

no/a.

AUTOR

AÑO



FACULTAD DE MEDICINA

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LOS
SERVICIOS CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS DEL HOSPITAL VOZANDES QUITO,
DURANTE EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2021

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Cirujano

PROFESORES GUÍA:

Ana Gómez Jaramillo

Sylvia Paulina Quirola Amores

AUTORES:

Alegría Francisca Ledesma Escobar

Juan Francisco Pazmiño Mesías

QUITO, ECUADOR

2023

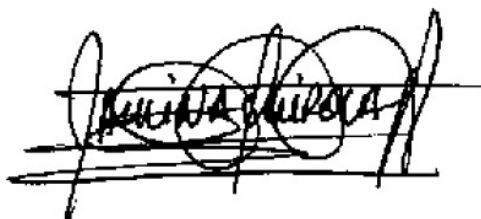
DECLARACIÓN DE LOS PROFESORES GUÍA

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con los estudiantes, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.



Ana Gómez Jaramillo

CI: 1711267441

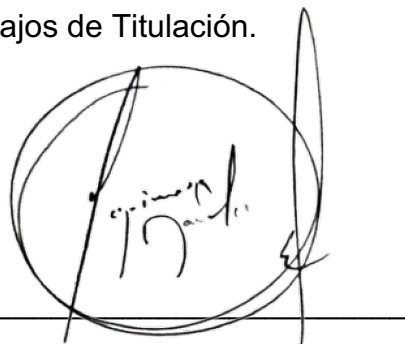


Sylvia Paulina Quirola Amores

CI: 1714232590

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

Declaro haber revisado este trabajo, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn circle. The signature is stylized and appears to read 'Franklin André Espinosa Méndez'. The signature is positioned above a horizontal line.

Franklin André Espinosa Méndez

1722016456

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LOS ESTUDIANTES

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.



Alegría Francisca Ledesma Escobar
1723358287



Juan Francisco Pazmiño Mesías
1718315532

AGRADECIMIENTOS

A Rosita Crespo, Grace Salas, Pablo Narváez y el personal del Hospital Vozandes

Quito que nos abrió las puertas para la realización del presente trabajo.

A Ana Gómez, Paulina Quirola, Pablo Espinosa y Franklin Espinosa, docentes de la UDLA, por su aportación en el desarrollo de mismo.

A mis padres que son y siempre serán mi motivación y mis héroes.

Y a todas las personas que han aportado luz y cariño durante esta travesía.

-Alegría

A Dios, por ser el que guía mis pasos.

A mis padres, por permitirme escoger la carrera que amo.

A cada maestro, familiar y amigo que ha sido parte de estos años de aprendizaje.

Gracias por ayudarme a disfrutar del camino.

-Juan Francisco

DEDICATORIA

Para los pacientes quienes hicieron posible la realización de este estudio.

*Para cada paciente que hemos conocido hasta el momento y los que
conoceremos en nuestra vida profesional.*

*Sin ellos nuestros conocimientos serían inservibles, pero al otorgarnos su
confianza nosotros podemos convertirnos en médicos.*

ABREVIACIONES

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AmpC: Betalactamasa de espectro extendido expresada a partir del gen tipo AmpC

ARNr: Ácido ribonucleico ribosomal

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

BVS: Biblioteca Virtual en Salud

CTX-M: actividad hidrolítica preferencial contra cefotaxima

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019

GARDP: Asociación mundial de investigación y desarrollo de antibióticos (Global Antibiotic Research and Development Partnership)

GLASS: Sistema mundial de vigilancia de la resistencia y el uso de antimicrobianos (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System)

GES: betalactamasas de espectro extendido de Guyana

HVQ: Hospital Vozandes Quito

IMP: Carbapenemasa activa en imipenem

INSPI: Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública

IAAS: Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud

ITU: Infección de tracto urinario

KPC: Klebsiella productora de carbapenemasas

MeSH: (*Medical Subject Headings*) encabezamientos de materia médicos o descriptores en ciencias de la salud que forman parte del vocabulario controlado elaborado por la *National Library of Medicine* de Estados Unidos

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador

MurA: enzima N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

OMS: Organización mundial de la salud

PBP: Proteína de unión a penicilinas

PROA: Programa de optimización del uso de antimicrobianos

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

SHV: Contracción de sulfhídrido variable

SQL: Lenguaje de Consulta Estructurada (Structured Query Language)

TEM: Betalactamasa nombrada en honor al paciente que proporcionó la primera muestra Temoneira.

TetM y TetO: proteína de protección ribosomal resistente a la tetraciclina (tetracycline resistance ribosomal protection protein)

VIM: Metallo- β -lactamasa codificada por el integrón de Verona (Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase)

Caracterización del perfil de resistencia bacteriana de los servicios clínicos y quirúrgicos del Hospital Vozandes Quito, durante el periodo de enero a diciembre del 2021

Facultad de Medicina, UDLA

RESUMEN

Introducción: La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema de salud con gran impacto en morbilidad y gastos de salud a nivel global. Existen esfuerzos a nivel mundial, regional y nacional para enfrentar esta problemática por lo que es necesario conocer la frecuencia actual de infecciones y resistencia a nivel local.

Objetivo: Caracterizar el perfil de susceptibilidad a antimicrobianos de un hospital privado de la ciudad de Quito.

Materiales y métodos: Estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo realizado con datos de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Vozandes Quito (HVQ) durante el año 2021. Los datos sobre perfiles de susceptibilidad a los antimicrobianos fueron obtenidos a partir del sistema de base de datos microbiológicos WHONET que fue creado por la Organización Mundial de la Salud correspondientes al Laboratorio de Microbiología y Tuberculosis de esta institución. Posteriormente, se añadieron datos demográficos y clínicos obtenidos a partir del sistema de historia clínica electrónica. El reporte de antibiograma se analizó para resistencia con los puntos de corte del CLSI 2022 para los métodos *Kirby Bauer* y CMI. El análisis univariado se realizó con reporte de frecuencias y medidas de tendencia central. El análisis inferencial se realizó utilizando tablas cruzadas, Chi cuadrado, T de Student y correlación de Pearson usando el paquete estadístico SPSS25.

Resultados: El perfil de resistencia BLEE se asoció con el sexo femenino y muestras urinarias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*. Los perfiles de resistencia BLEE y SARM fueron reportados con mayor frecuencia. Existieron únicamente un cultivo de KPC y AmpC respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativas para: edad, tiempo de estancia hospitalaria, servicio de hospitalización, diagnóstico infeccioso, comorbilidades, sepsis, fallecimientos. Las penicilinas presentan la mayor tasa de resistencia, mientras que los aminoglucósidos presentan la menor tasa de resistencia. Se identificó resistencia a vancomicina en un caso por infección por *S. aureus*. No se pudo analizar las infecciones por especialidad ni el uso de dispositivos invasivos asociados a IAAS.

Conclusiones: El Hospital Vozandes Quito reportó resistencias a antibióticos con perfiles BLEE y SARM en el año 2021. Se identificaron asociaciones, correlaciones y riesgos de variables demográficas y clínicas para infección por microorganismos BLEE (sexo femenino, muestra urinaria), las cuales deberán ser

corroboradas con estudios probabilísticos. Por otro lado, se reporta una prevalencia baja de productores de carbapenemasas, lo cual puede ser resultado del adecuado control de uso de antimicrobianos y el sistema de vigilancia epidemiológica dentro de esta casa de salud.

Palabras clave: *Farmacorresistencia Bacteriana; Bacterias; Antibióticos; Hospitalización*

Characterization of the bacterial resistance profile of the clinical and surgical services of Hospital Vozandes Quito, during the period from January to December 2021

Faculty of Medicine, UDLA

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic bacterial resistance is a health problem with great impact on morbimortality and health expenditures globally. There are global, regional, and national efforts to face this problem, so it is necessary to know the current frequency of infections and resistance at a local level.

Objective: To characterize the antibiotic susceptibility profile of a private hospital in the city of Quito.

Materials and methods: Non-experimental, descriptive, retrospective study, carried out with data from adult patients who were hospitalized at Hospital Vozandes Quito (HVQ) during the year 2021. The data on antimicrobial susceptibility profiles were obtained from WHONET microbiological database system that was created by the World Health Organization and that is currently in use by the Microbiology and Tuberculosis Laboratory of this institution. Subsequently, demographic and clinical data obtained from the electronic medical record system were added to the database. The antibiogram report was analyzed for resistance using the CLSI 2022 cut-off points for the Kirby Bauer and MIC methods. The univariate analysis was carried out with frequency and measures of central tendency. Inferential analysis was performed using cross tables, Chi-square, Student's t and Pearson's correlation using SPSS25 statistical package.

Results: ESBL resistance profile was associated with female sex and urinary samples. The most frequently isolated bacteria were *E. coli*, *S. aureus* and *K. pneumoniae*. ESBL and MRSA resistance patterns were most frequently reported. There was only one isolation of KPC and AmpC respectively. There were no statistically significant differences for: age, length of hospital stays, hospitalization

service, infectious diagnosis, comorbidities, sepsis, deaths. Penicillins had the highest resistance rate, while aminoglycosides had the lowest resistance rate. Resistance to vancomycin was identified in one case *S. aureus* infection. Neither specialty of care nor use of invasive devices associated with HAIs was established.

Conclusions: Hospital Vozandes Quito reported antibiotic resistance with ESBL and MRSA patterns in 2021. Certain demographic and clinical variables (female sex, urine samples) have an association, correlation and greater risk of infection by ESBL microorganisms, which must be corroborated with probabilistic studies. On the other hand, a low prevalence of carbapenemase producing bacteria is reported, which may be the result of an adequate control of the use of antimicrobials and the epidemiological surveillance system within this hospital.

Key words: *Drug Resistance, Bacterial; Bacteria; Antibiotics; Hospitalization*

ÍNDICE

DECLARACIÓN DE LOS PROFESORES GUÍA	
DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR	
DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LOS ESTUDIANTES	
AGRADECIMIENTOS	
DEDICATORIA.....	
ABREVIACIONES	
RESUMEN	
Introducción:	
Objetivo:	
Materiales y métodos:	
Resultados:.....	
Conclusiones:	
Palabras clave:	
ABSTRACT	
Introduction:.....	
Objective:.....	
Materials and methods:	
Results:.....	
Conclusions:	
Key words:	
ÍNDICE	
Lista de Figuras.....	
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Marco conceptual de la investigación.....	1
1.2 Estrategia de búsqueda de bibliografía	2
1.3 Pregunta de investigación	2
1.4 Objetivos del Estudio	3
1.5 Justificación del Estudio	3
Morbimortalidad debida a resistencia bacteriana.....	3
Impacto económico de la resistencia bacteriana.....	4
Prevención de la resistencia bacteriana	5

Contexto Epidemiológico: Pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV2	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 Bacterias: nociones básicas, estructura y relevancia clínica:.....	12
2.2 Estructuras bacterianas y mecanismos de acción de antibióticos específicos	12
2.3 Resistencia Microbiana	15
2.4 Factores de riesgo para la resistencia antimicrobiana	16
2.5 Mecanismos de resistencia bacteriana	18
2.6 Bacterias de interés clínico con resistencia bacteriana.....	21
2.7 Epidemiología de la resistencia bacteriana	25
2.8 Principales problemas de salud vinculados a resistencia bacteriana.....	29
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	31
3.1 Diseño General de Estudio.....	31
3.2 Contexto o escenario.....	31
3.3 Hipótesis	31
3.4 Sujetos y población	31
3.4.1 Criterios de inclusión	32
3.4.2 Criterios de exclusión	32
3.6 Recolección de datos	32
3.7 Fuentes de datos.....	33
3.8 Sesgo	33
3.9 Tamaño de la muestra.....	34
3.10 Variables.....	34
3.11 Análisis descriptivo de los datos.....	39
3.12 Análisis estadístico de los datos.....	41
3.13 Consideraciones éticas	42
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	43
4.1 Resultados generales.....	43
4.2 Resultados específicos.....	45
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	60
5. 1 Hallazgos principales.....	60
5.2 Interpretación.....	61
5.3 Generabilidad	73
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	75

6.1 Conclusiones	75
6.2 Limitaciones.....	77
6.3 Implicaciones de salud pública.....	78
REFERENCIAS.....	
ANEXOS	

Lista de Figuras

- Fig. 1:** Aislamientos reportados a nivel Latinoamericano en ReLAVRA
- Fig. 2:** Esquema de los sitios de acción de las principales familias de antibióticos y fármacos específicos
- Fig. 3:** Mecanismos de resistencia bacteriana
- Fig. 4:** Muertes atribuibles (A) y asociadas (B) a resistencia bacteriana, desglosadas según los seis patógenos más frecuentes y regiones geográficas
- Fig. 5:** Diagrama de flujo del proceso de muestreo.
- Fig. 6:** Frecuencia de infecciones según el sexo del paciente
- Fig. 7:** Frecuencia de edades de pacientes con infección de cualquier tipo verificada por cultivo y antibiograma.
- Fig. 8:** Histograma de edad vs. Infección por microorganismos BLEE.
- Fig. 9:** Análisis de BLEE según la edad.
- Fig. 10:** Análisis de BLEE según los días de estancia hospitalaria.
- Fig. 11:** Frecuencias de cultivos bacterianos según tipo de muestra.

Lista de tablas

- Tabla 1:** Cartilla de resistencia antimicrobiana de los servicios de hospitalización del Hospital Vozandes Quito en el año 2021
- Tabla 2:** Fenotipos de resistencia bacteriana de interés clínico
- Tabla 3:** Agrupación sindrómica de diagnósticos reportados.
- Tabla 4:** Objetivos del estudio y análisis estadístico propuesto.
- Tabla 5:** Frecuencia de antibióticos administrados de primera línea
- Tabla 6:** Cartilla de resistencia bacteriana del HVQ en el año 2021 realizada según los resultados del presente estudio.
- Tabla 7:** Comparación de frecuencia de aislamiento de microorganismos según estudio realizado a nivel nacional y local.
- Tabla 8:** Tasas de resistencia bacteriana de E. coli reportadas en el HVQ en las últimas dos décadas.
- Tabla 9:** Tasas de resistencia bacteriana de S. aureus reportadas en el HVQ en las últimas dos décadas.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Marco conceptual de la investigación

El descubrimiento de los antibióticos en el siglo XX marcó un antes y un después en nuestra sociedad, ya que permitió tratar infecciones bacterianas que previamente eran una condena de muerte, por lo que redujo los índices de morbilidad y mortalidad consigo. Sin embargo, juntamente con su descubrimiento, apareció la conocida resistencia bacteriana, hasta tener patógenos multidrogorresistentes intratables. En la actualidad, la resistencia bacteriana a los antibióticos es considerada un problema de salud pública e incluso ha ido catalogada como una pandemia con grandes repercusiones en la morbilidad y economía mundial. (González Mendoza et al., 2019)

Las bacterias han desarrollado múltiples mecanismos adaptativos que les han permitido convertirse en patógenos más virulentos y transmisibles. Uno de los mecanismos más conocidos es la producción de enzimas que afectan al funcionamiento de los antibióticos, inactivándolos o reduciendo su eficacia, por ejemplo, β -lactamasas y carbapenemasas, siendo las últimas, las que producen mayor espectro de resistencia. (P. Murray et al., 2021)

Existen múltiples factores que perpetúan el desarrollo de la resistencia bacteriana. Los principales son: el uso indiscriminado de antibióticos por parte del personal sanitario, el uso industrial de antibióticos y la automedicación en regiones donde existe venta libre de antibióticos. Esto lleva a la aparición de resistencias adquiridas a gran velocidad, siendo imposible crear antibióticos efectivos al mismo ritmo. (Rosini et al., 2020) (Zurro et al., 2019) Sin embargo, existen reportes de resistencia bacteriana en regiones y comunidades completamente aisladas, lo que demuestra que la generación de resistencia a los antimicrobianos es un mecanismo de defensa natural que data de mucho antes del desarrollo humano de los antibióticos. (Zurita, 2015)

La resistencia bacteriana tiene altas repercusiones en los índices de morbimortalidad y en el gasto sanitario de los países. Se estima que para el año 2050 habrá 10 millones de muertes atribuibles a la resistencia bacteriana, acompañado de un gasto sanitario asociado de 20 mil millones de dólares solo en Estados Unidos. (Dadgostar, 2019)

1.2 Estrategia de búsqueda de bibliografía

La búsqueda de bibliografía se realizó en varias bases de datos en línea, entre ellas PubMed (NCBI, 2022), BVS (BVS, 2022), ClinicalKey (Elsevier, 2022a) y Scopus (Elsevier, 2022b) y Google Scholar (Google, 2022). Se tomaron en cuenta artículos en idiomas inglés y español.

