***Tabla 19***
*Prevalencia de cepas de E. coli productoras de BLEE en cada área hospitalaria*

| Área | Prevalencia |
|---|---|
| Cirugía | 2.44% |
| Consulta externa | 43.90% |
| Emergencia | 4.88% |
| Ginecología | 17.07% |
| Medicina interna | 9.76% |
| Neonatología | 2.44% |
| UCI | 9.76% |
| UCI respiratorio | 2.44% |
| Unidad de diálisis | 7.32% |

### *4.7.2 Prevalencia de BLEE en Klebsiella*

*K. pneumoniae* presentó 11 cepas productoras e BLEE mientras que *K. oxytoca* presentó 10. Ambas se presentaron en mayoría en consulta externa, seguida por las unidades de cuidados intensivos (Tabla 20).

***Tabla 20***
*Prevalencia de cepas de Klebsiella productoras de BLEE en cada área hospitalaria*

| Bacteria | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *K. oxytoca* | Cirugía | 10.00% |
| | Consulta externa | 30.00% |
| | Emergencia respiratoria | 20.00% |
| | Medicina interna | 10.00% |
| | UCI respiratorio | 30.00% |
| *K. pneumoniae* | Cirugía | 9.09% |
| | Consulta externa | 36.36% |
| | Neonatología | 18.18% |
| | UCI | 27.27% |
| | UCI respiratorio | 9.09% |

### *4.7.3 Prevalencia de BLEE en Enterobacter* **spp**

Debido a la resistencia natural que presenta el género *Enterobacter*, resulta complejo diferenciar cepas productoras de BLEE, con cepas silvestres (López Machado, 2021) (Tabla 21).

***Tabla 21***
*Prevalencia de cepas de Enterobacter productoras de BLEE en cada área hospitalaria*

| Bacteria | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *E. aerogenes* | Cirugía | 25% |
| | Consulta externa | 25% |
| *E. cloacae* | Emergencia | 25% |
| *E. aglomerans* | UCI | 25% |

### *4.7.4 Prevalencia de AmpC*

El mecanismo de resistencia tipo AmpC resulta complejo de observar únicamente por métodos fenotípicos, puede estar presente de manera cromosómica o plasmídica, puede generarse mediante hiperproducción de varios genes de resistencia, como también, por presión farmacológica; además, puede ocultarse por enzimas betalactamasas como del tipo GES o tipo BLEE (Jacoby, 2009). *Pseudomonas* puede expresar el gen que codifica para AmpC de manera natural, tras la presión por ciertos antibióticos (Juan et al., 2005.

*E. coli* presentó de similar forma, 5 cepas con el fenotipo, aunque, como fue mencionado previamente, el mecanismo podría ocultarse en cepas productoras de BLEE. Es necesario un análisis molecular para la determinación de este fenómeno. El género *Klebsiella* presentó una cepa por cada especie, con el mecanismo AmpC, mientras que *E. aerogenes* fue la única especie de este género en presentar una cepa productora de AmpC (Tabla 22).

***Tabla 22***
*Prevalencia de cepas de productoras de betalactamasas tipo AmpC en cada área hospitalaria*

| Bacteria | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *E. coli* | Cirugía | 7.69% |
| | Consulta externa | 7.69% |
| | Traumatología | 7.69% |
| | UCI respiratorio | 15.38% |
| *K. oxytoca* | Consulta externa | 7.69% |
| *K. pneumoniae* | UCI | 7.69% |
| *E. aerogenes* | UCI respiratorio | 7.69% |
| *P. aeruginosa* | Cirugía | 15.38% |
| | Emergencia | 7.69% |
| | UCI respiratorio | 15.38% |

### *4.7.5 Prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas (serin-betalactamasas)*

Las cepas productoras de carbapenemasas suponen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad, ya que generan resistencia para penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (Paciel et al., 2011). *K. oxytoca* presentó mayor número de aislados (4) productores de KPC, seguida por *P. aeruginosa* y *E. coli* con dos cepas cada una. En un estudio en un hospital de Suecia, se encontraron 6 aislados de *Klebsiella* spp. productoras de carbapenemasas; de las cuales, dos correspondieron a *K. oxytoca* (Khan et al., 2018). Un estudio similar en la ciudad de México reportó 6 casos de infección por cepas productoras de KPC, entre ellas 2 fueron de *K. pneumoniae* y 1 de *K. oxytoca* (Aquino-Andrade et al., 2018) (tabla 23).

La producción de carbapenemasas fue detectada a partir de 2001, en aislados de *K. pneumoniae*. Desde este momento, se originó la diseminación de este mecanismo entre las diferentes bacterias Gram negativas como *E. coli*, *S. marcenscens* o *P. aeruginosa* (Hoenigl et al., 2012). La cepa que presenta mayor prevalencia de producción de KPC ha sido *K. pneumoniae*, la producción de este mecanismo por parte de *K. oxytoca* no ha sido reportada continuamente, por lo que existe una falta de información acerca de este patógeno (Pérez-Vazquez et al., 2019). Las infecciones intrahospitalarias causadas por *K. oxytoca* han ido en aumento, debido a la diseminación de mecanismos de resistencia y la presencia de reservorios ambientales dentro de las áreas hospitalarias (AL-Khikani, 2020).

***Tabla 23***
*Prevalencia de cepas productoras de KPC en cada área hospitalaria*

| Bacteria | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *E. coli* | Consulta externa | 22.22% |
| *K. oxytoca* | Emergencia | 11.11% |
| | Emergencia respiratoria | 33.33% |
| *K. pneumoniae* | UCI respiratorio | 11.11% |
| *P. aeruginosa* | Medicina interna | 11.11% |
| | UCI respiratorio | 11.11% |

### *4.7.6 Prevalencia de meta-lobetalactamasas (MBL)*

*P. aeruginosa* presentó la mayor cantidad de cepas productoras de MBL, presentes en áreas de alto riesgo (neonatología y UCI respiratorio). Mientras que, *E. aerogenes*

presentó 2 cepas en áreas importantes (Tabla 24). Polo Tacanga (2018) presentó la frecuencia de *P. aeruginosa* productora de MBL dentro de un área hospitalaria, donde se encontró 4 cepas de *P. aeruginosa* y 1 cepa de *K. pneumoniae*. Escobar et al., (2018) presentó que, en un hospital de tercer nivel, se detectaron 60 aislados de *P. aeruginosa*, de los cuales el 15.5% fueron productoras de MBL. Julca-García et al. (2020), en un estudio más reciente, presentó que, de 58 aislados de *P. aeruginosa* proporcionados por laboratorios regionales, el 13.8% fueron positivos para MBL. La primera descripción de MBL vino desde una publicación de 1997, en la que mencionaba la presencia de este mecanismo en *P. aeruginosa*, posteriormente fue detectado en enterobacterias, no obstante, aún se presenta mayormente en la primera especie (Pintos Pascual, 2020).

***Tabla 24***
*Prevalencia de cepas productoras de MBL en cada área hospitalaria*

| Especie | Área | Prevalencia |
|---|---|---|
| *E. aerogenes* | Traumatología | 20.00% |
| | UCI respiratorio | 20.00% |
| *P. aeruginosa* | Neonatología | 20.00% |
| | UCI respiratorio | 40.00% |

### *4.7.7 Prevalencia de Staphylococcus resistente a meticilina (MRS)*

Se presentaron 11 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, provenientes en su mayoría de áreas internas del hospital (8), mientras que 3 cepas provinieron de consulta externa. Las cepas de *Staphylococcus* spp. (coagulasa negativa) resistentes a meticilina provinieron de consulta externa (2) y traumatología (1). Vaca Córdova et al. (2021) demostraron en su análisis de presencia de MRSA en áreas hospitalarias que, de 44 aislados, 24 fueron MRSA. Gaus et al. (2018) presentó que, de 92 aislados de *S. aureus* provenientes de cirugía, emergencia, traumatología, UCI y medicina interna, el 44.7% fueron MRSA. Bastidas Iza (2021) presentó una alta presencia de MRSA (46%) en aislados bacterianos provenientes de bebidas frutales de mercados locales (Tabla 25).

***Tabla 25***
*Prevalencia de cepas de Staphylococcus meticilino resistentes cada área hospitalaria*

| Bacteria | Área | **Prevalencia** |
|---|---|---|
| *S. aureus* | Cirugía | 14.29% |
| | Consulta externa | 21.43% |
| | Ginecología | 7.14% |
| | Neonatología | 7.14% |
| | Pediatría | 7.14% |
| | Traumatología | 14.29% |
| | UCI | 7.14% |
| *Staphylococcus* spp. (coagulasa -) | Consulta externa | 14.29% |
| | Traumatología | 7.14% |

### *4.7.8 Prevalencia de resistencia inducible a clindamicina (ICR) en Staphylococcus*

Se observó igual número de cepas con mecanismo ICR en ambas especies. No obstante, *Staphylococcus* spp (coagulasa negativa) presentó la mayoría de cepas con este mecanismo en porcentaje (25%) (Tabla 26).