En PubMed se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (“Hospitalization”[MeSH]) AND (“Drug resistance, Bacterial”[MeSH]); (“Inpatients”[MeSH]) AND (“Drug resistance, Bacterial”[MeSH]); (“Ecuador”[MeSH]) AND (“Drug resistance, Bacterial”[MeSH]); (“Latin America”[MeSH]) AND (“Drug resistance, Bacterial”[MeSH]).

En ClinicalKey y Scopus se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (“Hospitalization”) AND (“Drug resistance, Bacterial”); (“Inpatients”) AND (“Drug resistance, Bacterial”); (“Ecuador”) AND (“Drug resistance, Bacterial”); (“Latin America”) AND (“Drug resistance, Bacterial”).

Además, se tomó en cuenta bibliografía física de reportes locales relevantes para el presente estudio.

1.3 Pregunta de investigación

¿El perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Hospital Vozandes Quito incluye reportes de bacterias multidrogoresistentes?

- ◁ H0: El perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos de los servicios clínico-quirúrgicos del Hospital Vozandes Quito no incluye reportes de bacterias multidrogoresistentes.
- ◁ H1: El perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos de los servicios clínico-quirúrgicos del Hospital Vozandes Quito incluye reportes de bacterias multidrogoresistentes.

1.4 Objetivos del Estudio

General:

Caracterizar el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos de un hospital privado de la ciudad de Quito.

Específicos:

- ◁ Distinguir factores de riesgo demográficos y clínicos asociados al cultivo de bacterias resistentes.
- ◁ Describir los tipos de muestras y los resultados de los antibiogramas en los que se reportan resistencia bacteriana.
- ◁ Relacionar especies bacterianas con el patrón de resistencia aislado.
- ◁ Identificar los antibióticos a los que se presenta resistencia con mayor frecuencia.
- ◁ Determinar los servicios hospitalarios con mayor incidencia de infección por bacterias resistentes.

1.5 Justificación del Estudio

La resistencia bacteriana aumenta la mortalidad, morbilidad y gastos sanitarios a nivel global. Por esta razón, las organizaciones internacionales, nacionales y los establecimientos de salud buscan estrategias para minimizar el impacto económico y sanitario de esta problemática. Estas acciones toman especial relevancia en el contexto epidemiológico actual, puesto que se ha evidenciado la gran amenaza que posan las enfermedades infecciosas incluso en el siglo XXI.

Morbimortalidad debida a resistencia bacteriana

En un análisis sistemático publicado en el año 2022, se evaluaron 471 millones de registros para determinar la carga de resistencias antimicrobianas en 204 países, el cual es el primer estudio que determina mundialmente la carga de resistencia bacteriana. En total se estimó 4,95 millones de muertes asociadas con resistencias bacterianas, de los cuales 1,27 millones fueron muertes atribuibles a resistencias bacterianas en el ámbito hospitalario. (C. J. Murray et al., 2022)

Impacto económico de la resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana tiene un impacto directo con la economía global, ya que se relaciona con mayores gastos en salud, menor productividad laboral, y disminución de la esperanza de vida. Se considera que tendrá un impacto económico similar al del cambio climático en el año 2030. (Rosini et al., 2020)

En un estudio realizado en la Unión Europea, se encontró que la resistencia bacteriana genera un gasto anual de 1 500 millones de euros asociados en gastos en salud y pérdida de la productividad. (Sweileh, 2021) Por otro lado, los pacientes internados en hospitales en EE. UU. que contraen bacterias resistentes a antibióticos tienen un gasto adicional estimado de \$10 000 a \$40 000 de dólares. (Ahmad & Khan, 2019)

La resistencia bacteriana se vincula con la “trampa de pobreza asociada a gastos en salud” ya que los pacientes con bajos ingresos económicos se correlacionan con una menor educación y un acceso limitado a un sistema de salud de calidad, que se vincula con un uso irracional de antibióticos. Teniendo como resultado un mayor gasto en salud de manera paradójica ya que a futuro puede causar mayores gastos en salud por hospitalizaciones más prolongadas. Es por esto que la resistencia bacteriana se convierte en un círculo vicioso que perpetúa la pobreza e impide el avance económico de la población y se evidencia con mayor magnitud en países en vías de desarrollo. (Ahmad & Khan, 2019)

Se estima que para el año 2050 en caso de que no se tomen medidas preventivas, los gastos relacionados con resistencia bacteriana en Estados Unidos serán de 20 mil millones de dólares. Adicionalmente, se estima que la pérdida mundial de producto interno bruto (PIB) será de 0,1 al 2,5 %. Para el año 2030 se estima que 24 millones de personas vivirán en pobreza extrema a causa de la resistencia bacteriana y 28,3 millones para el año 2050, principalmente en países de escasos recursos. (Zhen et al., 2019)

En el año 2018 se publicó un estudio que aborda la carga económica de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en tiempos de resistencia bacteriana, en el que se encontró que los costos para el tratamiento ambulatorio eran de \$54 para los que recibieron tratamiento oportuno y efectivo, *versus* \$2140 para los que no accedían tempranamente al tratamiento antibiótico. El costo de los reingresos hospitalarios por NAC corresponde a un estimado de \$1.1 mil millones anuales. La carga económica por NAC se asocia directamente con la resistencia adquirida por el *Streptococcus pneumoniae*, se demostró que desde el año 1998 al 2011 la sensibilidad a clindamicina y eritromicina disminuyó de 96,2% a 78,2% y 82.2 % a 55,2% respectivamente. (Peyrani et al., 2019)

Prevención de la resistencia bacteriana

Contexto Global:

Ante la crisis de la resistencia bacteriana, en el año 2016 la OMS planteó el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, donde se enumeran 5 objetivos con el fin de frenar este problema.

- ◁ Promover la concientización y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas.
- ◁ Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación
- ◁ Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de las infecciones;

- ◁ Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal
- ◁ Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. (OMS, 2016)

Sin embargo, esta estrategia no ha logrado ser implementada en todo el mundo; ya que no puede realizarse un seguimiento adecuado en los países de escasos recursos, los cuales carecen de datos epidemiológicos suficientes sobre el estado actual de la resistencia. (OMS, 2016)

Además, a través de la iniciativa GLASS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System) y GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership) la OMS ha planteado la vigilancia de las resistencias bacterianas, el *stewardship* del uso de la terapia antibiótica en el mundo y el desarrollo de nuevas terapias antibióticas. (WHO, s/f) (GARDP, s/f)

Contexto Regional: Latinoamérica

A nivel regional se han instaurado varias iniciativas que buscan el control y reporte de las resistencias bacterianas. La plataforma ReLAVRA+, creada en el marco del Programa Especial de Resistencia Antimicrobiana de la OPS, permite el reporte y análisis de datos de resistencia bacteriana de 19 países latinoamericanos. Según sus datos, la bacteria aislada con mayor frecuencia es *Escherichia coli*, seguida por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.* (Fig. 1) (OPS, s/f)

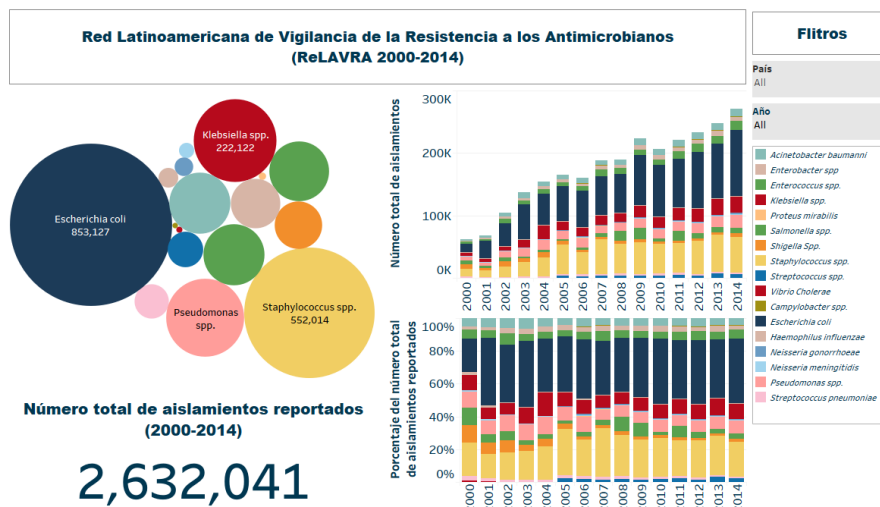


Fig. 1: Aislamientos reportados a nivel Latinoamericano en ReLAVRA (OPS, s/f) Además, a través de equipos de trabajo a nivel regional como la Asociación Panamericana de Infectología, se ha creado una guía de implementación para Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Esta guía incluye métricas enfocadas en medir el consumo, gastos, uso apropiado y los resultados clínicos obtenidos tras la utilización de antimicrobianos. Adicionalmente, se ha determinado que los PROA tienen un impacto positivo sobre la salud comunitaria ya que disminuyen los gastos en salud, los efectos adversos causados por antibióticos y las infecciones asociadas al cuidado en salud, por ejemplo, disminución de infecciones por *Clostridium difficile* y disminución de resistencia bacteriana. (Villegas et al., 2016)

En algunos hospitales se han conformado comités de infecciones para la vigilancia de infecciones que podrían aparecer debido a bacterias resistentes, estableciendo políticas de prevención y manejo de estas a través del PROA. Para esto es necesario educar al personal de salud y crear guías de tratamiento locales en base a la prevalencia bacteriana y la disponibilidad terapéutica de la región. Por lo tanto, se vuelve importante generar datos intrahospitalarios reales sobre las resistencias y los antibióticos administrados y que cada casa de salud cuente con personal capacitado en las directrices y actividades frente a la resistencia microbiana. En estas directrices se deben incluir medidas que garanticen la administración correcta

antibióticos, por ejemplo, asegurarse que el paciente tome la primera dosis inmediatamente y por último, el reporte correcto de perfiles de resistencia por parte del laboratorio hospitalario. (Villegas et al., 2016)

Contexto Nacional: Ecuador

La lucha contra la resistencia bacteriana debe considerarse una prioridad nacional, como fue propuesto por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana 2019-2023. (MSP, 2019) Según la gaceta epidemiológica del año 2018, los patógenos que presentan resistencia con más frecuencia en Ecuador son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Según el mismo informe, *Klebsiella pneumoniae* es la bacteria más prevalente en las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) en Ecuador. (MSP, 2018)

En Ecuador existe un Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, administrado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), en la cual existen publicaciones anuales sobre vigilancia RAM, el último de los cuales fue publicado con datos del 2021. (INSPI, 2021) También existe un repositorio virtual el cual contiene artículos científicos, tesis, *posters* y boletines. Sin embargo, el mismo no está actualizado, lo que pone en evidencia la importancia del desarrollo continuo de investigaciones en el país acerca de este tema. (INSPI, 2022)

Contexto local: Hospital Vozandes Quito

El Hospital Vozandes Quito es un hospital privado de la capital ecuatoriana. Actualmente el hospital cuenta con 68 camas de hospitalización y 10 camas de cuidados intensivos e intermedios.

El hospital cuenta con un Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), que trabaja en las medidas de prevención de infecciones hospitalarias, en el reporte oportuno de las mismas y en la optimización del uso de antibióticos.

Además, este comité recibe informes mensuales del departamento de Microbiología en los cuales se puede detectar brotes de bacterias resistentes.

Una de las características más relevantes para el presente trabajo es la calidad de registros sobre resistencia antimicrobiana con las que cuenta el hospital. A partir del año 2000, con la implementación del software WHONET ha sido posible realizar la gestión y análisis de datos del laboratorio de microbiología del hospital. Usando el programa antes mencionado, en el año 2015 se realizó una publicación con la información recopilada en 15 años en el Hospital Vozandes Quito, en el cual se destacó la relevancia de nueve especies de patógenos en el contexto local: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Esterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Shigella spp.* y *Burkholderia cepacia*. (Zurita, 2015)

Obtener datos actualizados sobre resistencia bacteriana en una institución de salud puede ayudar a desarrollar pautas de tratamiento ajustadas al perfil de resistencia específico del hospital. (Sweileh, 2021) El Hospital Vozandes Quito demostró su interés en realizar el presente análisis, el cual puede servir inclusive para actualizar su cartilla de resistencia a antibióticos (Tabla 1). Es decir que el presente estudio tendrá aplicabilidad clínica en el corto y mediano plazo.

MICROORGANISMOS	Número de cepas	AMIKACINA	AMIPICILINA/SULBACTAM	AMPICILINA	CEFAZOLINA	CEFUROXIMA	CEFTRIAXONACEFOTAXIMA	CEFTAZIDIMA	LEVOPLOXACINO	CEFEPIMA	CIPROFLOXACINO	CLINDAMICINA	ERITROMICINA ^a	GENTAMICINA	IMIPENEM	MEROPENEM	OXAACLINA	PIPERAC / TAZOBACTAM	DOXICICLINA*	TRIMETOPRIMA/SULFA.	VANCOMICINA	NITROFURANTOINA ^b	FOSFOMICINA ^b	
<i>Escherichia coli orina</i>	114	1	15	56	17	21	21	21			40			11	0	0					53		3	6
<i>Escherichia coli</i>	153	1	25	55	100		21	21	29	21	50			14,4	0	1					54			
<i>Staphylococcus aureus</i>	83								6		4	1	37	1			19				5	0		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	2	20		18	18	20	20		20	20			5	5	5		5			20			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	9						9		18	13			9	26	22		28						
<i>Enterococcus faecalis</i>	48			3							13			0							3	4	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	0					42	15		21	7			7	14	14		21			38			
<i>Streptococcus pneumoniae a</i>	17			53			7		0		0	42	71							68		0		
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	68								39		33	36	88	12			73			25	32	0		
<i>Haemophilus influenzae b</i>	35		3	27			0	0	0				0							0	64			

<i>Microorganismo totalmente resistente, terapia no indicada</i>	100	Se analiza un aislado por paciente, para tratamiento empírico	Se toman en consideración aislados con número significativo > 30
<i>Microorganismo totalmente sensible, terapia recomendada</i>	0	A. Se reportan los aislamientos no invasivos/invasivos (LCR y sangre)	Interpretar con precaución aislados < 30 microorganismos
<i>No se usa, no se reporta</i>		B Eritromicina no tiene actividad sobre <i>Haemophilus</i> . Interpretese como Azitromicina o Claritromicina	Fuente: WHONET HVQ

A y B Nifurantoína y fosfomicina deben ser considerados en infecciones urinarias no complicadas. *Proteus* sp. es resistente intrínseco a nifurantoína

Tabla 1: Cartilla de resistencia antimicrobiana de los servicios de hospitalización del Hospital Vozandes Quito en el año 2021.