***Tabla 26***
*Frecuencia de cepas de Staphylococcus con resistencia tipo ICR en cada área hospitalaria*

| **Bacteria** | **Área** | **Frecuencia** |
|---|---|---|
| *S. Aureus* | Consulta externa | 25% |
| | Traumatología | 25% |
| *Staphylococcus* spp. (Coagulasa -) | Consulta externa | 50% |

## 4.8 Frecuencia de infecciones intrahospitalarias

Las infecciones intrahospitalarias se definen como enfermedades que aparecen en pacientes internados, las cuales no estuvieron presentes previo a la admisión del paciente (Khan et al., 2017). Existieron un total de 258 pacientes que fueron positivos para una infección bacteriana, de los cuales 163 pertenecieron a áreas internas y emergencia respiratoria. Del total de pacientes, 23 cumplieron con los requisitos para ser una infección intrahospitalaria, mientras que 235 fueron consideradas como comunitarias o sin clasificación (Figura 30). Para clasificar al aislado como causante de una infección intrahospitalaria, se tomó únicamente a pacientes que tuvieran cultivos bacteriológicos negativos al momento de su ingreso. Además, se constató que el primer cultivo positivo fuera muestreado después de 48 horas del ingreso del paciente.

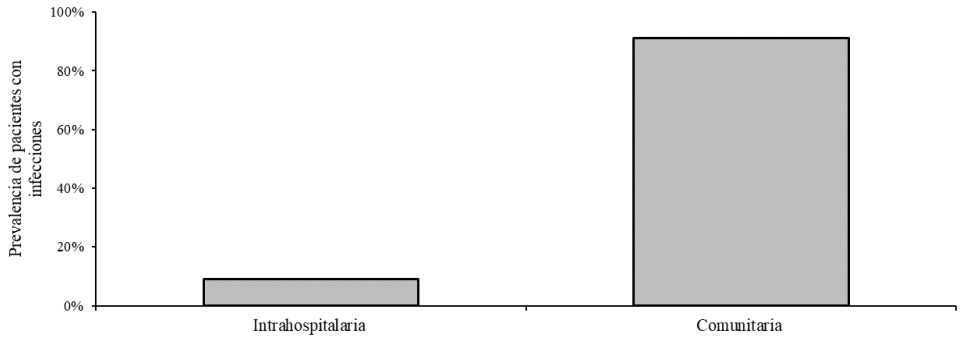



***Figura 30*** *Relación entre infecciones intrahospitalarias y comunitarias*

A continuación, se exponen las especies bacterianas que se aislaron de las muestras de los pacientes que cumplieron los parámetros previos. En ciertos casos, se observaron clones de la misma especie, debido a similitud en sus perfiles de resistencia, los cuales se mantuvieron desde el inicio de la infección intrahospitalaria. Además, hubo casos en los que fueron especies diferentes que colonizaron al paciente durante la infección intrahospitalaria. Las bacterias que presentaron mayor frecuencia fueron *K. oxytoca* (20.37%), considerada como un patógeno oportunista, que puede colonizar el tracto respiratorio, vías urinarias y tracto digestivo. Seguida por *P. aeruginosa* (20.37%), conocida por formar parte de la flora común del sistema digestivo; no obstante, en pacientes inmunodeprimidos, logra colonizar y generar infecciones de tracto respiratorio y la piel. *E. coli* (16.67%) fue el tercer patógeno más frecuente, seguido de *K. pneumoniae* (12.96%), *E. aerogenes* (11.11%), *S. aureus* (7.41%) y otras especies (11.11%) (Figura 31).

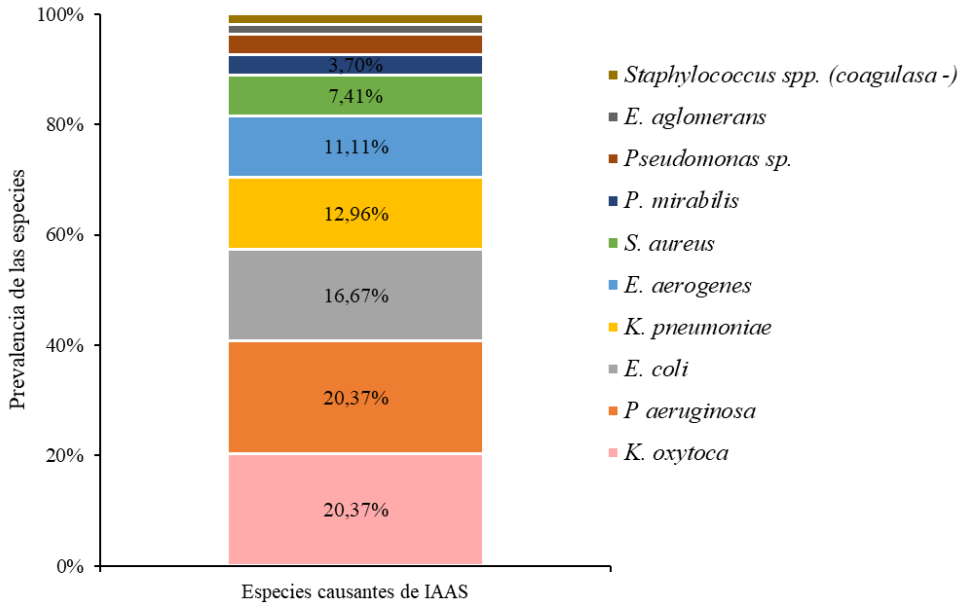


***Figura 31*** *Frecuencia de especies aisladas de muestras de pacientes con infecciones intrahospitalarias*

En el anexo 1 se puede observar la distribución de cada especie aislada con respecto al paciente del que provino y el área a la que perteneció. El área con mayor afluencia de aislados fue UCI respiratorio, representando el 51% del total. Esta área fue abierta con la finalidad de tratar pacientes con alto deterioro por la infección COVID-19, encontrándose pacientes con la necesidad de ventilación mecánica, ventilación asistida y ventilación pulmonar independiente. Hasta el momento de finalizar el estudio, no se encontraron otras investigaciones en el país que asocien pacientes con COVID-19 y complicaciones por infecciones bacterianas (figura 32).

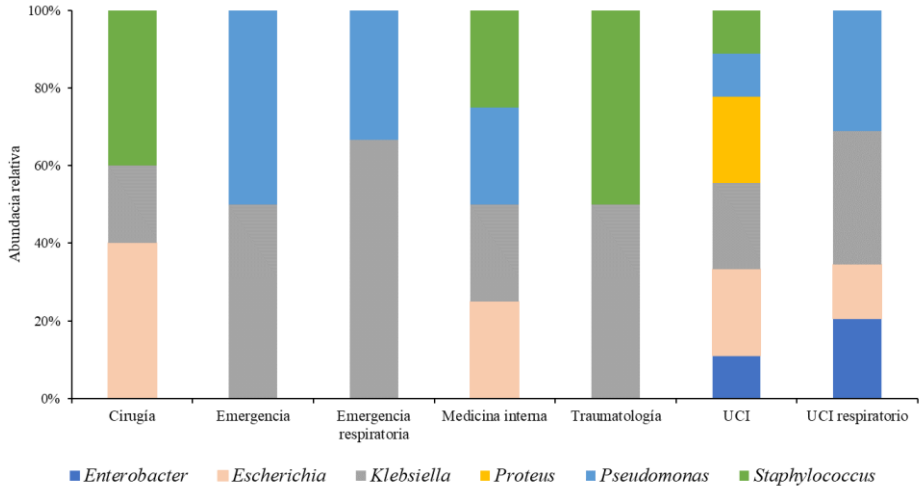



***Figura 32*** *Porcentaje de géneros bacterianos provenientes de infecciones intrahospitalarias en cada área hospitalaria*

Bolker et al. (2022), al analizar coinfecciones bacterianas en pacientes COVID-19 positivos en el estado de Ohio, identificó al 49% de los aislados como *S. aureus*, 32% enterobacterales y 21% como Gram negativos no fermentadores. Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron una tendencia contraria a este estudio, obteniendo como organismo dominante a *P. aeruginosa* con un 20.37% y a *S. aureus* con un 7.41%. Otro estudio similar realizado en un hospital del estado de Missouri, expone que *S. aureus* se presentó en un 44%, seguido de *K. pneumoniae* con 14% y *P. aeruginosa* 12%, (Scott et al., 2022); además, expone la relación en pacientes con infección IH en 76%, mientras que el 24% restante fue considerada comunitaria. El presente estudio mostró que el 47% de los pacientes de UCI respiratorio tuvieron una infección intrahospitalaria, mientras que el 53% presentó síntomas de infección previo a las 48 horas de ingreso, además se observó que el 62.22% de los aislados provinieron de pacientes con infecciones intrahospitalarias.

Un estudio con resultados opuestos, diseñado por Husain et al., (2021) en Francia, demostró que únicamente el 2.8% (22 pacientes) adquirieron una infección intrahospitalaria, mientras eran tratados por COVID-19, siendo *P. aeruginosa* y *S. aureus* los principales patógenos. De manera similar Ruiz-Bastián et al., (2021) en su estudio, en la ciudad de Madrid, demostraron que, únicamente el 5.52% (66 pacientes) adquirieron una infección bacteriana durante su estancia, primando las especies *S. aureus* (24.3%) y *P. aeruginosa* (23%).