Fuente: Servicio de Microbiología HVQ

Contexto Epidemiológico: Pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV2

A partir del año 2019 con la pandemia del COVID-19, hubo un auge en la prescripción de medicamentos, incluidos antibióticos y antiparasitarios; como consecuencia se desarrollaron ampliamente patógenos resistentes en la población. Esto se dio debido a la incertidumbre y desconocimiento acerca de un tratamiento efectivo. Las coinfecciones en los pacientes hospitalizados por SARS-CoV2 son variables, sin embargo, podían llegar a darse en el 50% de los pacientes fallecidos. Los patógenos multirresistentes son más comunes entre los pacientes críticos lo

cual favoreció una estancia hospitalaria más prolongada y la muerte. (Lai et al., 2021)

En otro estudio realizado durante el año 2020 se encontró que el 12,3% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban infecciones bacterianas asociadas con un porcentaje de patógenos resistentes como SARM un 13,95% y enterobacterias resistentes a cotrimoxazol, piperacilina, ceftazidima y cefepime. (Mahmoudi, 2020) Sin embargo, la evidencia demuestra que las coinfecciones bacterianas son poco prevalentes, a pesar de esto debido a la elevada prescripción de antibióticos de amplio espectro se aumentaron los riesgos de efectos adversos y resistencia bacteriana a largo plazo. (Rawson et al., 2020)

Este antecedente es de especial importancia en este estudio, puesto que fue realizado con datos de pacientes hospitalizados durante la emergencia sanitaria por COVID-19 en el Ecuador. Definitivamente, las enfermedades infecciosas continúan generando un alto impacto sanitario en Ecuador y el mundo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Bacterias: nociones básicas, estructura y relevancia clínica:

Las bacterias son organismos procariotas unicelulares ampliamente distribuidos. Ciertas bacterias pueden ser parte de la microbiota normal de los organismos vivos, manteniendo una relación de simbiosis. Por otro lado, bajo ciertas condiciones, las bacterias pueden adoptar una relación parasitaria con el huésped, invadiendo y causando daños. En los seres humanos, esta relación parasitaria, está asociada con procesos de enfermedad, en donde existe invasión, replicación y destrucción en los tejidos. Este daño o enfermedad causada por microorganismos, recibe el nombre de infección. Para tratar las infecciones bacterianas, es necesario eliminarlas y/o evitar su replicación, lo cual ha sido un principio fundamental de la creación de antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, respectivamente. (P. Murray et al., 2021)

Para que un antibiótico sea efectivo y no perjudicial para la salud humana, es necesario que afecte a las bacterias sin causar daño a las células del huésped, por lo que, a partir del descubrimiento de la penicilina por Alexander Flemming, se ha buscado sintetizar y mejorar estas sustancias antibióticas estudiando diferentes dianas y sitios de acción de estos; relacionados con componentes estructural y funcionales bacterianos con escasa acción en las células humanas. Así, se han establecido algunas dianas farmacológicas bacterianas que resulten en: inhibición de la síntesis o alteración de la pared celular, pérdida de la integridad de la membrana plasmática, inhibición de la síntesis del material genético y síntesis proteica (ribosomas) y alteración de enzimas clave en procesos metabólicos (como los folatos). (P. Murray et al., 2021)

2.2 Estructuras bacterianas y mecanismos de acción de antibióticos específicos

Como se mencionó anteriormente, se han establecido algunas dianas estructurales y funcionales dentro de las bacterias, en donde los antibióticos puedan ejercer su acción bactericida o bacteriostática, a continuación, se mencionarán los principales:

Pared celular bacteriana (inhibición de síntesis y crosslinking de peptidoglicano)

A diferencia de las células humanas, las bacterias tienen pared celular. La estructura de la pared bacteriana está formada por peptidoglicano. La disposición de esta ha permitido que de acuerdo con la coloración que tomen, puedan clasificarse en bacterias Gram positivas y negativas. Las bacterias Gram positivas se caracterizan por tener una pared ancha con gran cantidad de peptidoglucano; mientras que las bacterias Gram negativas, tienen poco peptidoglicano en su pared que se encuentra en medio de una membrana interna y otra externa. (Pandey & Cascella, 2022) La importancia de esta clasificación ha permitido estimar la acción de los derivados de la Penicilina, cuya función es la inhibición de la síntesis de esta pared uniéndose a proteínas clave como las transpeptidasas conocidas como las *Penicilin Binding Proteins* (PBP) para su conformación y evitando su acción llevando a un desequilibrio osmótico y autólisis bacteriana. Dentro de estos derivados se considera a: penicilinas benzatínicas, amino penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos que se conocen en conjunto como betalactámicos. Por otro lado, existen otros antibióticos que alteran todo el ciclo de la síntesis de la pared celular en diferentes puntos del proceso como: la fosfomicina (alterando a la enzima MurA), cicloserina (inhibiendo las enzimas D-alanina ligasa y racemasa), vancomicina (alterando los pasos de la glucosilación y transpeptidación a la vez y bacitracina (alterando el bactoprenol como transportador de la cadena que está sintetizándose). La consecuencia final de todos estos será la alteración permeabilidad de la membrana y lisis bacteriana. (P. Murray et al., 2021)

Replicación de material genético: Inhibición de polimerasas, topoisomerasas y disrupción de la integridad del ADN.

El proceso de replicación genética de las bacterias precisa del correcto funcionamiento de varias enzimas que promuevan la replicación, transcripción y la traducción de genes. Para los dos primeros procesos, es necesario la

descondensación de la cromatina y la apertura de las dos hebras de ADN, para lo cual se requiere de enzimas conocidas como las girasas y las topoisomerasas IV bacterianas. Existen antibióticos que pueden bloquear estas enzimas que se conocen como quinolonas, dentro de estas las más conocidas corresponden a las fluoroquinolonas. (Yan & Bryant, 2022) Por otra parte, algunos antibióticos son conocidos por causar rupturas, mutaciones y daños irreversibles en el genoma bacteriano como es el caso del metronidazol promoviendo la formación de radicales libres. Finalmente, otro grupo importante de antibióticos son aquellos que inhiben la transcripción bacteriana (ADN a ARN) alterando la función de la enzima transcriptasa de RNA. (P. Murray et al., 2021)

Alteración de la síntesis proteica (subunidades ribosomales)

La síntesis proteica de las bacterias ocurre mediante la traducción en los ribosomas, los cuales cuentan con dos subunidades: 30s y 50s, mientras que en los humanos existen las subunidades 40s y 60s. Esta diferencia entre las células bacterianas y humanas permite que la síntesis proteica sea un blanco de acción de antibacterianos. Los antibióticos que actúan inhibiendo la acción de la subunidad 30s son los aminoglucósidos, tetracinas y las glicilciclinas y los que inhiben la acción de la subunidad 50s son los macrólidos, anfenicoles, cetólidos, lincosamidas, estreptograminas y oxazolidinones. (P. Murray et al., 2021)

Los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, neomicina, tobramicina y estreptomina) se unen al sitio codificante de la subunidad 30s, interfiriendo con el inicio de la síntesis proteica, llevando a la finalización prematura de la síntesis de proteica generando péptidos no funcionales. Las tetracinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina y glicilciclinas (tigeciclina) bloquean la unión del RNA de transferencia a la subunidad 30s, inhibiendo la unión de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en construcción. Los anfenicoles (cloranfenicol), al unirse a la subunidad 50 bloquean a la peptidil transferasa, evitando la elongación de la cadena peptídica con efecto bacteriostático. Y finalmente los macrólidos (clindamicina,

azitromicina, eritromicina) se unen cerca del centro de la peptidil transferasa bloqueando la salida del péptido naciente. (Bennett et al., 2020)

Antimetabolitos: Vías del ácido fólico

Las bacterias tienen la facultad de sintetizar su propio ácido fólico, al contrario de los mamíferos. Por esta razón, existen fármacos que tienen su diana terapéutica en las enzimas de estas vías metabólicas; entre ellas, el dihidrofolato reductasa y el ácido p-amino benzoico. El trimetoprim bloquea la formación de aminoácidos mediante la inhibición de la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa y las sulfamidas (como el sulfametoxazol) inhiben el uso de ácido p-amino benzoico de forma competitiva (figura 3). (P. Murray et al., 2021)

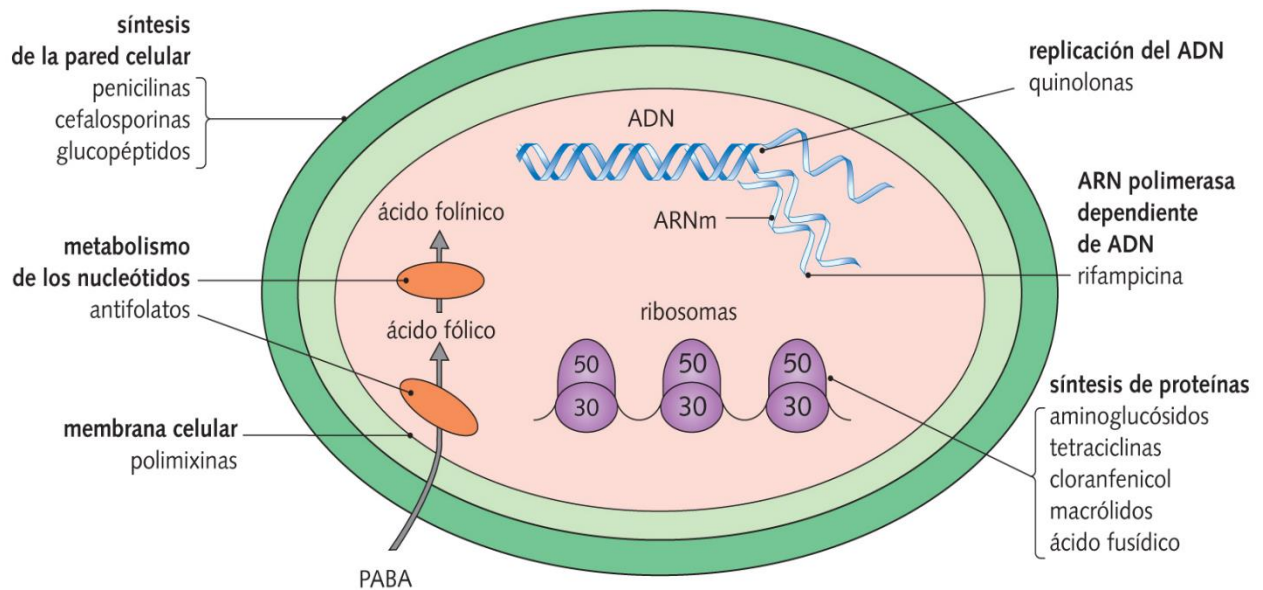


Fig. 2: Esquema de los sitios de acción de las principales familias de antibióticos y fármacos específicos. **Fuente:** (Xiu et al., 2019)

2.3 Resistencia Microbiana

La resistencia bacteriana es una disminución o ausencia de la respuesta al uso de antimicrobianos/antibióticos que previamente eran efectivos, debido al desarrollo de mecanismos adaptativos de las bacterias hacia estos. Esta respuesta natural de las

bacterias se ha transformado en un importante problema de salud pública con un notable aumento en las últimas décadas. Siendo preocupante, debido al uso de otras estrategias terapéuticas con diferentes eficacia y seguridad variable, con el consecuente aumento de la morbimortalidad por enfermedades infecciosas a nivel mundial. (González Mendoza et al., 2019)

Cabe destacar que los antibióticos son considerados uno de los mejores descubrimientos del siglo XX, ya que contribuyeron a reducir la mortalidad por infecciones. Además, los antibióticos han tenido un papel fundamental para el éxito de trasplantes de órganos o inmunomoduladores en pacientes oncológicos y reumatológicos. (Huemer et al., 2020) Por esta razón, la terapia antibiótica es considerada uno de los tres pilares para el aumento de la esperanza de vida del ser humano, junto con las vacunas y la higiene. (Rosini et al., 2020)

La resistencia bacteriana existe desde antes del empleo de los antibióticos, como mecanismo adquirido en la naturaleza. Sin embargo, debido a su uso indiscriminado se ha fomentado una progresión rápida y presión selectiva de los mecanismos que la producen. Provocando la aparición de bacterias multirresistentes y pandrogoresistentes (también conocidas como superbacterias) que característicamente pueden ser intratables. (Hutchings et al., 2019) Las superbacterias se pueden encontrar en cualquier ámbito; pero son predominantes en el entorno hospitalario y se asocian con una mayor morbimortalidad, estancia y coste sanitario. A su vez, algunas de estas bacterias presentan una mayor virulencia y transmisibilidad.

Es por esto por lo que la resistencia bacteriana es considerada una pandemia y una crisis para la salud pública. (Aslam et al., 2018) En caso de no tomar consciencia acerca de este problema, continuará avanzando hasta crear patógenos incluso más letales que los actuales. (C. J. Murray et al., 2022)

2.4 Factores de riesgo para la resistencia antimicrobiana

Varios estudios han identificado que la prescripción indiscriminada de antibióticos por el personal sanitario, la automedicación y el uso de antibióticos en la agroindustria pueden estar relacionados con mayores tasas de incidencia de bacterias resistentes.

En un estudio realizado a médicos escoceses, se identificó varios factores que incrementan la prescripción innecesaria de antibióticos, entre ellos una incorrecta interpretación del examen físico, diagnósticos erróneos y desconocimiento/desactualización de información. (McCleary et al., 2021) En otro estudio se encontró que en un 85%, el incremento de resistencia bacteriana se debe a la prescripción indistinta de antibioticoterapia por parte de los médicos, por el miedo del desarrollo de complicaciones graves en caso de no identificar correctamente una infección bacteriana y pasarla por alto con consecuencias (por ejemplo, la fiebre reumática). (Zurro et al., 2019)

Otro factor importante que perpetua el uso innecesario de antibióticos fuera de la práctica clínica, sin prescripción médica, es la extensa propaganda farmacéutica y la automedicación. Esta última es común en el contexto de patologías virales que no requieren antibióticos y además en dosis subóptimas, generando también un aumento de la resistencia. Por esta razón, es de suma importancia educar a los pacientes cada que se pueda al respecto. El uso no racional de antibióticos puede evitarse desde la prevención primaria, prescribiendo según la necesidad del paciente. Es necesario utilizar un buen criterio clínico y en ciertos casos usar pruebas rápidas que orienten al diagnóstico de etiología bacteriana, como, por ejemplo, el *strep-test* en caso de faringitis bacteriana. (Sweileh, 2021)

Cabe considerar que una gran parte de la propagación de bacterias resistentes es dada por los alimentos y el agua que se consume. Por ejemplo, la contaminación del agua por coliformes (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia* y *Klebsiella*) es bastante prevalente en Latinoamérica debido a la deficiente condición socio sanitaria existente. El amplio uso de antibióticos en los animales de producción favorece la

transmisión de bacterias resistentes a humanos por el consumo de alimentos, ya que, en un intento por generar una sobreproducción de productos cárnicos, tiende a utilizarse los antibióticos bajo cualquier circunstancia (requerida o no). (Ramon-Pardo et al., 2018) Bajo la iniciativa *One Health*, los perfiles de resistencia bacteriana son más elevados en países en vías de desarrollo y se ha encontrado una relación con la fragmentación del sistema de salud, sumado el uso indiscriminado desde la producción animal. Todo esto conlleva también a un aumento de la tasa de efectos adversos y predispone al desarrollo infecciones, por ejemplo, las causadas por *Clostridium difficile* y de igual manera, al incremento de la morbimortalidad de los pacientes y los gastos en salud de manera innecesaria. (Sweileh, 2021)

2.5 Mecanismos de resistencia bacteriana

La capacidad adaptativa de las bacterias se asegura que su progenie pueda resistir a nuevos ambientes a través de la adquisición de genes o mutaciones; que se manifiestan como características fenotípicas, siendo una de ellas la resistencia antimicrobiana frente a una presión selectiva. Dicha resistencia incluso se puede transmitir entre bacterias mediante múltiples mecanismos los cuales perpetúan la misma. A continuación, se revisan los principales mecanismos de resistencia.