# 5 Conclusiones y recomendaciones

## 5.1 Conclusiones

- Se identificaron 8 géneros diferentes de microorganismos en diferentes muestras clínicas en el hospital en estudio, en orden descendente de prevalencia fueron *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, P. aeruginosa y S. aureus.*

- *Enterobacter* fue el género que presentó mayor prevalencia de aislados multiresistentes, seguido por *Staphylococcus* y *Klebsiella*. Pese a que *E. coli* tuvo la mayor cantidad de aislados, presentó menor prevalencia de cepas multirresistentes.

- Las cepas multirresistentes se presentan de manera similar en el área externa y en el área interna del hospital. No obstante, *Klebsiella* presentó mayor resistencia a antibióticos de última generación en las áreas internas del hospital.

- *P. mirabilis* presentó perfiles de resistencia menores al 20%, a excepción de los antibióticos a los que mantiene una resistencia intrínseca, en donde la prevalencia superaba el 60%.

- Las enterobacterias presentaron perfiles de resistencia menores al 25% frente a carbapenémicos, mientras que la prevalencia para amikacina fue del 15%.

- Dentro de los aislados obtenidos, hubo mayor prevalencia de especies Gram negativas resistentes, contrario a la tendencia observada en estudios europeos y estadounidenses.

- Dentro de las bacterias Gram negativas, el mecanismo de resistencia con mayor prevalencia fue BLEE, detectado en mayor cantidad en *E. coli*¸ seguido por *Klebsiella* y *Enterobacter*. El segundo mecanismo con mayor presencia fueron betalactamasas tipo AmpC, seguida por carbapenemasas y metalobetalactamasas.

- El mecanismo tipo BLEE se encontró en mayor porcentaje en cepas de *E. coli* obtenidas del área externa. Mientras que el mecanismo tipo KPC, fue encontrado en mayor porcentaje en cepas de *Klebsiella* procedentes de áreas internas.

- *S. aureus* fue la bacteria Gram positiva con mayor prevalencia y todos los aislados presentaron resistencia a penicilina y en menor porcentaje resistencia a macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas e inhibidores de ácido fólico. Además, el 50% de las cepas de *S. aureus* fueron meticilino resistentes (MRSA). Mientras que el mecanismo de resistencia inducible a clindamicina, tuvo un porcentaje menor al 10%.

## 5.2 Recomendaciones

- Se recomienda la comprobación del mecanismo a través del uso de equipos automatizados como Vitek o análisis genéticos ya que el método de difusión en disco para la detección de mecanismos de resistencia presenta una disminuida especificidad.

- Contrastar la evolución de la resistencia observada dentro del hospital San Vicente de Paul, con estudios similares que se realicen en otros hospitales de la ciudad, la provincia y la región.

- Mantener el análisis en los hospitales durante periodos más largos, de preferencia anuales o bianuales y que se realicen de manera periódica, para observar como avanzan los perfiles de resistencia en cada especie identificada.

- Cotejar los resultados de susceptibilidad con el tratamiento farmacológico que recibe el paciente, para omitir falsos positivos al momento de realizar el perfil de sensibilidad del agente causal de la infección.

# 6 Referencias


Acosta, R. G., & Vargas, C. M. (2018). Mecanismos de resistencia bacteriana. Diagnóstico, 57(2), 82-86. https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.82

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA. (2021.). Normativa e Instructivos de medicamentos. Recuperado 19 de junio de 2021, de https://www.controlsanitario.gob.ec/documentos-vigentes/

Aguilera Calzadilla, Y., Díaz Morales, Y., Ramos Suzarte, M., Aguilera Calzadilla, Y., Díaz Morales, Y., & Ramos Suzarte, M. (2021). Infecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la COVID-19. Medicentro Electrónica, 25(2), 315-323.

Ahmad, M., y Khan, A. U. (2019). Global economic impact of antibiotic resistance: A review. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 19, 313-316. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.024

AL-Khikani. (2020, junio 17). Emerging carbapenémicos *Klebsiella oxytoca* with multidrug resistance implicated in urinary tract infection. https://www.bmbtrj.org/article.asp?issn=2588-9834;year=2020;volume=4;issue=2;spage=148;epage=151;aulast=AL-Khikani

Alby, K., & Miller, M. B. (2018). 290—Mechanisms and Detection of Antimicrobial Resistance. En S. S. Long, C. G. Prober, & M. Fischer (Eds.), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition) (pp. 1467-1478.e4). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00290-5

Álvarez-Lerma, F. (2022). Infecciones relacionadas con dispositivos invasivos en pacientes COVID-19 ingresados en unidades de críticos. Enfermería Intensiva, 33, S1-S7. https://doi.org/10.1016/j.enfi.2022.05.006

Alvarado Pérez, L. J. (2016). Perfil de sensibilidad y resistencia de *staphylococcus haemolyticus, staphylococcus epidermidis y staphylococcus aureus*. En el hospital ii chocope – essalud 2013 – 2014". Universidad Nacional de Trujillo. http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1412

Álvarez Bastidas, A. C. (2015). Perfil clínico de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido estudio retrospectivo en el Hospital Militar. Quito-Ecuador. http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/5837

Anses, O. /, & Acero-Montoya, / D. (2015). Resistencia a los antimicrobianos Vigilar el uso de los agentes antimicrobianos. www.oie.int

Aquino-Andrade, A., Merida-Vieyra, J., Arias de la Garza, E., Arzate-Barbosa, P., & De Colsa Ranero, A. (2018). Carbapennemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: Report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. BMC Microbiology, 18(1), 38. https://doi.org/10.1186/s12866-018-1166-z

Arenas, N. E., Melo, V. M., Arenas, N. E., & Melo, V. M. (2018). Producción pecuaria y emergencia de antibiótico resistencia en Colombia: Revisión sistemática. Infectio, 22(2), 110-119. https://doi.org/10.22354/in.v22i2.717

Arencibia, D., Gámez, R. y Rosario, L. (2008). Métodos generales de conservación de microorganismos.

Balabanova, B. (2020). Chapter 8—Antibiotics and antimicrobial resistance mechanism of entry in the environment. En M. Z. Hashmi (Ed.), Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment (Vol. 1, pp. 126-137). Elsevier. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128188828000085

Barba Estrella, P. M. (2010). Detección de genes productores de enzimas modificadoras de aminoglucócidos (EMAs) en aislados hospitalarios de *Pseudomonas aeruginos*a. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/3169

Barbosa da Silva, J., Espinal, M., & Ramón, P. (2020). Resistencia a los antimicrobianos: tiempo para la acción. Revista Panamericana de Salud Pública, 44(1). https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.122

Bastidas Iza, D. P. (2021). Detección de *Staphylococcus aureus* y perfil fenotípico de resistencia a antibióticos en alimentos de restaurantes aledaños a la Facultad de

Ciencias Biológicas de la Universidad Central del Ecuador. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/23508

Belloso, W. H. (2009). Historia de los antibióticos. Rev Hosp Ital B Aires Dic, 29, 102-11.

Beltran, B., & Alberto, L. (2018). Identificacion de bacterias que producen infeccion en las vias seminales de los pacientes de 20 a 40 años de edad atendidos en el servicio de urologia del Hospital Nacional Hipolito Unanue durante el año 2017. instname: Universidad Privada San Juan Bautista. https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/1675065

Beltrán, M., Muñoz, D., & Dávila, F. A. (2021). Infección urinaria nosocomial y microorganismos implicados. Biociencias, 16(1), 34-45.

Berde Parulekar, C. V., & Berde, V. B. (2020). Chapter 6 - Discovery of antibiotic-resistant bacteria: Microbial and molecular approaches. En A. A. Rastegari, A. N. Yadav, & N. Yadav (Eds.), New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering (pp. 79-88). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820528-0.00007-7

Bolker, A., Coe, K., Smith, J., Stevenson, K., Wang, S.-H., & Reed, E. (2022). Predictors of respiratory bacterial co-infection in hospitalized COVID-19 patients. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 102(1), 115558. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115558

Borja, R., & Wéllington, E. (2020). Caracterización de la resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* productora de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) aislada de aguas residuales descargadas en el río Chimbo del cantón San Miguel-provincia Bolívar-Ecuador. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/22406

Botelho, J., & Schulenburg, H. (2020). The Role of Integrative and Conjugative Elements in Antibiotic Resistance Evolution. Trends in Microbiology. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.011

Cabrera Rodríguez, Luis Enrique, Díaz Rigau, Leonor, Fernández Núñez, Tania, y Bravo Fariñas, Laura. (2007). Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos bacterianos causantes de infecciones comunitarias. Revista Cubana de Medicina General Integral, 23(1) Recuperado en 28 de mayo de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100003&lng=es&tlng=es.

Calles, D. M. E., Gamboa, M. F. R., & Álvarez, E. A. V. (2022). Resistencia a antibióticos betalactámicos: Situación actual y nuevas estrategias. RD-ICUAP, 8(22), 13-27.

Calvo Sánchez, N. (2017). Resistencia plasmídica a linezolid en *Staphylococcus aureus* y estafilococos no productores de coagulasa. https://doi.org/10.14201/gredos.135750

Calzadilla, Y. A., Morales, Y. D., Díaz, L. A. O., Martínez, O. L. G., Enríquez, O. A. L., & Álvarez, M. de L. S. (2020). Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. Revista Cubana de Medicina Militar, 49(3), 0200793.

Cano-Cháves, A., Galarzo-Pardo, S., Puerta-Suárez, J., Giraldo, M., Cadavid, Á. P., & Cardona-Maya, W. D. (2017). Efecto de las bacterias uropatógenas y de los factores solubles de su metabolismo sobre la calidad espermática: *Escherichia coli y Enterococcus faecali*s. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia, 44(3), 106-112. https://doi.org/10.1016/j.gine.2015.11.005

Cantón, R., & Cobo, J. (2009). Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: Una relación difícil de medir y compleja de interpretar. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 27(8), 437-440. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.04.004

Carrillo Esper, R. (2012). Enfermedades infecciosas en la unidad de terapia intensiva. Editorial Alfil, S. A. de C. V. https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/40806

Cartera de Servicios Hospitalarios – Ministerio de Salud Pública. (s. f.). Recuperado 5 de agosto de 2021, de https://www.salud.gob.ec/datos-de-hospitales/

Cavagnaro Santa María, F. (2014). Resistencia antibiótica en la infección urinaria: La historia sin fin. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 71(6), 329-331. https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2014.12.001

Cevallos, J. V. S., T, A. M., Martínez, R., Palma, R., & Delgado-Ron, J. A. (2012). Resistencia bacteriana en infecciones hospitalarias y adquiridas y su relación con hábitos de prescripción de antibióticos. Tsafiqui - Revista Científica en Ciencias Sociales, 3, 7-19. https://doi.org/10.29019/tsafiqui.v0i3.217

Chavan, R., Naphade, B., Waykar, B., & Bhagwat, S. (2021). In Vitro Activity of Fosfomycin and Nitrofurantoin Against Contemporary Enterobacterales Pathogens Isolated from Indian Tertiary Care Hospitals. Microbial Drug Resistance, 27(5), 678-684. https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0200

Cinco medidas que todos debemos tomar para garantizar la inocuidad de los alimentos. (s. f.). Food and Agriculture Organization of the United Nations. Recuperado 6 de agosto de 2021, de http://www.fao.org/fao-stories/article/es/c/1194120/

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Approved Standard M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne.

Coll Benejam, T., Palacio Lapuente, J., Añel Rodríguez, R., Gens Barbera, M., Jurado Balbuena, J. J., & Perelló Bratescu, A. (2021). Organización de la Atención Primaria en tiempos de pandemia. Atencion Primaria, 53(Suppl 1), 102209. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102209

Contreras Chova, F., Narbona López, E., & Jerez Calero, A. E. (2012). Capítulo 50—Bacteriología, virosis y micosis. Utilización de antibióticos. En M. del Pilar Navarro Paule, R. Pérez Aguilera, & C. Sprekelsen Gassó (Eds.), Manual de Otorrinolaringología Infantil (pp. 495-502). Elsevier España. https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-905-8.50050-3

Corral, Y., Corral, I., & Corral, A. F. (2015). Procedimientos de muestreo. Revista ciencias de la educación, 46, 151-167.

de Sousa Oliveira, K., de Lima, L. A., Cobacho, N. B., Dias, S. C., & Franco, O. L. (2016). Chapter 2 - Mechanisms of Antibacterial Resistance: Shedding Some Light on These Obscure Processes? En K. Kon & M. Rai (Eds.), Antibiotic Resistance (pp. 19-35). Academic Press. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128036426000022

Denny, K. J., De Wale, J., Laupland, K. B., Harris, P. N. A., y Lipman, J. (2020). When not to start antibiotics: Avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. Clinical Microbiology and Infection, 26(1), 35-40. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.007

De Belder, D. (2019). Caracterización epidemiológica y molecular de aislamientos clínicos productores de carbapenemasas. http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/2018

Díaz Minchala, C. P., y Vásquez Ojeda, K. E. (2018-11-11). Resistencias bacterianas en muestras de pacientes hospitalizados en el Instituto de Seguridad Social José Carrasco Arteaga, enero - diciembre 2016 (Bachelor's thesis). Retrieved from http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/29744

Dickson, S. (2009). Use of antibiotics in the intensive care unit. Anaesthesia y Intensive Care Medicine, 10(4), 169-171. https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2009.01.010

Douglas Scott II R. (2009). The Direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases

Escobar Castaño, C. J., & Remolina Granados, S. A. (2018). Descripción de tipos de carbapenemasas expresadas en *Klebsiella* sp. Y *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, estudio descriptivo. Parte 1. https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/62824

Espinosa, Z., & Andrea, G. (2014). Evaluación de susceptibilidad antimicrobiana de S*almonella* spp., aisladas en la Cadena cárnica porcina en tres regiones del país. http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/15443

Flores, R., Villarroel, J. L., & Valenzuela, F. (2021). Enfrentamiento de las infecciones de piel en el adulto. Revista Médica Clínica Las Condes, 32(4), 429-441. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.06.004

French, G. L. (2005). Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. Advanced Drug Delivery Reviews, 57(10), 1514-1527. https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.005

Friedman, C., Newsom, W., & International Federation of Infection Control. (2007). IFIC basic concepts of infection control. International Federation of Infection Control.

Galarzo Pardo, S., Cano Cháves, M. A., Puerta Suarez, J., Giraldo, M., Mayorga, B. J. M., Cadavid, Á. P., & Cardona Maya, W. (2015). Efecto de los factores solubles de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus epidermidis* sobre la funcionalidad espermática. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 80(4), 316-323. https://doi.org/10.4067/S0717-75262015000400006

Garcia Auqui, K. E., & Mescua De La Cruz, J. J. (2018). Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en urocultivos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – Huancayo del 2015 al 2017. Universidad Nacional del Centro del Perú. http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/4350

García-Estrada, C., & Martín, J.-F. (2019). 3.24—Penicillins and Cephalosporins☆. En M. Moo-Young (Ed.), Comprehensive Biotechnology (Third Edition) (pp. 283-296). Pergamon. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64046-8.00166-X

García. J. (2015). Infecciones asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en un hospital terciario en el periodo de enero de 2015 a junio de 2015. Universidad San Francisco de Quito. Ecuador.

Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., … Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort

study. Clinical Microbiology and Infection, 27(1), 83-88. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041

Gardiner, B. J., Stewardson, A. J., Abbott, I. J., & Peleg, A. Y. (2019). Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: Old drugs for emerging problems. Australian Prescriber, 42(1), 14-19. https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.002

Gaus, D., Ramírez, D. H., & Larco, D. (2018). Heridas infectadas por MRSA en un hospital comunitario en el Ecuador tropical. Práctica Familiar Rural, 3(1), Article 1. https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/8

González, J., y Prieto, J. (2008). Comportamiento de los médicos de Atención Primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. Rev Esp Quimioter, 21(1), 4-13.

Grau, S., Bou, G., Fondevilla, E., Nicolás, J., Rodríguez-Maresca, M., & Martínez-Martínez, L. (2013). How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica, 31 Suppl 4, 16-24. https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70128-9

Gualpa, W. M. G. (2020). Evaluación de mecanismos moleculares de resistencia a fluoroquinolonas en cepas de *E. coli* uropatógenas en población nativa amerindia kichwa del ecuador (p. 1) [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad de Salamanca]. https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=298061

Guevara, T., (2015). Estudio retrospectivo de la situación de resistencia bacteriana frente a los antibióticos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo para el año 2013. Tesis para optar por el Título Profesional de Bioquìmico Clínico. Carrera de Bioquímica Clínica. Quito: UCE. 117 p.

Gómez Álvarez, C. A., Leal Castro, A. L., Pérez de Gonzalez, M. de J., & Navarrete Jiménez, M. L. (2005). Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. Revista de la Facultad de Medicina, 53(1), 27-34.

González de Buitrago, J. M. (2010). 33—Técnicas microbiológicas básicas. En J. M. González de Buitrago (Ed.), Técnicas y Métodos de Laboratorio Clínico (Tercera Edición) (pp. 457-473). Elsevier España. https://doi.org/10.1016/B978-84-458-2029-2.50033-1

González, J., & Prieto, J. (2008). Comportamiento de los médicos de Atención Primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. Rev Esp Quimioter, 21(1), 4-13.

Gorodner, J. O. (2008). Patologías regionales y enfermedades emergentes. Corpus Editorial. https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/67152

Harvey, R. A., Champe, P. C., & Fisher, B. D. (2008). Microbiología (2a. Ed.). Wolters Kluwer Health. https://elibro.net/es/ereader/utnorte/125446

Hauser, A. R. (2019). Manual de Antibióticos. Lippincott Williams & Wilkins.

Hernández, A., Yagüe, G., Vázquez, E. G., Simón, M., Parrado, L. M., Canteras, M., & Gómez, J. (2018). Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente incluido carbapenémicos: Factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Revista Española de Quimioterapia, 31(2), 123-130.

Hernández-Gómez, C., Hercilla, L., Mendo, F., Pérez-Lazo, G., Contreras, E., Ramírez, E., Flores, W., Julca, Á., Chuquiray, N., Arenas, B., Abarca, S., Viñas, M., Linares, E., Villegas, M. V., Illescas, L. R., Hernández-Gómez, C., Hercilla, L., Mendo, F., Pérez-Lazo, G., … Illescas, L. R. (2019). Programas de optimización del uso de antimicrobianos en Perú: Un acuerdo sobre lo fundamental. Revista chilena de infectología, 36(5), 565-575. https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000500565

Hernández, J., Angarita, M., & Prada, C. (2017). Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. Ciencia y Agricultura, 14(2), 27–38. https://doi.org/10.19053/01228420.V14.N2.2017.7146

Hernández, M. P. R., Cavazos, S. P., Aguilar, G. D. la P., Aparicio, D. N. V., Bejarano, J. I. C., Santos, A. H. M. de los, & Cavazos, M. E. D. la O. (2021). Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños: Perfil de resistencia antimicrobiana. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 34(1), 34-40.