Enzimas que inactivan antibacterianos

Las bacterias producen enzimas que realizan reacciones que afectan el funcionamiento antimicrobiano mediante: hidrólisis, transferencia de grupos y reacciones redox. Estos mecanismos han sido uno de los más rápidos en desarrollarse ante la aparición de un antibiótico nuevo. Las β -lactamasas (penicilinasas) fueron las primeras de estas enzimas en descubrirse en la década de 1940 poco después de que inició el uso de penicilinas. Hasta la actualidad se han encontrado más de 300 tipos de β -lactamasas en el mundo. (Varela et al., 2021)

Conforme se desarrollaban las penicilinas semisintéticas se aparecieron otras β -lactamasas como TEM y SHV que comparten el 60% de su estructura primaria, la

afinidad por la ampicilina. Ambas son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Secundario a la mutación de estas enzimas se desarrollaron nuevas betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales tienen la capacidad de hidrolizar incluso las cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos como el aztreonam. Actualmente las BLEE de tipo CTX-M son las más prevalentes en todo el mundo con más de 230 tipos identificados. (Varela et al., 2021)

Las β -lactamasas se dividen en los grupos A, B, C y D. El grupo A contiene a las enzimas de resistencia importantes como TEM, SHV y BLEE, por lo que es el grupo más grande. En el grupo B, se encuentran las Metalo β -lactamasas, en el grupo C las AmpC y finalmente en el grupo D, las enzimas de tipo OXA, que hidrolizan la oxacilina. (Varela et al., 2021)

Las carbapenemasas son enzimas que confieren el mayor espectro de resistencia bacteriana ya que otorgan resistencia a carbapenémicos, penicilinas de amplio espectro, oximinocefalosporinas y cefamicinas. Para facilitar su diseminación, los genes de resistencia de este tipo se suelen encontrar en plásmidos que son elementos genéticos extra cromosómicos que se encuentran en número variable en las bacterias. (Bonomo et al., 2018)

Modificación del sitio diana de antibióticos.

En este mecanismo se producen mutaciones en uno o varios genes que codifican para diferentes proteínas/enzimas claves para determinado proceso biológico (por ejemplo, sitios de unión a antibióticos). Recordando que una de las principales dianas farmacológicas de los antibióticos son las subunidades ribosomales, las bacterias han desarrollado una mutación en el gen *erm*, (metilación ribosómica de eritromicina), mismo que codifica para ciertas metilasas que modifican el ARNr 23S de la subunidad 50S. Por lo tanto, ciertos antibióticos como macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, al verse alterado su sitio de unión en el ribosoma bacteriano, no podrán ejercer su acción microbiológica. Se ha identificado la presencia de estas mutaciones en el gen en bacterias como: *S. aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*. Por otro

lado, la resistencia a aminoglucósidos está mediada por la metilación del sitio de unión del antibiótico a las bacterias que es el ARNr 16S. (Varela et al., 2021)

Protección del sitio diana

Cuando se habla de protección al sitio diana hace referencia a modificaciones post síntesis de las proteínas de tipo conformacional en el sitio de acción de los antimicrobianos. Se han identificado al menos tres clases de mecanismos de protección del sitio diana, que consisten en la alteración de los dominios o sitios de acción en determinadas proteínas bacterianas, los cuales son: eliminación del sitio alostérico de unión al antibiótico, restauración de la función del sitio diana a pesar de la unión con el antibiótico y desplazamiento directo del antibiótico. Para este fin se han descrito 13 tipos de proteínas de protección ribosomal, y las más conocidas son TetO y TetM que son responsables de la resistencia a las tetraciclinas, por lo que impiden la unión al ribosoma al superponerse al sitio diana, generando un desplazamiento directo del antibiótico. Otro ejemplo, son las proteínas Qnr que otorgan resistencia a las quinolonas al actuar como un análogo de ADN que evita la unión al sitio de unión del antibiótico. Estas proteínas son parte de la familia de pentapéptidos ya que todos poseen cinco aminoácidos en tándem. (Christaki et al., 2020)

Disminución de la permeabilidad a antibióticos

Este mecanismo intrínseco se lo debe a las características de la pared celular bacteriana principalmente debido a los lipopolisacáridos presentes en las bacterias Gram negativas. En estas últimas se ha descrito la presencia de porinas de membrana externa que en algunos casos permiten el paso de antibióticos hidrofílicos como β -lactámicos, tetraciclinas y quinolonas. Por lo tanto, para adquirir resistencia, la bacteria puede disminuir la expresión de porinas, disminuir su conductancia o alterar su tamaño. (Christaki et al., 2020)

Bombas de eflujo

Son un método de transporte activo por el cual se elimina al antibiótico del interior de la célula bacteriana, estas se encuentran ampliamente distribuidas en varios tipos de bacterias. Una de las primeras bombas de eflujo descubiertas fue Sav1866 en el *Staphylococcus aureus*. La bomba MsrA, es la principal responsable de la resistencia a macrólidos, y se ha identificado tanto en bacterias Gram positivos como Gram negativos la bomba *MacB* específica de *Escherichia coli* también otorga resistencia a estos antibióticos, y se ha determinado que tiene relación con la virulencia de esta bacteria. (Varela et al., 2021)

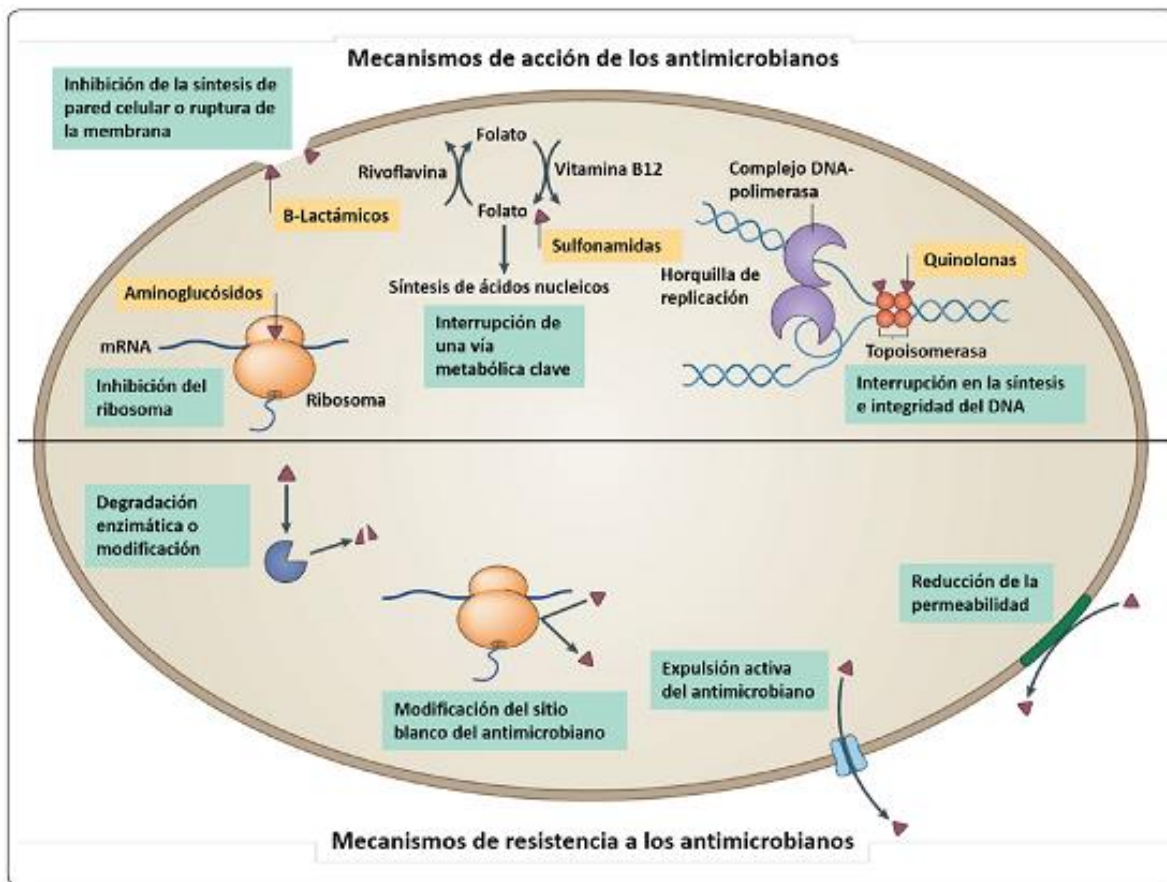


Fig. 3: Mecanismos de resistencia bacteriana. (Chávez-Jacobo, 2020)

2.6 Bacterias de interés clínico con resistencia bacteriana

Los patógenos ESKAPE son bacterias nosocomiales que se asocian con altos niveles de multiresistencia bacteriana y virulencia que continúan aumentando. ESKAPE son las siglas correspondientes a las siguientes bacterias: *Enterococcus*

faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter. baumannii*, *Pseudomonas. aeruginosa* y *Enterobacter*. (Huemer et al., 2020)

E. faecium es una bacteria de baja virulencia, pero a pesar de esto tiene una gran capacidad para causar brotes nosocomiales. En los últimos años ha aumentado su resistencia con la aparición de un genotipo resistente a vancomicina (ERV). Para el 2017, se reportó que esta bacteria fue causante del 14,9% de infecciones nosocomiales en la Unión Europea y el 30% en Estados Unidos. (Huemer et al., 2020) En un estudio en el que se consideraron 305 muestras tomadas de pacientes, se encontró una tasa de resistencia de alto grado de *E. faecium* a gentamicina y estreptomicina del 77,3% y 90,1% respectivamente. (Khodabandeh et al., 2020)

Staphylococcus aureus es un patógeno con una gran capacidad de adquirir mayor virulencia y resistencia a varios antibióticos. Con el amplio uso de derivados de la penicilina, aparecieron numerosos casos de resistencia generando un fenotipo conocido *S. aureus* resistente a penicilina, SARM, el cual adquiere su resistencia mediante la inserción de un elemento genético móvil que consiste en casete cromosómico estafilocócico o *mec* en una cepa sensible. Existen varios tipos de gen *mec*, sin embargo, la mutación de *mecA* es el más común. Estos codifican a una proteína ligadora de Penicilina, PBP, conocida como PBP2 que posee un sitio alostérico que impide la unión a la penicilina. En pacientes hospitalizados con infecciones por *S. aureus*, el SARM representa entre el 25 al 50% de estas infecciones. Esta bacteria ha generado preocupación debido a la alta mortalidad asociada y la resistencia a todas las penicilinas y a betalactámicos a excepción de ceftarolina y ceftobiprol. (Lakhundi & Zhang, 2018). Actualmente el alcance de este patógeno ha aumentado ya que se encuentra presente en la comunidad, conocido como *SARM-AC*, que coloniza la nasofaringe en la población general. (Aslam et al., 2018)

K. pneumoniae es una bacteria común en las infecciones nosocomiales y se ha determinado que ha adquirido β lactamasas que afectan a penicilinas,

carbapenémicos y cefalosporinas. Existen cepas productoras de carbapenemasas, por lo que se le ha denominado a esta bacteria: *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC) limitando el uso de los principales derivados de este grupo de antibióticos. Se puede usar aminoglucósidos y fluoroquinolonas contra microorganismos KPC, pero es probable que también desarrollen resistencia frente a estos. (Huemer et al., 2020) Una KPC puede transmitirse desde una *Klebsiella* a otros géneros bacterianos como: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.* y *Enterobacter spp.* (Quale & Spelman, 2022) En otro estudio realizado en China durante el año 2020 en un servicio de cuidados intensivos se encontró que un 54% de los pacientes ingresados presentaban una colonización por *K. pneumoniae*, de los cuales el 45,9 % fueron KPCs. (Qin et al., 2020)

A. baumannii se correlaciona con infecciones en pacientes inmunodeprimidos sobre todo en pacientes en unidad de cuidados intensivos. Se han encontrado cepas resistentes a imipenem y oxacilina. (Huemer et al., 2020) En un estudio realizado entre 2015 y 2019, se encontró *A. baumannii* es más prevalente en adultos mayores en un 40% y en pacientes hospitalizados en un 67% en los servicios de medicina interna, cuidados intensivos y cirugía. En la mayoría de los cultivos, las cepas de *A. baumannii* fueron resistentes en 50-83 % de los casos, con resistencia a ceftriaxona 83 % y ceftazidima 75 % y colistina en 1 %. El 67% eran cepas multirresistentes (MDR) a cuatro, cinco y seis antibióticos en el 16%, 32% y 22% respectivamente. (Sannathimmappa et al., 2021)

P. aeruginosa tiene una alta capacidad de desarrollar resistencias, a carbapenémicos como imipenem, lo que limita mucho su tratamiento. Frente a esto, el uso de colistina continúa teniendo una buena respuesta y una valiosa alternativa, sin embargo, ya se ha registrado resistencia. (Huemer et al., 2020) La OMS declaró como crítica la necesidad de crear nuevos antibióticos contra *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Enterobacteriae con betalactamasas de espectro extendido*. (Tacconelli et al., 2018)

Por último, las enterobacterias son patógenos comunes en infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Esta familia incluye bacilos gramnegativos como *Escherichia*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Serratia*, entre otros. Este tipo de bacterias pueden generar betalactamasas, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Estos mecanismos de resistencia pueden ser transferidos entre bacterias por plásmidos. (P. Murray et al., 2021)

Fenotipo	Bacterias	Enfermedades
BLEE	<i>Enterobacteriae:</i> - <i>Escherichia Coli</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	- Infección de vías urinarias: cistitis y pielonefritis - Gastroenteritis - Colitis - Neumonía
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	- Neumonía - Meningitis - Infecciones de sitio quirúrgico
AmpC	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Acinetobacter baumannii</i>	- Infección de herida - Infecciones de vías urinarias - Neumonía - Meningitis - Endocarditis
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i>	- Neumonía - Endocarditis - Osteomielitis - Infecciones cutáneas
MLSB	<i>Staphylococcus spp.</i>	- Neumonía - Endocarditis - Osteomielitis - Infecciones cutáneas
Enterococo resistente a ampicilina y vancomicina	<i>Enterococcus spp.</i>	-Infección de vías urinarias -Endocarditis -Prostatitis -Celulitis

Tabla 2: Fenotipos de resistencia bacteriana de interés clínico

2.7 Epidemiología de la resistencia bacteriana

A nivel global

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud mundial, que según reportes del año 2020 causó 700 000 muertes por año, y se espera que para el año 2050 aumente a 10 millones de muertes/año. Si estos valores se ponen en perspectiva, podemos compararlo con la mortalidad actual por cáncer que es de 8.2 millones muertes/año y de accidentes automovilísticos de 1,2 millones muertes/año. (Rosini et al., 2020) Adicionalmente, en el mismo año, la OMS declaró que la resistencia bacteriana es una de las mayores amenazas para la salud global.