Hsieh, L., y Amin, A. (2016). Antimicrobial stewardship: hospital strategies to curb antibiotic resistance. Antibiotic Resistance, 1.

Hoenigl, M., Valentin, T., Zarfel, G., Wuerstl, B., Leitner, E., Salzer, H. J. F., Posch, J., Krause, R., & Grisold, A. J. (2012). Nosocomial Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiella oxytoca* in Austria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(4), 2158-2161. https://doi.org/10.1128/AAC.05440-11

Hormozi, S. F., Vasei, N., Aminianfar, M., Darvishi, M., & Saeedi, A. A. (2018). Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. European Journal of Translational Myology, 28(3). https://doi.org/10.4081/ejtm.2018.7594

Humerez, S., & G, M. (2009). Determinación de la prevalencia de infecciones producidas por *Staphylococcus Aureus* en muestras procesadas en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Obrero Nro. 1 de la ciudad de La Paz desde enero de 2006 a diciembre de 2007. [Thesis]. http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/574

Husain, M., Valayer, S., Poey, N., Rondinaud, E., d'Humières, C., Visseaux, B., Lariven, S., Lescure, F., & Deconinck, L. (2021). Pulmonary bacterial infections in adult patients hospitalized for COVID-19 in standard wards. Infectious Diseases Now. https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.12.001

Icaza Freire, A. P. (2018). Perfil de resistencia bacteriana en el Hospital de los Valles en el periodo 2017-2018 (Bachelor's thesis, Quito).

Jacoby, G. A. (2009). AmpC β-Lactamases. Clinical Microbiology Reviews, 22(1), 161-182. https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08

Jenkins, D. R. (2017). Nosocomial infections and infection control. Medicine, 45(10), 629-633. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.07.005

Juan, C., Maciá, M. D., Gutiérrez, O., Vidal, C., Pérez, J. L., & Oliver, A. (2005). Molecular Mechanisms of β-Lactam Resistance Mediated by AmpC Hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49(11), 4733-4738. https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4733-4738.2005

Julca-García, A., Zavaleta-Verde, D., Asmat-Marrufo, P., & Mercado-Martínez, P. (2020). Detección fenotípica de metalo-β-lactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* Trujillo-Perú. Revista CIENCIA Y TECNOLOGÍA, 16(4), 43-49.

Kennedy-Cuevas, C. I., Estigarribia-Sanabria, G. M., Kennedy-Cuevas, C. I., & Estigarribia-Sanabria, G. M. (2021). Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. Infectio, 25(2), 84-88. https://doi.org/10.22354/in.v25i2.924

Khan, F. A., Hellmark, B., Ehricht, R., Söderquist, B., & Jass, J. (2018). Related carbapenemase-producing *Klebsiella* isolates detected in both a hospital and associated aquatic environment in Sweden. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 37(12), 2241-2251. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3365-9

Khan, H. A., Baig, F. K., & Mehboob, R. (2017). Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 7(5), 478-482. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019

Knox, J. F., & Wiemiller, M. J. P. (2017). Antibiotic Stewardship Choosing Wisely. Physician Assistant Clinics, 2(3), 489-501. https://doi.org/10.1016/j.cpha.2017.02.011

Liebrenz, K. I. (2017). Caracterización de plásmidos portadores de mecanismos de resistencia disociada a cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias. https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/handle/11185/1841

Lebeque Pérez, Y., Morris Quevedo, H. J., & Calás Viamonte, N. (2006). Infecciones nosocomiales: Incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. Revista Cubana de Medicina, 45(1), 0-0.

Li, Y., & Zhou, J. (2021). A Preliminary Exploration of the Efficacy of Gentamicin Sponges in the Prevention and Treatment of Wound Infections. Infection and Drug Resistance, 14, 2633-2644. https://doi.org/10.2147/IDR.S315105

López-Blanco, R., Cazorla-Garcia, R., Barbero-Bordallo, N., & Fernández-Ferro, J. (2020). Neuroinfecciones en tiempos de COVID-19. Neurología, 35(4), 273-274. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.011

López Machado, I. (2021). Caracterización de los mecanismos de resistencia a fosfomicina y nitrofurantoína en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Universidad de Granada. https://digibug.ugr.es/handle/10481/69668

Luna Fontalvo, J. A. (2020). Métodos analíticos de microbiología general y aplicada. https://elibro.net/es/ereader/utnorte/128443

Maguiña-Vargas, C., Ugarte-Gil, C. A., & Montiel, M. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. Acta Médica Peruana, 23(1), 15-20.

Maldonado, N., Castro, B., Berrio, I., Manjarrés, M., Robledo, C., & Robledo, J. (2017). Resistencia a ertapenem en 2 instituciones hospitalarias de alto nivel de complejidad: microbiología, epidemiología y factores de riesgo. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 35(8), 511-515

Maradona Hidalgo, J. A. (2010). Historia de las enfermedades infecciosas. Ediciones de la Universidad de Oviedo. https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/44055

Margareta Mühlhauser, P., & Lina Rivas, J. (2014). Laboratorio de microbiología: Conocimientos básicos para un clínico. Revista Médica Clínica Las Condes, 25(3), 569-579. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70072-0

Martí, S., Fernández-Cuenca, F., Pascual, Á., Ribera, A., Rodríguez-Baño, J., Bou, G., Miguel Cisneros, J., Pachón, J., Martínez-Martínez, L., Vila, J., & Infección Hospitalaria (GEIH)*, G. de E. de. (2006). Prevalencia de los genes tetA y tetB como mecanismo de resistencia a tetraciclina y minociclina en aislamientos clínicos de Acinetobacter baumannii. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 24(2), 77-80. https://doi.org/10.1157/13085012

Mejía Velecela, H. M. (2020). Perfil de resistencia bacteriana en hospitales del Ecuador. Universidad Católica de Cuenca. https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/10569

Mendoza-Popoca, C. Ú., & Suárez-Morales, M. (2020). Reconversión hospitalaria ante la pandemia de COVID-19. Revista Mexicana de Anestesiología, 43(2), 151-156.

Ministerio de Salud Pública MSP. (2018). Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en ecuador 2014-2018. Ministerio de Salud Pública, 10-10. Recuperado de https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf

Ministerio de Salud Pública, (2019), "Plan nacional para la prevención y control de resistencia antimicrobiana". Quito-Ecuador. Recuperado de: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC-00011-2019 AGOSTO 07.PDF

Monge, K. M. M. (2013). Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. Revista médica de Costa Rica y centroamérica, 70(608), 599-605

Morales Urresta, E. (2019). Perfil bacteriológico del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo 2016-2017. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Bioquímico Clínico. Carrera de Bioquímica Clínica. Quito: UCE. 116 p.

Morehead, M. S., y Scarbrough, C. (2018). Emergence of Global Antibiotic Resistance. Primary Care: Clinics in Office Practice, 45(3), 467-484. https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.006

Moreno M, C., González E, R., & Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, 69(2), 185-192. https://doi.org/10.4067/S0718-48162009000200014

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2017). Microbiología médica. Elsevier Health Sciences.

Nastro, M. (2019). ¿Qué podemos hacer para combatir la multirresistencia? Revista Argentina de Microbiología, 51(1), 1-2. https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.02.001

Naves, P. L. F. (2010). Formación de biopelículas por *Escherichia coli* y su correlación con factores de virulencia: prevención y actividad de antimicrobianos frente a organismos planctónicos y asociados a biopelículas. Universidad Complutense de Madrid.

Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A. (2021). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. Enferm. infecc. microbiol. clín. (Ed. impr.), 0-0.

Nodarse Hernández, R. (2009). Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante disco de cefoxitina. Revista Cubana de Medicina Militar, 38(3-4), 0-0.

Orellana Ponce, R. A. (2019). Actividad de una nueva combinación de β-lactámico e inhibidor de β-lactamasas (imipenem/relebactam). http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/150930

Organización Mundial de la Salud, OMS (2020b). GLASS Report: Early Implementation 2020. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240005587

Organización Mundial de la Salud, O. (2020a). The top 10 causes of death. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

Ossa-Giraldo, A. C., Echeverri-Toro, L. M., Santos, Z. M., García, M. G., Agudelo, Y., Ramírez, F., & Ospina, S. (2014). Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad. Revista chilena de infectología, 31(4), 393-399. https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400003

Osei Sekyere, J. (2018). Genomic insights into nitrofurantoin resistance mechanisms and epidemiology in clinical Enterobacteriaceae. Future Science OA, 4(5), FSO293. https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0156

Oteo Iglesias, J. (2019). Comprendiendo la resistencia a antibióticos. https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/40234

Pachori, P., Gothalwal, R., y Gandhi, P. (2019). Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Genes Diseases, 6(2), 109-119. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001

Paciel, D., Seija, V., Prieto, J., Vignoli, R., Medina, J., & Savio, E. (2011). Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *Tendencias en Medicina*, *39*, 47-52

Patel, S. J., & Saiman, L. (2010). Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. Clinics in Perinatology, 37(3), 547-563. https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.06.004

Patiño, D. (2003). ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos? Umbral Científico, (3), 48-56.