En un análisis sistemático publicado en el año 2022, se evaluaron 471 millones de registros para determinar la prevalencia de resistencias antimicrobianas en 204 países, siendo el primer estudio que determina mundialmente la carga de resistencia bacteriana. Se encontró un total de estimado de 4,95 millones de muertes asociadas con resistencias bacterianas, de los cuales 1,27 millones fueron muertes atribuibles a la resistencia bacteriana. Se determinó que existe un mayor índice de resistencia bacteriana en África Subsahariana, con 27,3 muertes por cada 100 000 personas y una menor resistencia bacteriana en Australasia con 6,5 muertes por cada 100 000 personas. Latinoamérica andina se encuentra en la mitad del espectro con aproximadamente 16 muertes atribuibles a resistencia bacteriana por 100 000 habitantes. (Fig. 4) (C. J. Murray et al., 2022)

Las bacterias que se asociaron con una mayor mortalidad fueron: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. En combinación causaron 929 000 de muertes atribuibles a resistencias bacterianas y 3,57 millones de muertes asociadas a resistencias bacterianas. El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se asoció con más de 100 000 muertes atribuidas a resistencia bacteriana. (C. J. Murray et al., 2022)

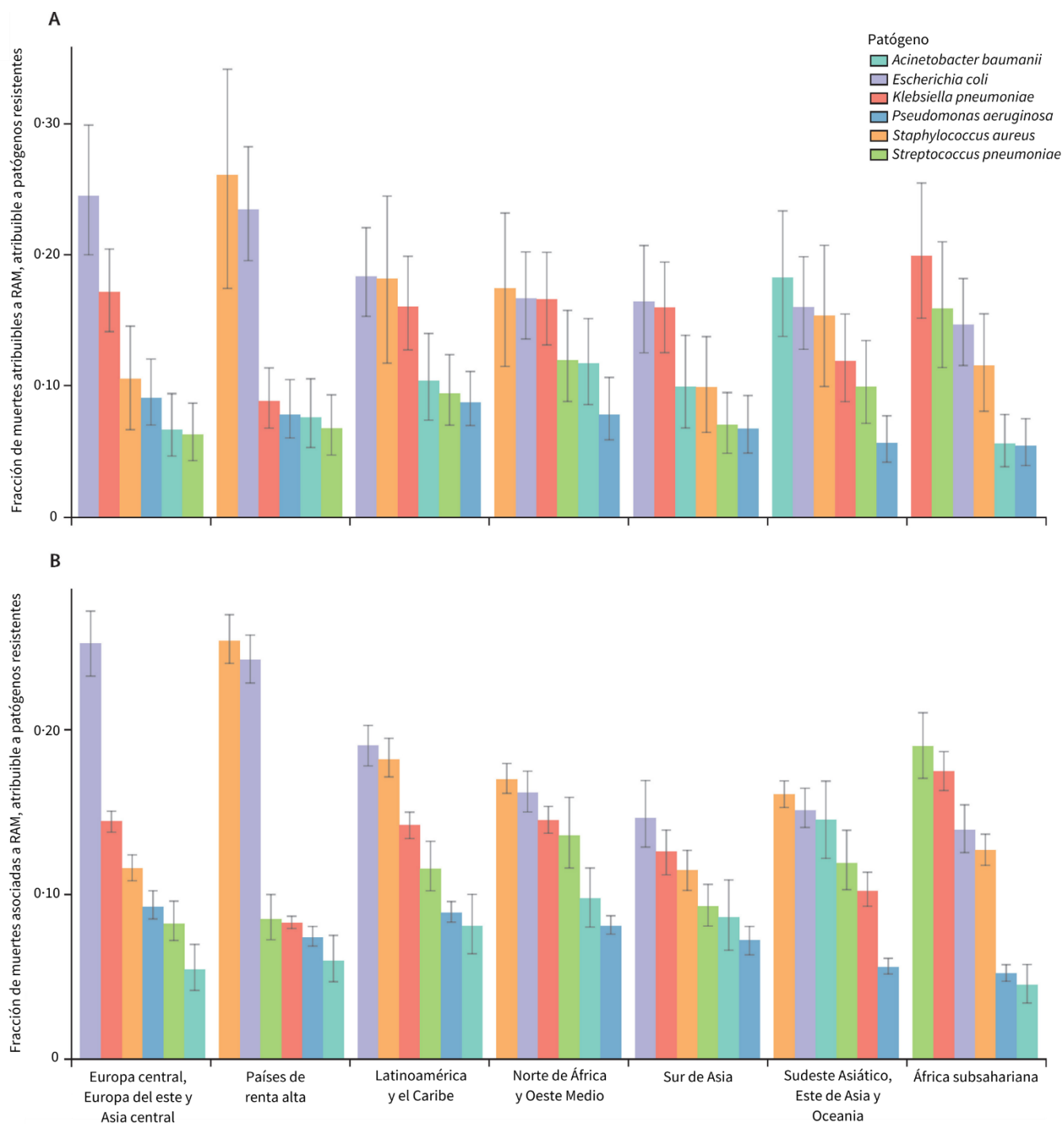


Fig. 4: Muertes atribuibles (A) y asociadas (B) a resistencia bacteriana, desglosadas según los seis patógenos más frecuentes y regiones geográficas.

RAM: Resistencia Anti-Microbiana. (Traducido de C. J. Murray et al., 2022)

A nivel regional

A nivel de Latinoamérica se considera que la mayoría de los países son de ingresos moderados a bajos y poseen una gran brecha económica entre niveles socioeconómicos, por lo que existe pobreza y un sistema de salud fragmentado. Estos factores socioeconómicos van de la mano con una mala higiene que genera una propagación más rápida de las bacterias resistentes a nivel comunitario. Así mismo, en el ámbito hospitalario la falta de control de infecciones y el refuerzo de políticas de salud efectivas, son las principales causas. (Ramon-Pardo et al., 2018)

En un estudio realizado en Latinoamérica, se encontró una suma creciente de SARM con resistencia heterogénea a vancomicina (hVISA) (este antibiótico se considera de elección frente a la presencia de a derivados de la penicilina), demostrando que el 5,6% de las cepas encontradas de SARM son correspondientes al este fenotipo. Generando así una limitación en su uso, complicaciones para los pacientes y prolongación de las estancias hospitalarias. Además, el fenotipo hVISA no se detecta en las metodologías de laboratorio estándar de susceptibilidad, lo que representa un desafío e incremento de las complicaciones. (Castro, 2021)

En el país

En el Ecuador existen varios estudios que han reportado la existencia de cepas bacterianas resistentes tanto dentro como fuera de Quito. Según la Gaceta Epidemiológica Nacional en el año 2017, se encontró que las bacterias resistentes más prevalentes fueron: *E.coli* (61%), *K. pneumoniae* (21%), *S. aureus* (10%) y *P. aeruginosa* (8%). *E. coli* es la bacteria con mayor resistencia reportada en el país, los genes y las proteínas expresadas son predominantemente carbapenemasas de tipo KPC y NDM, actualmente se ha encontrado resistencia a la colistina codificada por el gen *mcr-1*. En los servicios de terapia intensiva (UCI), las cefalosporinas son la familia de antibióticos que más resistencia presenta, específicamente la ceftriaxona, y en segundo lugar se encuentran la familia de las quinolonas. (MSP, 2018)

Un estudio realizado en pacientes pediátricos de UCI en un hospital de tercer nivel de Quito reveló que el 16.95% de los pacientes estuvieron colonizados por *E. coli* que producían betalactamasas de espectro extendido. Además, mostró que la ampicilina, ácido nalidíxico y Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) tienen las mayores tasas de resistencia. (Garrido et al., 2017) Este hallazgo está concatenado con un análisis que detectó la presencia de altos niveles de *E. coli* resistente a múltiples antibióticos en el río Machángara. (Ortega-Paredes et al., 2020) Inclusive se ha identificado que la comida callejera, los vegetales y hierbas de cocina son una fuente potencial de diseminación de *E. coli* multidrogorresistente en la ciudad de Quito. (Zurita et al., 2020) (Ortega-Paredes et al., 2018)

Un estudio realizado en tres hospitales de Quito en el año 2014 identificó una prevalencia de SARM del 2.4% en las narinas del personal de las unidades de cuidados intensivos, sin diferencias significativas entre establecimientos. (Ruiz et al., 2014) Mientras que otro estudio más reciente realizado en un hospital de especialidades en Quito identificó SARM mediante muestras de hisopado nasal en el 13.19% de su personal de cuidados intensivos. (Vaca Córdova et al., 2020) Esto podría demostrar el potencial riesgo de ser portador de microorganismos resistentes y la aparición de IAAS en estas instituciones.

K. pneumoniae puede presentar una alta producción de carbapenemasas de tipo KPC, NDM, VIM y OXA. En el Ecuador este patógeno también se ha vinculado a las IAAS, por su capacidad de colonizar a pacientes sanos y causar infección en estado de inmunodepresión. (MSP, 2018) En un estudio de cohortes prospectivo realizado en siete unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Guayaquil, se identificaron varios factores de riesgo para infección con enterobacterias productoras de carbapenemasas, como *K. pneumoniae*, entre ellos destacan: el uso de macrólidos, vancomicina y pacientes que fueron sometidos a una traqueostomía. (Soria-Segarra et al., 2021)

En un reporte realizado en 2017, se identificó varias cepas altamente resistentes en pacientes con cateterismo venoso central. De ellas, las más preocupantes son *A. baumannii* que presentó tasas de resistencia a imipenem y meropenem en un 75.0% y *P. aeruginosa* que presentó resistencia a ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam en más del 72,7%; dato preocupante ya que la resistencia adquirida e intrínseca por esta bacteria cada vez se vuelve más frecuente. (Salgado Yopez et al., 2017), ya que poseen carbapenemasas de tipo VIM e IMP y al emplearse con frecuencia antibióticos como ceftazidima, piperacilina-tazobactam y cefepime, su uso cada vez se ve más limitado. (MSP, 2018)

En un centro de salud del distrito 17D03 en Quito, se reportó que la prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones respiratorias altas alcanzó una cifra mayor al 90%. (Sánchez Choez et al., 2018) Por otro lado, los antibióticos de amplio espectro continúan siendo de venta libre en el país. Esto facilita la automedicación en la población general, la cual es mayor en personas con menor nivel de instrucción y a pacientes jóvenes (<35 años). (Salazar Torres et al., 2018)

2.8 Principales problemas de salud vinculados a resistencia bacteriana

Las tres complicaciones asociadas a bacterias resistentes que causan mayor mortalidad a nivel mundial son: 1) infecciones de las vías respiratorias bajas y tórax, 2) infecciones del torrente sanguíneo y 3) infecciones intraabdominales. En total estas causaron un estimado de 78.8% de muertes atribuibles a resistencia bacteriana en el mundo en 2019. (C. J. Murray et al., 2022)

Las infecciones respiratorias bajas, en especial la neumonía, son la causa más común de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial (en el 2019, se registraron al menos 1,5 millones de muertes). La infección produce una inflamación del parénquima pulmonar, mediante multiplicación extracelular en los alvéolos (neumonía típica) o en el espacio intersticial (neumonía atípica). Se considera que la neumonía intrahospitalaria (la cual desarrolla 48h después de la admisión) es de

difícil manejo porque puede ser causada por bacterias resistentes a antibióticos. La poca efectividad del tratamiento facilita su progresión a insuficiencia respiratoria y muerte en el 20 a 50% de los casos. (Norris et al., 2019)

Las bacteriemias son infecciones bacterianas del torrente sanguíneo, causadas comúnmente por diseminación desde otros focos infecciosos. La sepsis o septicemia se caracteriza por una respuesta inmunitaria mal regulada del huésped a dicha infección. El estado inflamatorio causado por la sepsis puede desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), llevando a shock distributivo, disfunción multiorgánica y la muerte del paciente. En 2017, se reportaron 48,9 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas a ella a nivel global. (Rudd et al., 2020)

Por su lado, las infecciones intraabdominales como apendicitis, diverticulitis, colangitis, pancreatitis, enterocolitis y peritonitis pueden ser causadas principalmente por microorganismos Gram negativos, los cuales colonizan el tracto gastrointestinal. El uso de antibióticos por vía oral puede causar a la alteración de la microbiota gastrointestinal y exponer las enterobacterias a los antibióticos, generando mayor resistencia. (Sartelli et al., 2017) Esto ha llevado a la creación de alianzas internacionales para la racionalización del uso de antibióticos en este tipo de infecciones. (Sartelli et al., 2016)

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño General de Estudio

El presente estudio tiene un diseño no experimental, descriptivo y retrospectivo.

3.2 Contexto o escenario

Los datos fueron recolectados durante los meses de mayo y junio de 2022. Se tomaron en cuenta los registros de pacientes hospitalizados en el Hospital Vozandes Quito entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2021 que tuvieron un reporte microbiológico de cultivo y antibiograma.

3.3 Hipótesis

La presente investigación no cuenta con hipótesis debido a que es un estudio descriptivo.

3.4 Sujetos y población

La población está conformada por pacientes adultos, de ambos sexos, hospitalizados por cualquier diagnóstico en los servicios clínicos, quirúrgicos y de cuidados intensivos del Hospital Vozandes Quito durante el año 2021 y que tengan reporte de cultivo y antibiograma realizado en el departamento de Microbiología de dicho hospital.

El método de selección de los pacientes fue mediante un muestreo por conveniencia, en el cual se incluyeron a todos los pacientes con reporte de cultivo y antibiograma de enero a diciembre de 2021, identificados a partir de la base de datos del sistema de reporte microbiológico WHONET.

Al tratarse de un estudio descriptivo transversal y retrospectivo, no se cuenta con seguimiento de los pacientes.

3.4.1 Criterios de inclusión

- 1- Pacientes hospitalizados en el Hospital Vozandes
- 2- Pacientes adultos (mayores de 18 años).
- 3- Pacientes con reporte microbiológico de cultivo y antibiograma bacteriano.
- 4- Pacientes reportados en la base de datos de WHONET
- 5- Pacientes ingresados durante el año 2021.

3.4.2 Criterios de exclusión

- ◁ Cultivos de hongos.
 1. Cultivos de anaerobios.
 2. Pacientes con más de un cultivo reportado (se tomó en cuenta un solo cultivo por paciente)
 3. Muestras sin relevancia clínica (heces, placenta, hisopado faríngeo, amígdalas, diente)
 4. Pacientes con datos faltantes (demográficos, clínicos, cultivos de microorganismos sin puntos de corte establecidos por el CLSI 2022)

3.6 Recolección de datos

La información utilizada en este estudio se tomó de manera retrospectiva, a partir bases de datos provistas por los departamentos de Estadística y Microbiología del Hospital Vozandes Quito pertenecientes a pacientes hospitalizados durante el año 2021.

Los datos provienen directamente del software del Centro de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana de la WHONET pertenecientes a esta casa de salud. El personal del departamento de Microbiología entregó los datos con las variables mencionadas de los cultivos obtenidos en el año 2021 de manera pseudoanonimizada, mediante un archivo CSV de Microsoft Excel. Se reportaron aquellos resultados de cultivo con aislamiento de microorganismo y antibiograma (para determinar el perfil fenotípico o de resistencia a los antimicrobianos). Posteriormente se retiraron los cultivos con criterio de exclusión.

Finalmente, a partir del departamento de estadística y sistemas se solicitó los datos complementarios con variables clínicas como: diagnóstico de ingreso, diagnóstico de egreso, días de hospitalización y antibióticos administrados, usando un *script* de SQL para extraer los datos a partir del sistema de gestión de historia clínica GEMA del Hospital.

Las bases de datos microbiológicos y clínicos fueron consolidadas en un solo archivo CSV. El mismo fue utilizado para el análisis del presente estudio usando el paquete estadístico SPSS25.

3.7 Fuentes de datos

Criterios diagnósticos clínico

Los criterios de diagnóstico clínico fueron aplicados por el personal de salud del Hospital Vozandes Quito, ya que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo que se basa únicamente en los datos obtenidos a partir de un sistema y no en la intervención con el paciente.

Criterios de resistencia a antimicrobianos

Para determinar si el microorganismo reportado fue resistente, intermedio o sensible a un antimicrobiano, se utilizaron los puntos de corte para halos de inhibición (método de *Kirby Bauer*) o concentración mínima inhibitoria (CMI); establecidos para cada uno de los patógenos y antibióticos en la publicación *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés). (CLSI, 2022)

3.8 Sesgo

Al ser un estudio retrospectivo, no se puede garantizar la calidad de los datos. Sin embargo, se procuró una optimización de los mismos para ser ajustados a análisis estadísticos. Además, los datos duplicados fueron eliminados puesto que dos muestras realizadas al mismo paciente pueden aumentar erróneamente los casos.

Bajo los criterios de inclusión y de exclusión se busca disminuir el sesgo de selección, tomando en consideración solo a los datos de pacientes que cumplan con los mismos. Al ser un estudio retrospectivo basado en la prevalencia de enfermedades infecciosas, un tamaño de muestra no fue necesario ser calculado, ya que el resultado se basa en datos de muestras con reporte de cultivos bacterianos que ya sucedieron en un tiempo y espacio determinado.

3.9 Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia, obteniendo en primer lugar a partir del programa WHONET todos los pacientes a los que se les realizó un cultivo con antibiograma en el departamento de Microbiología del Hospital Vozandes Quito. Posteriormente se excluyeron los cultivos que cumplieron los criterios antes mencionados.

3.10 Variables

Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo	
Demográficas	Información general del grupo de personas	Edad	Años cumplidos	18 - 99	Cuantitativa discreta	Modificadora /Confusora
		Sexo	Características sexuales	1 – Masculino 2 - Femenino	Cualitativa nominal	Confusora
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades concomitantes en la misma persona	Comorbilidad	Enfermedad presente	0 - Ninguna 1 – Diabetes mellitus 2 - Hipertensión 3 – Hipotiroidismo 4 – EPOC 5 – Asma 6 – Insuficiencia cardiaca 7 – Insuficiencia renal crónica 8 – Lupus eritematoso 9 – Obesidad 10 – Anemia 11 – Ulcera de decúbito 12 – Epilepsia 13 – Artritis 14- Arritmia	Cualitativa nominal	Modificadora /de respuesta/ Predictora/

				15 – Tumores malignos 16 – Tumores benignos 17 - Demencias		
Diagnóstico infeccioso	Diagnóstico de egreso de carácter infeccioso bacteriano	Diagnósticos según CIE10	Clínica, laboratorios y estudios de imagen del paciente	1- Infección de vías urinarias 2 - Infección respiratoria baja (neumonía) 3 - Sepsis 4 – Absceso perianal 5 – Apendicitis aguda 6 - Celulitis 7 - Colecistitis/ Colangitis aguda 8 – Gastroenteritis / Colitis 9 - Otras infecciones de la piel 10 – Pancreatitis aguda 11 – Osteomielitis 12 – Infección por SARS CoV2 13 – Enterocolitis por <i>Clostridium Difficile</i> 14 – Infección de herida quirúrgica 15 – Infección consecutiva a procedimiento 16 – Infección bacteriana de sitio o especificado 17 – Absceso 18 – Endocarditis o miocarditis 19 – Chancro 20 – Sinusitis 21 – Absceso maxilar 22 - Prostatitis	Cualitativa Nominal	De respuesta/Modificadora/
Servicio	Área hospitalaria en la que se encontró hospitalizado el paciente	Área hospitalaria	Servicios de hospitalización	1- Hospitalización 2- UCI	Cualitativa Nominal	Modificadora /de respuesta/exposición
Tiempo de hospitalización	Tiempo que se encuentra hospitalizado, desde el	Días	Días completos hospitalizado	1 - 365	Cuantitativa discreta	Modificadora /de respuesta/exposición

	ingreso hasta el egreso					
Antibióticos utilizados	Antibióticos que se utilizaron para el tratamiento del paciente	Nombre genérico de antibiótico empleado para el tratamiento	Administrado o no administrado	1- Amikacina 2- Ampicilina + Sulbactam 3- Ampicilina 4- Cefazolina 5- Cefuroxima 6- Ceftriaxona 7- Cefotaxima 8- Ceftazidima 9- Levofloxacino 10- Cefepime 11- Ciprofloxacino 12- Clindamicina 13- Eritromicina 14- Gentamicina 15- Imipenem 16- Meropenem 17- Oxacilina 19- Pip/taz 20- Doxiciclina 21- Tmp-smx 22- Vancomicina 23- Nitrofurantoina 24- Fosfomicina 25- Cefepime 26- Cefalexina 27- Amoxiclav 28- Aztreonam 29- Norfloxacino 30- Cloranfenicol 32- Acido nalidixico 33- Metilmicina 34- Penicilina 35- Tigeciclina 36- Ertapenem 37- Tetraciclina 38- Colistina 39- Ofloxacina 40- Azitromicina 41- Amoxicilina 42- Cefpodoxima 43- Metronidazol 44- Linezolid 45- Moxifloxacino 46- Nistatina 47- Ceftazidima/ avibactam 48- Dicloxacilina 49- Imipenem/ cilastatina	Cualitativa Nominal	De respuesta/modificadora

				50 - Claritromicina 51 - Rifaximina		
Tipo de muestra	Muestra de fluidos corporales cultivada	Cultivo	Cultivo	1 - orina 2 - sangre 3 - líquido abdominal 4 - líquido articular 5 - bilis 6 - lavado bronquial 7 - catéter 8 - drenaje 9 - esputo por inducción 10 - esputo 11 - fistula 12 - fluidos 13 - ganglios 14 - herida 15 - herida quirúrgica 16 - hueso 17 - lavado broncoalveolar 18 - líquido pleural 19 - mediastino 20 - médula ósea 21 - nasal 22 - pie diabético 23 - pie 24 - secreción 25 - tejido 26 - traqueal 27 - úlcera	Cualitativa nominal	Confusora/modificadora
Tipo de bacteria	Clasificación por métodos de tinción	Especie bacteriana	Tinción Gram	1 - Gram + 2 - Gram -	Cualitativa nominal	Exposición/Modificadora
Especie	Bacteria determinada en el cultivo	Especie bacteriana	Especie bacteriana	1 - <i>E. coli</i> 2 - <i>S. aureus</i> 3 - <i>K. pneumoniae</i> 4 - <i>P. aeruginosa</i> 5 - <i>E. faecalis</i> 6 - <i>E. cloacae</i> 7 - <i>S. pneumoniae</i> 8 - <i>S. coagulasa</i> (-) 9 - <i>Haemophilus influenzae</i> 10 - <i>A. baumannii</i> 11 - <i>Shigella</i> spp. 12 - <i>Burkholderia cepacia</i> 13 - <i>Proteus mirabilis</i> 15 - <i>Enterococcus faecium</i> 17 - <i>S. epidermidis</i>	Cualitativa nominal	Exposición/Modificadora

				18 - <i>S. agalactiae</i> 19 - <i>Serratia marcescens</i> 20 - <i>Aeromonas hydrophila</i> 21 - <i>Alcaligenes faecalis</i> 22 - <i>Acinetobacter lwoffii</i> 23 - <i>Aeromonas punctata</i> 24 - <i>Moraxella catarrhalis</i> 25 - <i>Bacillus cereus</i> 26, <i>Citrobacter freundii</i> 27 - <i>Corynebacterium minutissimum</i> 28 - <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> 29 - <i>Klebsiella aerogenes</i> 30 - <i>Pantoea agglomerans</i> 31 - <i>Enterobacter asburiae</i> 32 - <i>Enterococcus avium</i> 33 - <i>Enterobacter cancerogenus</i> 34 - <i>Enterococcus durans</i> 35 - <i>Enterococcus faecium</i> 36 - <i>Enterococcus gallinarum</i> 38 - <i>Haemophilus parainfluenzae</i> 39 - <i>Raoultella ornitholytica</i> 40 - <i>Klebsiella oxytoca</i> 41 - <i>Klebsiella ozaenae</i> 42 - <i>Raoultella planticola</i> 46 - <i>Burkholderia cepacia</i> 49 - <i>Proteus vulgaris</i> 50 - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> 51 - <i>Staphylococcus capitis</i>	
--	--	--	--	--	--

				53 - <i>Staphylococcus haemolyticus</i> 54 - <i>Staphylococcus hominis</i> 58 - <i>Streptococcus mutans</i> 60 - <i>Staphylococcus warneri</i>		
Fenotipo de resistencia	Fenotipos de resistencia clínicamente relevantes	BLEE, KPC, AmpC, SARM	Presencia de fenotipos de resistencia	1 - Positivo 2 - Negativo	Cualitativa nominal	Exposición/Modificadora/Predictora
Condición al alta	Circunstancia en la que se le da al paciente el alta hospitalaria	Egreso hospitalario	Circunstancia en la que se le da al paciente el alta hospitalaria	1 – Orden médica 2 - Traslado 3 – Alta voluntaria 4 – Pedido familiar 5 - Fallecido	Cualitativa nominal	Modificadora/Predictora

3.11 Análisis descriptivo de los datos

Para las variables cualitativas se reportó la frecuencia de aparición de: sexo, servicio de hospitalización, días de hospitalización, tipo de muestra tomada, microorganismo aislado, diagnóstico infeccioso, presencia de sepsis, comorbilidades identificadas y condición de egreso. Las mismas fueron comparadas utilizando frecuencias, porcentajes y se expresaron mediante gráficos para lograr su mejor visualización.

Se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) para las variables cuantitativas como edad y días de hospitalización.

En la siguiente tabla se muestra los diagnósticos considerados para agrupar cada una de las categorías:

Diagnóstico	CIE-10	Diagnósticos
Neumonía	J15	Neumonía bacteriana no clasificada en otra parte
	J150	Neumonía debida a <i>Klebsiella pneumoniae</i>
	J152	Neumonía debida a estafilococos
	J158	Otras neumonías bacterianas
	J159	Neumonía bacteriana no especificada
	J18	Neumonía organismo no especificado

	J189	Neumonía no especificada
Infección del tracto urinario	N10	Pielonefritis aguda
	N30	Cistitis
	N390	Infección de vías urinarias de sitio no especificado
	K800	Cálculo de la vesícula biliar con colecistitis aguda
Infección de vía biliar	K810	Colecistitis aguda
	K803	Cálculo de conducto biliar con colangitis
	K804	Cálculo de conducto biliar con colecistitis
	K830	Colangitis
Sepsis	A419	Septicemia no especificada
	A41.9.1	Choque Séptico
	A41	Otras septicemias
Absceso anal	K610	Absceso perianal
	K61	Absceso de las regiones anal y rectal
Apendicitis aguda	K35	Apendicitis aguda
Celulitis	L03	Celulitis
	L032	Celulitis de la cara
	L0312	Celulitis de miembro inferior excepto dedos
	H601	Celulitis del oído externo
Colecistitis/ Colangitis	K810	Colecistitis aguda
	K80	Colelitiasis
	K800	Cálculo de la vesícula biliar con colecistitis aguda
	K804	Cálculo del conducto biliar con colecistitis
Gastroenteritis	A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso
Otras infecciones de la piel y tejido subcutáneo	L08	Otras infecciones locales de la piel y tejido subcutáneo
Pancreatitis aguda	K85	Pancreatitis aguda
Osteomielitis	M86	Osteomielitis
	M869	Osteomielitis no especificada
	M866	Otras osteomielitis crónicas
Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>	A047	Enterocolitis debida a <i>Clostridium difficile</i>

Infección de herida quirúrgica	T8141	Infección de herida quirúrgica
Infección consecutiva a procedimiento	T814	Infección consecutiva a procedimiento no clasificada en otra parte
Infección bacteriana de sitio no especificado	A498	Otras infecciones bacterianas de sitio no especificado
Absceso	L024	Absceso cutáneo forúnculo y carbunco de miembro
Endocarditis/ miocarditis	I330	Endocarditis infecciosa aguda y subaguda
	I38	Endocarditis válvula no especificada
	I409	Miocarditis aguda no especificada
	I408	Otras miocarditis agudas
Chancro	A57	Chancro blando
Sinusitis	J01	Sinusitis aguda
	J104	Pansinusitis aguda
Absceso maxilar	K1021	Absceso de maxilar, maxila
Prostatitis	N410	Prostatitis aguda

Tabla 3: Agrupación sindrómica de diagnósticos reportados.

3.12 Análisis estadístico de los datos

Se realizó el análisis multivariado utilizando pruebas estadísticas acorde a los objetivos establecidos, en la tabla 4 se resumen los objetivos y las pruebas estadísticas utilizadas para cada uno de ellos.

OBJETIVOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO
1. Distinguir factores de riesgo demográficos y clínicos asociados al cultivo de bacterias resistentes.	Tablas cruzadas T de Student Chi cuadrado Correlación de Pearson Riesgo
2. Describir los tipos de muestras y los resultados de los antibiogramas en los que se reportan resistencia bacteriana.	Registro y gráfico de frecuencias
3. Relacionar especies bacterianas con el patrón de resistencia aislado.	Chi cuadrado
4. Identificar los antibióticos a los que se presenta resistencia con mayor frecuencia.	Registro gráfico de frecuencias
5. Determinar los servicios hospitalarios con mayor cantidad de infección por bacterias resistentes.	T de Student Chi cuadrado

Tabla 4: Objetivos del estudio y análisis estadístico propuesto.

El análisis multivariado se realizó con tablas de 2x2 y se utilizó las pruebas estadísticas Chi Cuadrado, Correlación de Pearson y análisis de riesgo.

Se realizó un análisis inferencial entre los patrones de resistencia más prevalentes (BLEE y SARM) con las variables cualitativas antes mencionadas. Se valoró si existe correlación entre estos microorganismos resistentes (BLEE y SARM) y estas mismas variables. También se valoró el riesgo relativo entre BLEE y SARM frente al sexo, al servicio de hospitalización y la condición de egreso fallecido.

3.13 Consideraciones éticas

El presente estudio fue analizado y aprobado por el comité de Bioética del Hospital San Francisco de Quito, en el cual se exige la necesidad de realizar un consentimiento informado debido al carácter del estudio retrospectivo con datos que fueron tomados de la base de datos del hospital sin contar con contacto con el paciente ni sus familiares. Los datos obtenidos fueron procesados, analizados directa y personalmente por los investigadores, ningún tercero tuvo acceso a la información siguiendo así en todo momento los principios de la declaración de Helsinki.

La base de datos fue anonimizada mediante un código alfanumérico, por ejemplo: VOZ001. Los datos fueron almacenados en la nube con un acceso con contraseña, misma que poseen solo los investigadores, quienes fueron los responsables de custodiar la información obtenida. Los datos obtenidos fueron usados únicamente con fines académicos. Estos tendrán una duración de cinco años, posteriormente serán destruidos.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1 Resultados generales

Al analizar la base de datos de cultivos microbiológicos de pacientes fueron hospitalizados en el Hospital Vozandes Quito durante el año 2021, se reportaron 1523 cultivos de microorganismos. De ellos, 270 cultivos fueron excluidos por tratarse de hongos y 12 por ser bacterias anaerobias. Se tomó en cuenta un solo cultivo por paciente para evitar la sobreestimación de los resultados, por lo cual se excluyeron 653 registros. Asimismo, se excluyó datos de 83 pacientes pediátricos y 57 pacientes con muestras sin relevancia clínica. Por último, se excluyeron los pacientes con datos incompletos: con variables clínicas o demográficas faltantes que no pudieron ser identificadas a partir del *script* de SQL (45 pacientes) y microorganismos sin puntos de corte en el documento del CLSI (16 cultivos). La muestra final tuvo 387 pacientes (Fig. 5).