Pérez Tamayo, R. (2009). Microbios y enfermedades. FCE - Fondo de Cultura Económica. https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/71905

Pérez-Vazquez, M., Oteo-Iglesias, J., Sola-Campoy, P. J., Carrizo-Manzoni, H., Bautista, V., Lara, N., Aracil, B., Alhambra, A., Martínez-Martínez, L., Campos, J., & the Spanish Antibiotic Resistance Surveillance Program Collaborating Group. (2019). Characterization of Carbapenemase-Producing *Klebsiella oxytoca* in Spain,

2016–2017. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63(6), e02529-18. https://doi.org/10.1128/AAC.02529-18

Pickens, C. I., & Wunderink, R. G. (2019). Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. Chest, 156(1), 163-171. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.013

Pillalaza Clavón, D. J. (2018). Aislamiento e identificación de Coliformes y *Escherichia coli* BLEE en coches de compras de supermercados en el cantón Quito. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16012

Pinto Tedes, M. A. (2020). Caracterización de aislados de *Escherichia coli* verotoxigénica en productos vegetales comercializados en los principales mercados de Ibarra [Tesis de pregrado, Universidad Técnica del Norte]. Recuperado de http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/10412

Pintos Pascual, I. (2020). Epidemiología, factores de adquisición, pronóstico y características de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. https://repositorio.uam.es/handle/10486/693359

Plasencia Bedón, A. J. (2020). Caracterización de aislados de escherichia coli productores de ß-lactamasas de espectro extendido en vegetales crudos comercializados en Ibarra [Tesis de pregrado, Universidad Técnica del Norte]. Recuperado de http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/10234

Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social. (2020). MSP extiende Estado de Emergencia en Ecuador por 30 días a causa de la COVID-19 – Ministerio de Salud Pública. https://www.salud.gob.ec/msp-extiende-estado-de-emergencia-en-ecuador-por-30-dias-a-causa-de-la-COVID-19/

Polo Tacanga, R. L. (2018). Frecuencia de cultivos de Pseudomonas aeruginosa y *Klebsiella pneumoniae* productoras de metalobetalactamasas de origen hospitalario. Universidad Nacional de Trujillo. http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10931

Prats, G. (2006). Microbiología Clínica. Ed. Médica Panamericana.

PrensaEc. (2021, febrero 25). El Hospital San Vicente de Paúl atendió a 5025 pacientes en triaje respiratorio en 10 meses. PrensaEc. https://prensa.ec/2021/02/24/el-hospital-san-vicente-de-paul-atendio-a-5025-pacientes-en-triaje-respiratorio-en-10-meses/

Proaño Fierro, S. J. (2018). Perfil de resistencia antimicrobiana en muestras de áreas clínicas del Hospital General Docente de Calderón, en el periodo de marzo 2017 a marzo 2018. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/18601

Pulido, M. R., García-Quintanilla, M., Martín-Peña, R., Cisneros, J. M., & McConnell, M. J. (2013). Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 68(12), 2710-2717. https://doi.org/10.1093/jac/dkt253

Quillupangui, S. (2021, abril 25). De 20:00 a 05:00, toque de queda en 16 provincias. El Comercio. https://www.elcomercio.com/actualidad/ecuador/ecuador-provincias-confinamiento-feriados-feriado.html

Ramon Pardo, P., Sati, H., & Galas, M. (2018). Enfoque de una salud en las acciones para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos desde una óptica latinoamericana. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 35, 103-109. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3605

Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clinical Infectious Diseases, 71(9), 2459-2468. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530

Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir, S., y Akash, M. S. H. (2020). Chapter 2 - Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment. En M. Z. Hashmi (Ed.), Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment (Vol. 1, pp. 7-27). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818882-8.00002-4

Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., Mitchell, T. G., Sakanari, J. A., Hotez, P., Mejia, R.(2020). Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología médica. McGraw-Hill. https://www.ebooks7-24.com:443/?il=11599

Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Alvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J. M., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J. P., Hornero, A., Murillas-Angoiti, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., … Sierra, R. (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 30(1), 22.e1-22.e23. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.018

Rodríguez, P. A., & Arenas, R. (2018). Hans Christian Gram y su tinción. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica, 16(2), 166-167.

Rodríguez-Pardo, J., Fuentes, B., Alonso de Leciñana, M., Campollo, J., Calleja Castaño, P., Carneado Ruiz, J., Egido Herrero, J., García Leal, R., Gil Núñez, A., Gómez Cerezo, J. F., Martín Martínez, A., Masjuán Vallejo, J., Palomino Aguado, B., Riera López, N., Simón de las Heras, R., Vivancos Mora, J., & Díez Tejedor, E. (2020). Atención al ictus agudo durante la pandemia por COVID-19. Recomendaciones Plan Ictus Madrid. Neurología, 35(4), 258-263. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.008

Rodríguez Villodres, Á. (2020). Bacteriemias por *Escherichia coli*: Análisis clínico-epidemiológico, de factores de patogenicidad y mecanismos de resistencia a betalactámicos/inhibidores de betalactamasas. https://idus.us.es/handle/11441/93377

Rojas, M., & Valle, D. D. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, 29(2), 78-83.

Romero Borja, E. (2020). Caracterización de la resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* productora de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) aislada de aguas residuales descargadas en el río Chimbo del cantón San Miguel-provincia Bolívar-Ecuador. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Licenciado en Ciencias Biológicas y Ambientales. Carrera de Ciencias Biológicas y Ambientales. Quito: UCE. 43 p.

Roca, A. J. (2003). Historia de los medicamentos. Academia Nal. De Medicina.

Rodríguez, L. P., Hernández, R. L., & Carrillo, J. V. (2020). Agentes infecciosos infrecuentes que afectan los parámetros seminales y la fertilidad. Revista Cubana de Urología, 9(3), 128-142.

Rodríguez Villodres, Á. (2020). Bacteriemias por Escherichia coli: Análisis clínico-epidemiológico, de factores de patogenicidad y mecanismos de resistencia a betalactámicos/inhibidores de betalactamasas. https://idus.us.es/handle/11441/93377

Ross, J., Larco, D., Colon, O., Coalson, J., Gaus, D., Taylor, K., & Lee, S. (2020). Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. Práctica Familiar Rural, 5(1), 10.

Ruiz-Bastián, M., Falces-Romero, I., Ramos-Ramos, J. C., de Pablos, M., & García-Rodríguez, J. (2021). Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 101(3), 115477. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477

Sancho, J., & Castillo Garcia, F. (2020, 02). Vigilancia epidemiológica y caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenems en enterobacterias de origen clínico y de portadores—Repositorio Institucional de Documentos. https://zaguan.unizar.es/record/117315/

Scott, H., Zahra, A., Fernandes, R., Fries, B. C., Thode, H. C., & Singer, A. J. (2022). Bacterial infections and death among patients with COVID-19 versus non

COVID-19 patients with pneumonia. The American Journal of Emergency Medicine, 51, 1-5. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.040

Septimus, E. J. (2018). Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. Medical Clinics of North America, 102(5), 819-829. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.005

Schaffer, J. N., & Pearson, M. M. (2017). Proteus mirabilis and Urinary Tract Infections. En Urinary Tract Infections (pp. 383-433). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1128/9781555817404.ch17

Shantiaee, S., Tajbakhsh, E., & Momtaz, H. (2022). Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamases Enzymes in Enterobacter Aerogenes Isolated from Urinary Tract Infections in Shahrekord City. SSU_Journals, 30(5), 4887-4896. https://doi.org/10.18502/ssu.v30i5.10163

Singer, C. K., Adam Roberts,Andrew C. (2020, abril 1). Antibiotic Resistance Could Lead to More COVID-19 Deaths. Scientific American Blog Network. https://blogs.scientificamerican.com/observations/antibiotic-resistance-could-lead-to-more-COVID-19-deaths/

Sorlozano-Puerto, A., Lopez-Machado, I., Albertuz-Crespo, M., Martinez-Gonzalez, L. J., & Gutierrez-Fernandez, J. (2020). Characterization of Fosfomycin and Nitrofurantoin Resistance Mechanisms in *Escherichia coli* Isolated in Clinical Urine Samples. Antibiotics, 9(9), 534. https://doi.org/10.3390/antibiotics9090534

Soto Varela, Z., Pérez Lavalle, L., & Estrada Alvarado, D. (2016). Bacteria causing of foodborne diseases: An overview at Colombia. Revista Salud Uninorte, 32(1), 105-122. https://doi.org/10.14482/sun.32.1.8598

Stanier, R. Y., & Villanueva, J. R. (1996). Microbiología. Reverte.