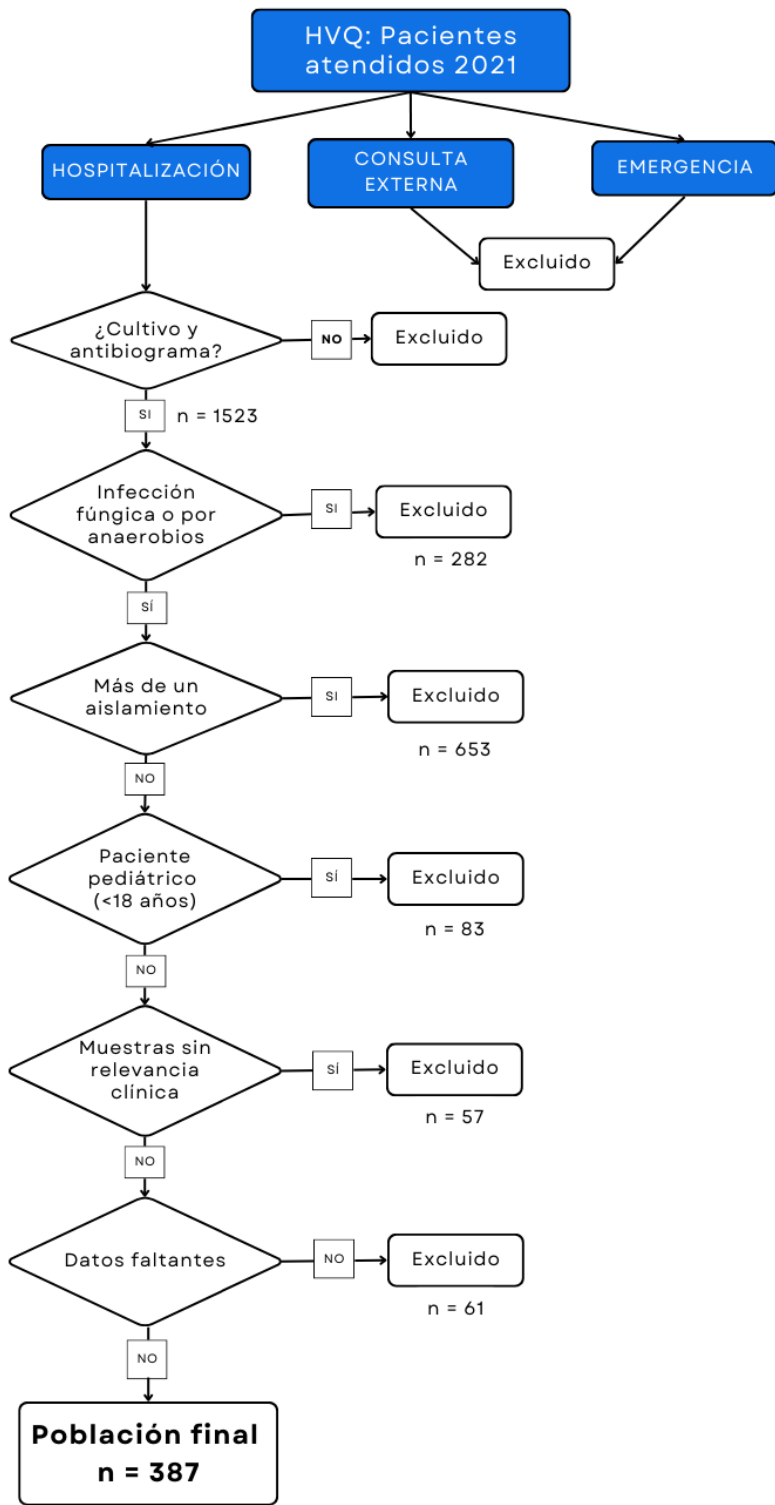


Fig. 5: Diagrama de flujo del proceso de muestreo.

4.2 Resultados específicos

Factores demográficos asociados a infecciones y resistencia bacteriana:

< **Sexo:**

En este estudio se evidenció predominio de infecciones bacterianas en el sexo femenino. Del total de pacientes la frecuencia por sexo fue de 173 hombres (44,7%) y 214 mujeres (55,3%).

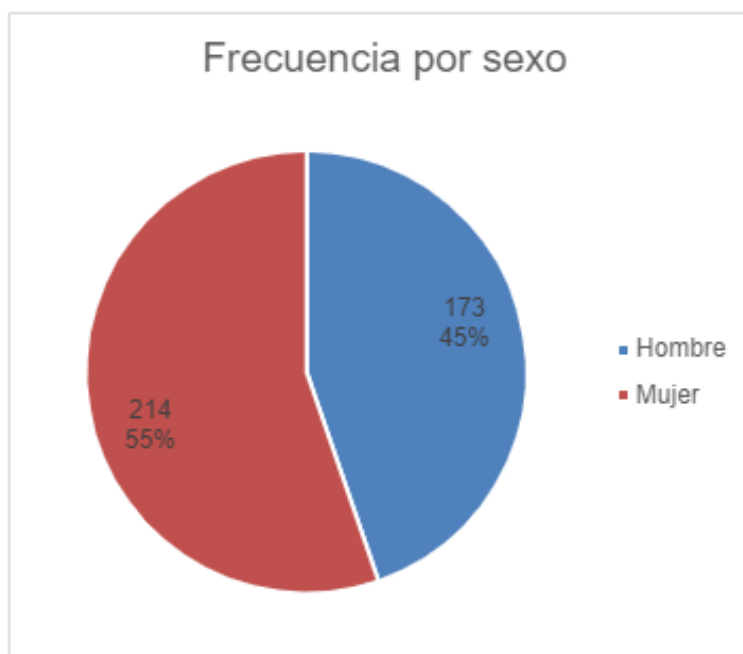


Fig. 6: Frecuencia de infecciones según el sexo del paciente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de casos de BLEE en hombres vs. mujeres. Se observó que las mujeres presentan más infecciones por microorganismos BLEE ($p = 0,004$). Mientras que las infecciones por SARM se presentan independientemente del sexo ($p = 0,796$).

Se identificó una correlación inversa entre la cantidad de casos de BLEE y el sexo masculino. ($r = -0.28$, $p = 0.001$). Por otro lado, no existe correlación entre los casos de infecciones por SARM y sexo. ($r = -0.41$, $p = 0.8$)

◀ **Edad:**

Como fue mencionado previamente, la muestra del presente estudio excluye resultados de pacientes pediátricos. El rango de edades de los pacientes de esta muestra que presentaron una muestra cultivada y reporte de antibiograma es de 18 a 99 años. La media de edad fue de 61,66 años, con una mediana y moda de 65 años.

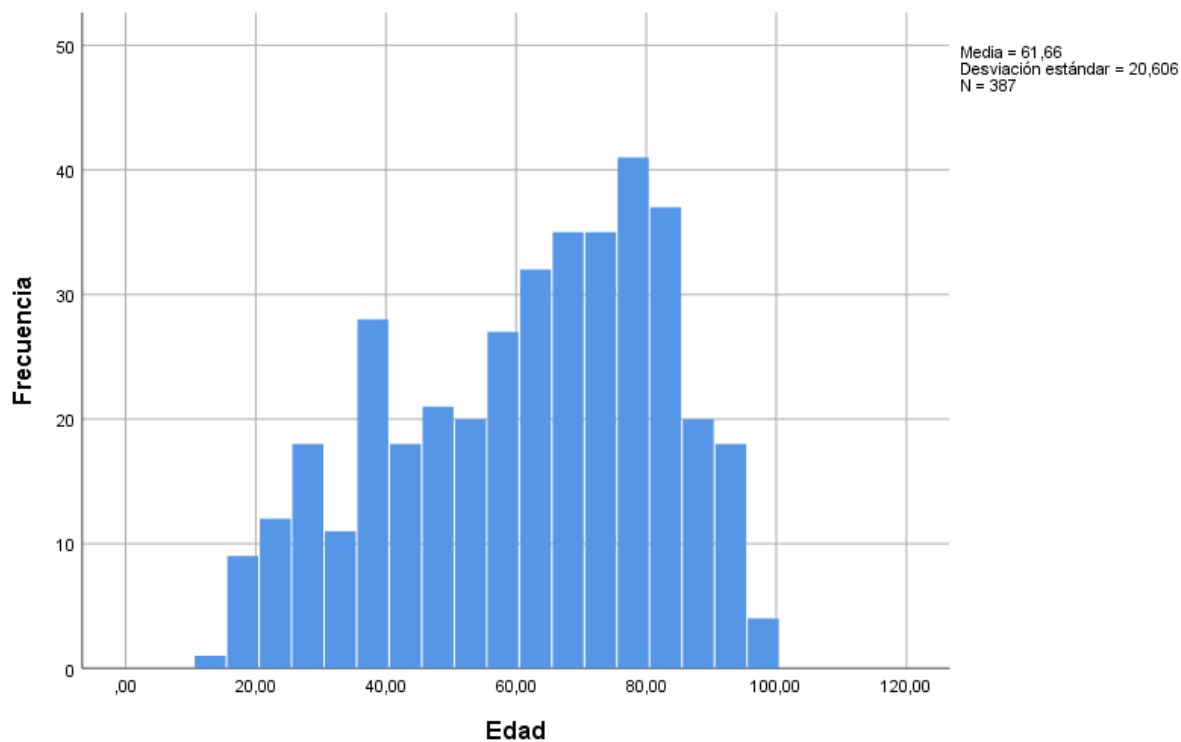


Fig. 7: Frecuencia de edades de pacientes con infección de cualquier tipo verificada por cultivo y antibiograma.

El análisis inferencial mostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de pacientes con infección por microorganismos BLEE ($p = 0,423$). (Fig. 8). Tampoco existe una diferencia significativa para la infección por SARM ($p = 0,275$).

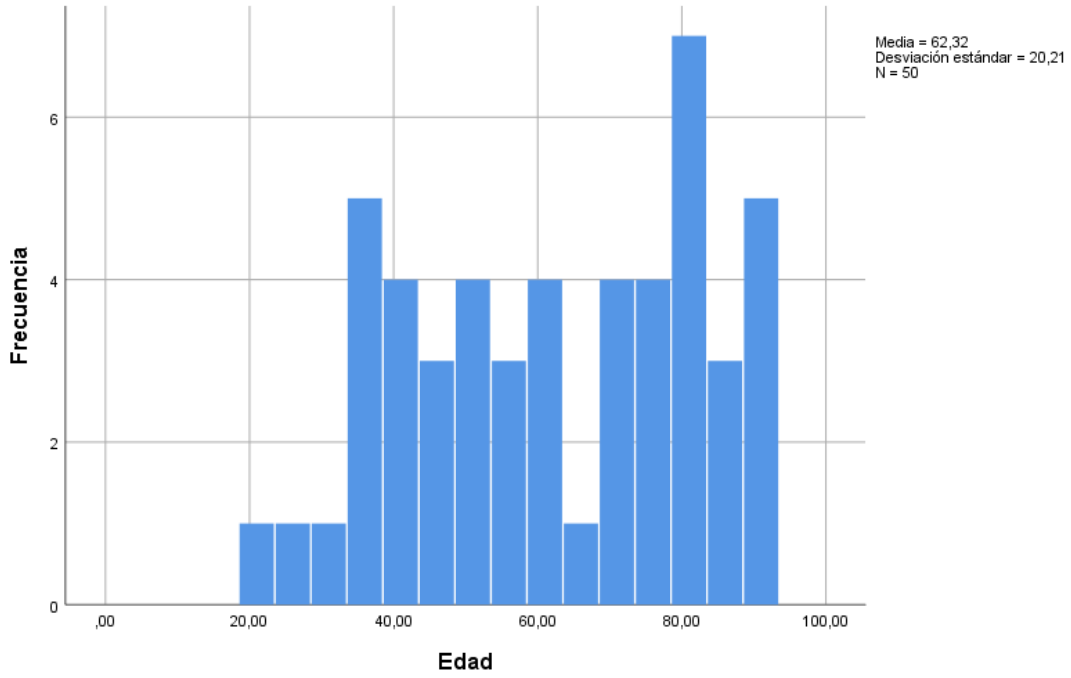


Fig. 8: Histograma de edad vs. Infección por microorganismos BLEE.

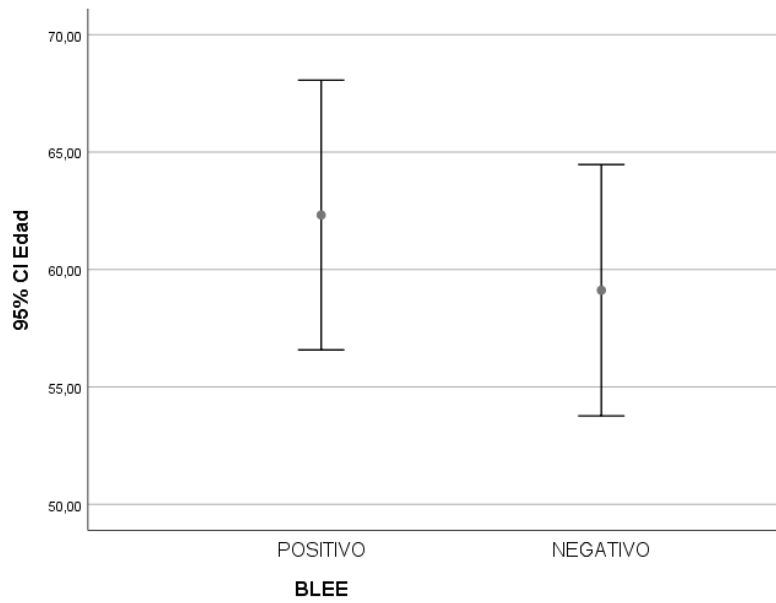


Fig. 9: Análisis de BLEE según la edad.

No existe una correlación significativa entre las infecciones por microorganismos de tipo BLEE y la edad de los pacientes con ($r = 1,2\%$ y $p = 0,82$) al igual que con SARM con una ($r = -2.5\%$ y $p = 0,61$).

Se identificó que los pacientes masculinos de 34 años tienen 0.5 menos riesgo de presentar una infección por *E. coli* BLEE.

Factores clínicos asociados a infecciones y resistencia bacteriana:

◀ Servicio hospitalario

Los servicios hospitalarios analizados fueron hospitalización (lo cual incluye pacientes adultos de todas las especialidades clínicas y quirúrgicas) y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se encontró que el 74,2% estuvieron en piso de hospitalización, mientras que UCI representa un 25,8% (100 pacientes) de todos los cultivos realizados. Debido al formato de entrega de datos no fue posible determinar la especialidad en la cual fue atendido.

La frecuencia de casos reportados de infecciones por microorganismos BLEE y SARM no tuvo diferencia estadísticamente significativas entre los dos servicios ($p = 0,116$) ($p = 0,629$). No se identificó una correlación entre el servicio que ingresa y los casos de infección por *E. coli* BLEE ($r = 0.68$, $p = 0.374$) ni SARM. ($r = -0.76$, $p = 0.639$)

Se encontró que los pacientes hombres que ingresan al HVQ independientemente del servicio que se encuentran tienen un 0,8 menos riesgo de presentar una infección por SARM en comparación con las mujeres. Adicionalmente, los hombres que ingresan a UCI tienen 0,6 veces menor riesgo de infectarse por SARM que una mujer que ingresa a este mismo servicio.

< **Días de hospitalización**

La media de estancia hospitalaria en la muestra fue de 8,44 días, la mediana de 6 días y moda de 4 días. El rango de estancia hospitalaria fue entre 1 y 72 días.

Según el análisis inferencial el tiempo de estancia hospitalaria no tuvo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de aparición de infecciones por microorganismos resistentes de tipo BLEE ($p = 0,103$) ni SARM ($p = 0,940$).

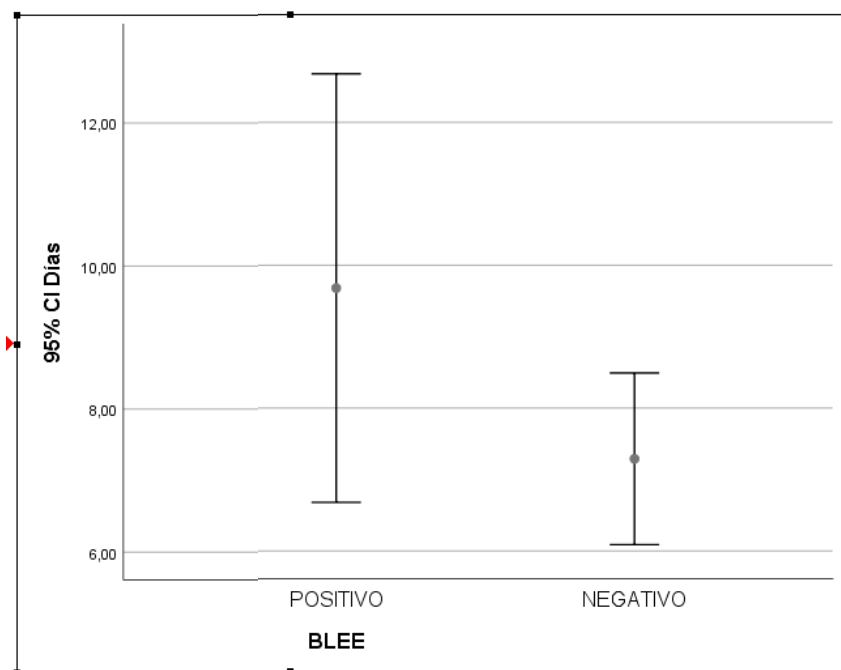


Fig. 10: Análisis de BLEE según los días de estancia hospitalaria.