Starr, M. (2007). 8.7 - Infecciones del sistema nervioso central: Meningitis y encefalitis. En P. Cameron, G. Jelinek, I. Everitt, G. Browne, & J. Raftos (Eds.), Tratado de medicina de urgencias pediátricas (pp. 253-257). Elsevier España. https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-225-7.50049-9

Struthers, K. (2018). Microbiología clínica. Editorial El Manual Moderno. https://elibro.net/es/ereader/utnorte/39793

Subedi, D., Vijay, A. K., & Willcox, M. (2018). Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: An ocular perspective. Clinical and Experimental Optometry, 101(2), 162-171. https://doi.org/10.1111/cxo.12621

Tabatabaei, A., Ahmadi, K., Shabestari, A. N., Khosravi, N., & Badamchi, A. (2021). Virulence genes and antimicrobial resistance pattern in Proteus mirabilis strains isolated from patients attended with urinary infections to Tertiary Hospitals, in Iran. African Health Sciences, 21(4), 1677-1684. https://doi.org/10.4314/ahs.v21i4.22

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2007). Introducción a la microbiología. Ed. Médica Panamericana.

Torres, T., & Andrés, D. (2019). Indicadores de resistencia antimicrobiana en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en un hospital al norte de Quito 2018. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/20135

Tranche Iparraguirre, S., Martín Álvarez, R., Párraga Martínez, I., Tranche Iparraguirre, S., Martín Álvarez, R., & Párraga Martínez, I. (2021). El reto de la pandemia de la COVID-19 para la Atención Primaria. Revista Clínica de Medicina de Familia, 14(2), 85-92.

Urresta, E. E. M., Polo, V. A. V., Martínez, A. G. C., & Araque, X. L. O. (2019). Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no β-lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en un hospital de tercer nivel de complejidad. Quito – Ecuador. Revista Médica-Científica CAMbios HECAM, 18(2), 52-57. https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n2.2019.541

Uwingabiye, J., Frikh, M., Lemnouer, A., Bssaibis, F., Belefquih, B., Maleb, A., Dahraoui, S., Belyamani, L., Bait, A., Haimeur, C., Louzi, L., Ibrahimi, A., & Elouennas, M. (2016). *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotic's resistance: Comparative study of intensive care units versus other

hospital units. Pan African Medical Journal, 23(1). https://doi.org/10.4314/pamj.v23i1

Vaca Córdova, S. D., Cruz Pierard, S. M., Iñiguez Jiménez, S. O., Vaca Córdova, S. D., Cruz Pierard, S. M., & Iñiguez Jiménez, S. O. (2021). Prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el personal de salud de un Hospital de Especialidades en Quito-Ecuador. Revista San Gregorio, 1(45), 86-98. https://doi.org/10.36097/rsan.v0i45.1515

Valverde, D., & Mercedes, M. (2017). Impacto de la concentración mínima inhibitoria (cmi) y de los puntos de corte clínicos (clsi y eucast) de las combinaciones betalactámicos / inhibidores de betalactamasas en el pronóstico de bacteriemias por enterobacteriaceae. https://idus.us.es/handle/11441/73670

Velásquez Rivera, V., Puerta Suárez, J., & Cardona Maya, W. D. (2018). El plasma seminal de hombres vasectomizados como medio de diseminación de bacterias. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 44(1), 1-15.

Velázquez-Guadarrama, N., Vigueras Galindo, J. C., Escalona Venegas, G., Arellano Galindo, J., Giono Cerezo, S., & Nava Frías, M. (2010). Resistencia a linezolid en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos con elevada resistencia a aminoglucósidos en un hospital pediátrico de tercer nivel. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 67(1), 19-26.

Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases, 71(15), 769-777. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272

Wencewicz, T. A. (2019). Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. Journal of Molecular Biology, 431(18), 3370-3399. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033

Wright, G. D. (2019). Environmental and clinical antibiotic resistomes, same only different. Current Opinion in Microbiology, 51, 57-63. https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.005

Xia, J., Gao, J., y Tang, W. (2016). Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. BioScience Trends, 10(1), 14-21. https://doi.org/10.5582/bst.2016.01020

Xing, Q., Li, G., Xing, Y., Chen, T., Li, W., Ni, W., Deng, K., Gao, R., Chen, C., Gao, Y., Li, Q., Yu, G., Tong, J., Li, W., Hao, G., Sun, Y., Zhang, A., Wu, Q., Li, Z., & Pan, S. (2020). Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens (p. 2020.02.29.20027698). https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20027698

Yaneth-Giovanetti, M. C., Morales-Parra, G. I., & Armenta-Quintero, C. (2017). Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar (Colombia). Medicina y Laboratorio, 23(7-8), 387-398. https://doi.org/10.36384/01232576.35

Yap, V., Datta, D., & Metersky, M. L. (2013). Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? Infectious Disease Clinics of North America, 27(1), 1-18. https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.002

Zaidi, S. T. R., & Weier, N. E. (2019). Bacterial Infections and the Role of the Pharmacist. En Z.-U.-D. Babar (Ed.), Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy (pp. 730-741). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812735-3.00556-2

Zilahi, G., McMahon, M. A., Povoa, P., & Martin-Loeches, I. (2016). Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. Journal of Thoracic Disease, 8(12), 3774-3780. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.89

Zhang, G., Li, W., Chen, S., Zhou, W., & Chen, J. (2020). Problems of conventional disinfection and new sterilization methods for antibiotic resistance control. Chemosphere, 254, 126831. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126831

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with

COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. The Lancet, 395(10229), 1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhou, P., Liu, Z., Chen, Y., Xiao, Y., Huang, X., & Fan, X.-G. (2020). Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. Infection Control & Hospital Epidemiology, 41(9), 1124-1125. https://doi.org/10.1017/ice.2020.156

Zunino, P., & Zunino, P. (2018). Historia y perspectivas del enfoque “Una Salud”. Veterinaria (Montevideo), 54(210), 46-51.

# ANEXOS

***Anexo 1*** *Clasificación de categorías de Tabla 27 categoría y tipo de muestra, Tabla 28 categoría y tipo de área y Tabla 29 categoría y rango de edad*

***Tabla 27*** *Clasificación de los tipos de muestras según las categorías*

| Categoría | Muestra |
|---|---|
| Herida | Absceso |
| | Hueso |
| | Pus |
| | Secreción |
| | Tejido |
| | Ulcera |
| | Catéter |
| | Herida |
| | Hemocultivo |
| Orina | Urocultivo |
| Respiratorio | Esputo |
| | Faríngeo |
| | Traqueal |
| Fluidos | Bilis |
| | Amniótico |
| | Semen |
| | Liq. Cefalorraquídeo |
| | Liq. Ascítico |
| | Vaginal |

***Tabla 28*** *Clasificación de las áreas hospitalarias según la categoría*

| Categoría | Área hospitalaria |
|---|---|
| Áreas internas | Cirugía |
| | Ginecología |
| | Medicina interna |
| | Neonatología |
| | Pediatría |
| | Traumatología |
| | UCI |
| | UCI respiratorio |
| | Urología |
| Áreas externas | Consulta externa |
| | Emergencia |
| | Emergencia respiratoria |

| Unidad de diálisis |
|---|

***Tabla 29*** *Clasificación de los rangos de edad según la categoría*

| Categoría | Rango de edad |
|---|---|
| Neonatos | 0 |
| Niñez y adolescencia | 1-17 |
| Joven adulto | 18-35 |
| Adulto maduro | 36-60 |
| Tercera edad | > a 61 |

***Anexo 2*** *Distribución de especies causantes de infecciones intrahospitalarias por paciente y por área*

***Tabla 30*** *Distribución de especies causantes de infecciones intrahospitalarias por paciente y por área*

| Área | Paciente | Bacteria | Frecuencia |
|---|---|---|---|
| **Cirugía** | Px14 | *Escherichia coli* | 1 |
| | Px15 | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Staphylococcus aureus* | 1 |
| | Px5 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| | | *Staphylococcus aureus* | 1 |
| **Emergencia** | Px11 | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px16 | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| **Emergencia respiratoria** | Px21 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| | | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px23 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| **Medicina interna** | Px14 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| | Px20 | *Staphylococcus* spp. (coagulasa -) | 1 |
| | Px23 | *Escherichia coli* | 1 |
| | Px4 | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| **Traumatología** | Px7 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| | | *Staphylococcus aureus* | 1 |
| **UCI** | Px12 | *Proteus mirabilis* | 2 |
| | Px14 | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px18 | *Escherichia coli* | 1 |
| | Px2 | *Escherichia coli* | 1 |
| | Px20 | *Staphylococcus aureus* | 1 |
| | Px22 | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | Px8 | *Enterobacter aglomerans* | 1 |
| | | *Escherichia coli* | 1 |
| **UCI respiratorio** | Px1 | *Pseudomonas aeruginosa* | 2 |
| | Px10 | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px11 | *Klebsiella oxytoca* | 1 |
| | Px12 | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Pseudomonas sp.* | 1 |
| | Px13 | *Enterobacter aerogenes* | 1 |
| | | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px16 | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px17 | *Enterobacter aerogenes* | 2 |
| | | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | Px18 | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | Px19 | *Enterobacter aerogenes* | 2 |
| | Px2 | *Pseudomonas sp.* | 1 |
| | Px22 | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Px3 | *Klebsiella oxytoca* | 2 |
| | | *Klebsiella pneumoniae* | 1 |
| | Px4 | *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| | Px6 | *Klebsiella oxytoca* | 2 |
| | Px9 | *Enterobacter aerogenes* | 1 |
| | | *Klebsiella oxytoca* | 1 |

***Anexo 3*** *Distribución de géneros por tipo de muestra y área hospitalaria*

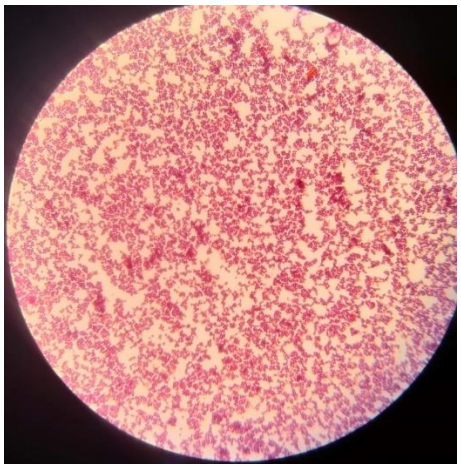
***Tabla 31*** *Distribución de géneros por tipo de muestra y área hospitalaria*

| Unidades | Tipo de muestra | Genero bacteriano | Frecuencia |
|---|---|---|---|
| Cirugía | Fluidos | *Escherichia coli* | 2 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | Herida | *Enterobacter* | 3 |
| | | *Enterococcus* | 1 |
| | | *Escherichia coli* | 10 |
| | | *Klebsiella* | 6 |
| | | *Proteus* | 3 |
| | | *Pseudomonas* | 6 |
| | | *Staphylococcus* | 4 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 6 |
| | | *Proteus* | 1 |
| Consulta Externa | Fluidos | *Escherichia coli* | 9 |
| | | *Klebsiella* | 2 |
| | | *Proteus* | 1 |
| | | *Staphylococcus* | 8 |
| | Herida | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Staphylococcus* | 1 |
| | Orina | *Enterobacter* | 3 |
| | | *Escherichia coli* | 69 |
| | | *Klebsiella* | 13 |
| | | *Proteus* | 5 |
| | Respiratorio | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| Emergencia | Fluidos | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Staphylococcus* | 1 |
| | Herida | *Klebsiella* | 2 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 11 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | Respiratorio | *Klebsiella* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| Emergencia Respiratoria | Orina | *Klebsiella* | 2 |
| | Respiratorio | *Enterobacter* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 4 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| Ginecologia | Fluidos | *Escherichia coli* | 1 |
| | Herida | *Escherichia coli* | 2 |

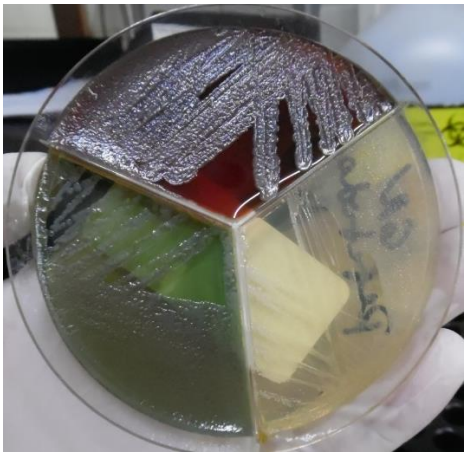
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *Staphylococcus* | 1 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 13 |
| | | *Proteus* | 3 |
| Medicina Interna | Fluidos | *Klebsiella* | 1 |
| | | *Staphylococcus* | 2 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 14 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | Respiratorio | *Escherichia coli* | 2 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| Neonatología | Herida | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 2 |
| | | *Staphylococcus* | 1 |
| | Respiratorio | *Burkholderia* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 2 |
| Pediatría | Herida | *Staphylococcus* | 1 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Proteus* | 1 |
| Traumatología | Herida | *Citrobacter* | 1 |
| | | *Enterobacter* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| | | *Staphylococcus* | 9 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 5 |
| UCI | Fluidos | *Staphylococcus* | 1 |
| | Herida | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 1 |
| | | *Proteus* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 10 |
| | | *Proteus* | 1 |
| | Respiratorio | *Enterobacter* | 2 |
| | | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 6 |
| | | *Proteus* | 1 |
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| UCI Respiratorio | Herida | *Enterobacter* | 4 |
| | | *Escherichia coli* | 1 |
| | | *Klebsiella* | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *Pseudomonas* | 1 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 4 |
| | | *Klebsiella* | 3 |
| | Respiratorio | *Citrobacter* | 1 |
| | | *Enterobacter* | 2 |
| | | *Escherichia coli* | 6 |
| | | *Klebsiella* | 10 |
| | | *Pseudomonas* | 11 |
| | | *Staphylococcus* | 1 |
| Unidad De Diálisis | Orina | *Escherichia coli* | 2 |
| Urología | Fluidos | *Escherichia coli* | 1 |
| | Orina | *Escherichia coli* | 2 |

***Anexo 4*** *Identificación microscópica (A), aislamiento por medios selectivos (B)).*

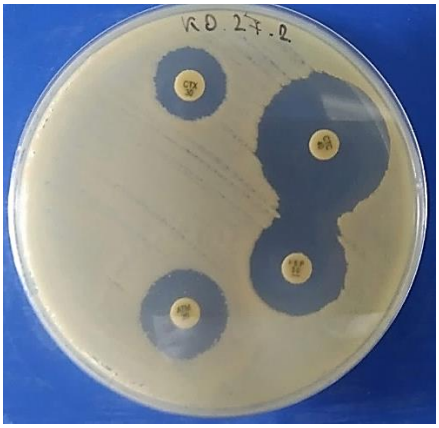


***A****. Identificación de cocos Gram positivos usando tinción de Gram*

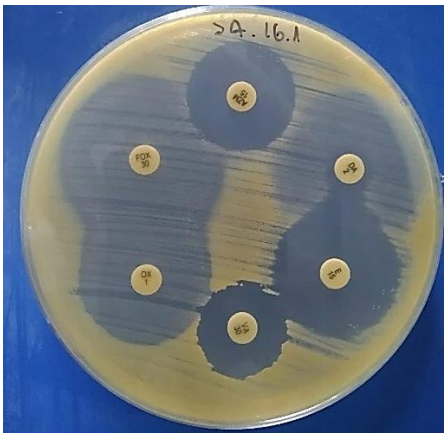


***B****. Pseudomonas aeruginosa aislada en medio de cultivo agar sangre, agar EMB y agar saburou*

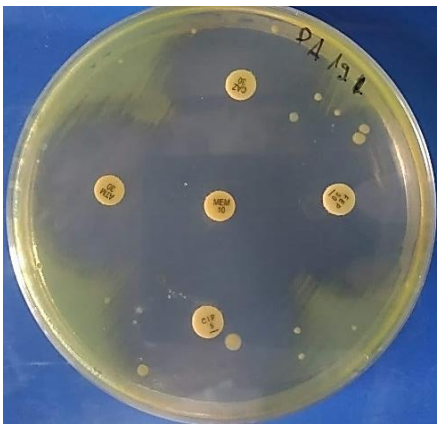
***Anexo 5*** *Antibiogramas obtenidos Klebsiella oxytoca (A), antibiograma obtenido Staphylococcys aureus (B), antibiograma de P. aureginosa productora de AmpC (C), antibiograma de E. coli productora de AmpC (D), antibiograma de método de inactivación de carbapenemes (E).*



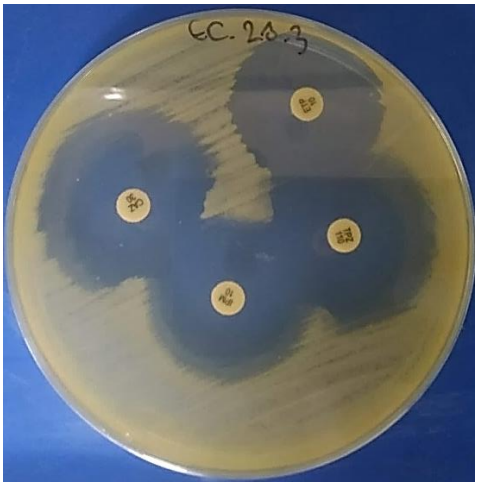
***A.*** *Antibiograma de K. pneumoniae con antibióticos de la familia de cefalosporinas.*



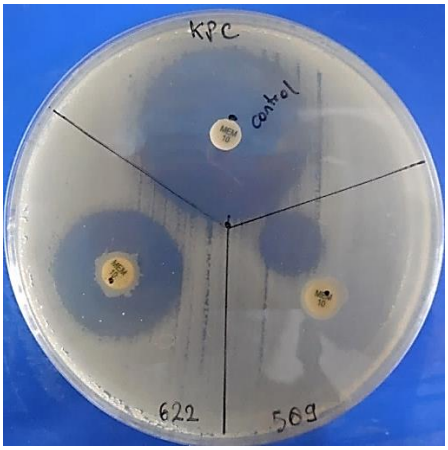
***B.*** *Antibiograma de S. aureus con antibióticos de las familias lincosamidas, macrólido y betalactámicos*



***C.*** *Antibiograma de P. aeruginosa productora de AmpC, interacción entre discos de antibióticos de la familia de cefalosporinas, con disco de la familia carbapenemes.*




**D.** Antibiograma de E. coli productora de AmpC. Interacción de discos de antibióticos de la familia cefalosporinas e inhidores de betalactamasas, con disco de la familia carbapenemes.




**E.** *Antibiograma obtenido en la prueba de inactivación de carbapenemes.* Nota: Cepa 622 negativa para carbapenemasas, halo mayor a 13 mm Cepa 569 positiva para carbapenemasas, halo menor a 13 mm