Adicionalmente no se encontró una correlación significativa entre las infecciones por microorganismos resistentes tipo BLEE y tiempo de estancia hospitalaria ($r = 4.2\%$; $p = 0.41$) ni SARM ($r = 3.9\%$; $p = 0.44$).

Se encontró un factor de protección para las personas que ingresan a hospitalización tienen un 0,714 veces menor riesgo de contraer una infección por SARM en contraste con las personas que ingresan a UCI. Adicionalmente, se encontró que los pacientes hombres que ingresan a UCI poseen un factor protector

0,6 veces menos de adquirir una infección por SARM en comparación con las mujeres.

< **Tipo de muestra:**

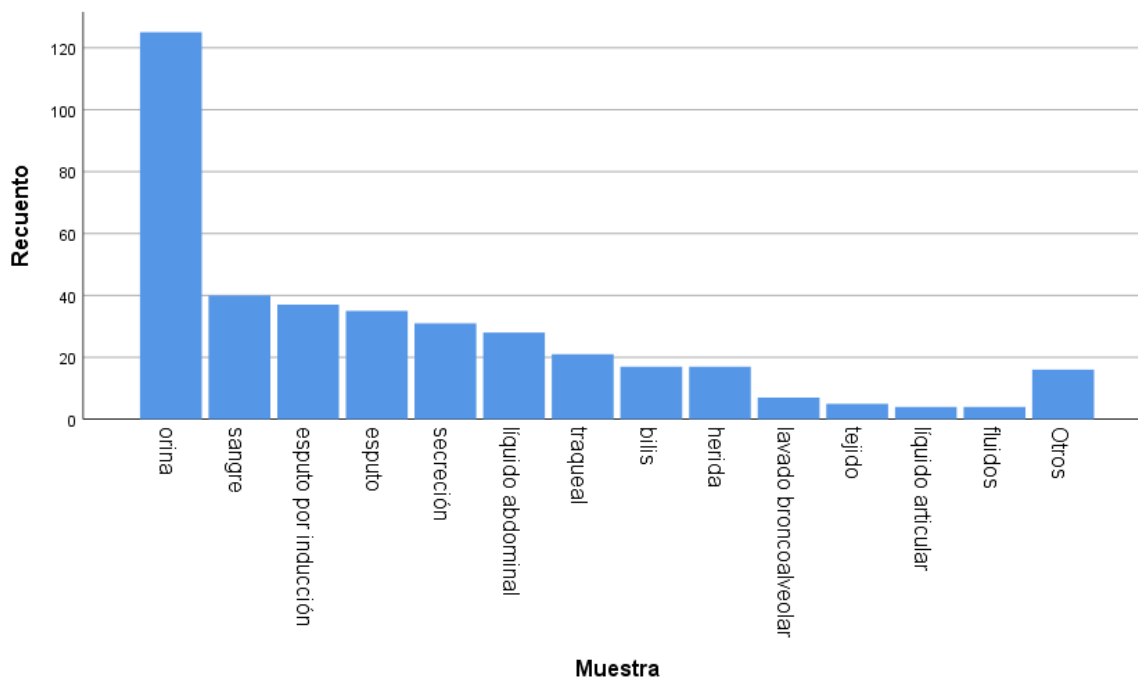


Fig. 11: Frecuencias de cultivos bacterianos según tipo de muestra.

En orden de frecuencia, los tipos de muestras más frecuentes fueron: orina (125 muestras, 32,3%), sangre (40 muestras, 10,3%), esputo por inducción (37 muestras, 9,6%), esputo (35 muestras, 9,0%), secreción (31 muestras, 8,0%), líquido abdominal (28 muestras, 7,2%), traqueal (21 muestras, 5,4%), herida (17 muestras, 4,4%), bilis (17 muestras, 4,4%), lavado broncoalveolar (7 muestras, 1,8%), tejido (5 muestras, 1,3%), líquido (4 muestras, 1%), líquido articular (4 muestras, 1%) y otros con frecuencia <1% en total 4,1%.

Tipos de muestras y diagnóstico infeccioso

Con respecto a los tipos de muestra aislados con mayor prevalencia se encontró que de las 125 muestras de orina 29 (23,2%) fueron en hombres y 96 (76,8%) en mujeres. Se tomaron 40 muestras sanguíneas, de las cuales 21 (52,5%) fueron

realizadas en hombres y 19 (47,5%) en mujeres. Se tomaron 37 muestras de esputo por inducción de las cuales 23 (62,1%) fueron de hombres y 14 (37,8%) en mujeres. Se adquirieron 35 muestras de esputo, 21 (60%) fueron realizadas en hombres y 14 (40%) en mujeres.

De las 125 personas con muestras de orina, 38 pacientes (30,4%) no presentaron un diagnóstico infeccioso, 53 pacientes (43%) presentaron infección de vías urinarias, 10 pacientes (8%) presentaron neumonía, 5 pacientes (4%) presentaron sepsis y 2 pacientes (1,6%) apendicitis. Respecto a los 40 pacientes a los que se les realizaron hemocultivos 13 (32,5%) no presentaron un diagnóstico infeccioso, 10 pacientes (25%) presentaron infección de vías urinarias, 4 pacientes (10%) neumonía, 5 pacientes (12,5%) colangitis, 2 pacientes (5%) sepsis. Se tomaron 37 de esputo por inducción, de las cuales 7 (18,9%) no tuvieron diagnóstico infeccioso, 20 (54,1%) neumonía, 2 (5,4%) sepsis, 4 (10,8%) neumonía por SARS CoV2 y 1 (2,7%) tuvo infección de vías urinarias. Respecto a las muestras de esputo 10 (28,6%) no tuvieron diagnóstico infeccioso, 18 (51,4%) neumonía, 4 (11,4%) neumonía por SARS-CoV-2 y 2 (5,7%) infección de vías urinarias.

En cuanto al cultivo de bacterias resistentes, las muestras de orina fueron las que presentaron mayor cultivo de BLEE, se encontró 27 pacientes (21,6% de las muestras de orina evaluadas) con BLEE positivo en orina; mientras que las muestras de esputo, esputo por inducción y secreción, fueron las que presentaron SARM más frecuentemente con 5 pacientes (14%), 4 pacientes (10,8%) y 4 pacientes (12,9%), respectivamente.

En el análisis inferencial se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de muestra y las infecciones resistentes de tipo BLEE. ($p = < 0,001$), donde las muestras de orina fueron las que presentaron bacterias de tipo BLEE con más frecuencia a diferencia del resto de muestras. Respecto a SARM en el análisis inferencial no se identificó una diferencia significativa con el tipo de muestra ($p = 0,42$).

◀ **Diagnósticos infecciosos:**

Del total de la muestra, 111 pacientes (28,7%) no presentaron diagnóstico infeccioso de egreso con CIE-10 reportado. En orden de frecuencia, los diagnósticos infecciosos más comunes fueron: neumonía (71 pacientes, 18,3%), infección del tracto urinario (67 pacientes, 17,3%), colangitis (29 pacientes, 7,5%), apendicitis (18 pacientes, 4,7%), neumonía por SARS-CoV2 (15 pacientes, 3,9%), celulitis (14 pacientes, 3,6%), gastroenteritis (10 pacientes, 2,6%), absceso anal (9 pacientes, 2,3%), otras infecciones de la piel (6 pacientes, 1,6%), infección de herida quirúrgica (4 pacientes, 1%), pancreatitis (4 pacientes, 1%) y otros con frecuencia <1% que sumaron el 6,5% en total.

De los 111 pacientes que no presentaron un diagnóstico infeccioso de egreso reportado se encontraron las siguientes bacterias: *E. coli* 42 pacientes (37.8%), *S. aureus* 12 pacientes (10.8%), *K. pneumoniae* 9 pacientes (8.1%), *P. aeruginosa* 3 pacientes (2.7%), *E. fecalis* 2 pacientes (1.8%), *E. cloacae* 13 pacientes (11.7%), *S. pneumoniae* 1 paciente (0.9%), *H. influenzae* 1 paciente (0.9%), *A. baumannii* 2 pacientes (1.8%), *S. epidermidis* 3 pacientes (2.7%), *S. agalactiae* 1 paciente (0.9%), *A. hydrophila* 1 paciente (0.9%), *A. lwoffii* 1 paciente (0.9%), *A. punctata* 1 paciente (0.9%), *B. cereus* 1 paciente (0.9%), *K. aerogenes* 1 paciente (0.9%), *P. agglomerans* 1 paciente (0.9%), *E. avium* 1 paciente (0.9%), *R. ornitholytica* 1 paciente (0.9%), *K. oxytoca* 2 pacientes (1.8%), *B. cepacia* 1 paciente (0.9%), *S. saprophyticus* 1 paciente (0.9%), *S. capitis* 3 pacientes (2.7%), *S. hominis* 1 paciente (0.9%), *S. hemolyticus* 3 pacientes (2.7%), *S. warneri* 1 paciente (0.9%) y *S. mutans* 1 paciente (0.9%).

◀ **Comorbilidades:**

Un total de 183 pacientes (47,3%) no tuvieron ninguna comorbilidad reportada, 204 pacientes (52,7%) tuvieron al menos una comorbilidad reportada, mientras que 108 pacientes (27,9%) tuvieron más de una comorbilidad. En orden de frecuencia, las

comorbilidades más comúnmente reportadas fueron: hipertensión arterial (80 pacientes, 20,7%), diabetes mellitus (64 pacientes, 16,5%), hipotiroidismo (59 pacientes, 15,3%), anemia (23 pacientes, 6%), tumores malignos (18 pacientes, 4,6%), arritmia cardíaca (12 pacientes, 3,1%), insuficiencia cardíaca (12 pacientes, 3,1%), obesidad (8 pacientes, 2,1%), artritis (8 pacientes, 2,1%), enfermedad renal crónica (7 pacientes, 1,8%).

En el análisis inferencial no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la frecuencia de infección por *E. coli* BLEE en pacientes con una comorbilidad reportada ($p = 0,494$), ni con dos comorbilidades ($p = 0,335$). Así mismo, con los pacientes con infección por SARM y una comorbilidad no se encontró una diferencia significativa ($p = 0,219$) ni en pacientes con dos comorbilidades ($p = 0,454$).

◀ **Antibióticos usados:**

En orden de frecuencia, los antibióticos más usados como primera línea fueron: Ceftriaxona (90 pacientes, 23,3%), Ampicilina/Sulbactam (62 pacientes, 16,0%), Ciprofloxacino (36 pacientes, 9,3%), Amikacina (29 pacientes, 7,5%), Amoxicilina/Ácido Clavulánico (15 pacientes, 3,9%), Ampicilina (12 pacientes, 3,1%), Piperacilina/Tazobactam (12 pacientes, 3,1%) y otros con frecuencia menor al 3% que en total sumaron 24% (Tabla 5).

Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje de uso (%)	Porcentaje acumulado (%)
Ceftriaxona	90	23,3	23,3
Ampicilina/ Sulbactam	62	16,0	39,3
Ninguno	38	9,8	49,1
Ciprofloxacino	36	9,3	58,4
Amikacina	29	7,5	65,9
Amoxicilina/ Clavulánico	15	3,9	69,8
Ampicilina	12	3,1	72,9
Piperacilina/ Tazobactam	12	3,1	76,0
Ertapenem	11	2,8	78,8
Levofloxacino	9	2,3	81,1

Azitromicina	9	2,3	83,5
Cefuroxima	8	2,1	85,5
Cefpodoxima	8	2,1	87,6
Clindamicina	7	1,8	89,4
Meropenem	7	1,8	91,2
Cefazolina	6	1,6	92,8
Cefepime	4	1,0	93,8
Linezolid	4	1,0	94,8
Doxiciclina	3	0,8	95,6
Nitrofurantoina	3	0,8	96,4
Metronidazol	3	0,8	97,2
Moxifloxacino	2	0,5	97,7
Cefotaxima	1	0,3	97,9
Ceftazidima	1	0,3	98,2
Oxacilina	1	0,3	98,4
Tigeciclina	1	0,3	98,7
Amoxicilina	1	0,3	99,0
Nistatina	1	0,3	99,2
Ceftazidima/ Avibactam	1	0,3	99,5
Dicloxacilina	1	0,3	99,7
Imipenem/Cilastatina	1	0,3	100,0
Total	387	100,0	

Tabla 5: Frecuencia de antibióticos administrados de primera línea

Como segunda línea, los antibióticos más comúnmente utilizados fueron:

Cefuroxima (45 pacientes, 6,4%), Ampicilina/Sulbactam (30 pacientes, 4,3%), Piperacilina/Tazobactam (28 pacientes, 4%), Clindamicina (20 pacientes, 2,9%), Ceftriaxona (19 pacientes, 2,7%), Ertapenem (15 pacientes, 2,1%) y Levofloxacina (14 pacientes, 2%).

En 42 pacientes (10,85%) se usó 5 o más antibióticos durante su estancia hospitalaria, mientras que 38 pacientes (9,81%) no tienen reporte de que se haya usado antibióticos durante su estancia hospitalaria.

El uso de antibióticos no representó un aumento estadísticamente significativo en las infecciones por BLEE ($p = 0.124$).

< **Sepsis**

Cuarenta pacientes (10.3%) presentaron un cuadro séptico reportado, de los cuales dos fallecieron. Veintitrés fueron hombres y diecisiete mujeres. Respecto a la estancia hospitalaria con media de 11,22 días mediana 7 días y moda de 7 días. Dos pacientes presentaron un patrón de resistencia de tipo BLEE (5%) y una bacteria de tipo KPC (2,5%).

Según el análisis inferencial no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las infecciones por patógenos con resistencia de tipo BLEE con respecto al desarrollo de un patrón séptico en los pacientes. ($p = 0,239$). Así mismo, no se encontró una asociación entre las infecciones por SARM y sepsis ($p = 0,89$).

Adicionalmente no se encontró correlación entre las bacterias de tipo BLEE y sepsis ($r = 2,8\%$; $p = 0,5$), al igual que con SARM no existe correlación ($r = 5.2\%$; $p = 0,31$)

< **Letalidad**

La letalidad en pacientes con infección bacteriana fue de 5,9% (23 pacientes). La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 73,7 años. El promedio de estancia hospitalaria en estos pacientes fue de 16,3 días, con una mediana y moda de 17 días. Según el sexo, catorce fueron hombres y nueve mujeres. Dieciocho de estos pacientes no presentaron un diagnóstico infeccioso de egreso establecido. De los cinco restantes, cuatro pacientes presentaron insuficiencia respiratoria aguda, dos tuvieron un diagnóstico confirmado de infección por SARS CoV-2 y un paciente es catalogado con shock séptico, sin especificar el foco primario de infección.

En cuanto a las comorbilidades identificadas se encuentran en dos pacientes hipotiroidismo, EPOC en dos pacientes, diabetes mellitus en dos pacientes, hipertensión arterial en un paciente, obesidad en un paciente y fibrilación auricular en un paciente.

La frecuencia de las bacterias aisladas de muestras en pacientes fallecidos fue la siguiente: *E. coli* (6 pacientes, 26%), *E. cloacae* (6 pacientes, 26%), *A. baumannii* (2 pacientes, 8.6%), *K. pneumoniae* (2 pacientes, 8.6%), *S. aureus* (1 paciente, 2.3%), *S. pneumoniae* (1 paciente, 2.3%), *Aeromonas punctata* (1 paciente, 2.3%), *Klebsiella aerogenes* (1 paciente, 2.3%), *Enterobacter asburiae* (1 paciente, 2.3%), *Raoultella ornitholytica* (1 paciente, 2.3%), *Staphylococcus capitis* (1 paciente, 2.3%), y *Streptococcus mutans* (1 paciente, 2.3%).

Respecto al patrón de resistencia bacteriana, del total de 23 pacientes fallecidos, dos pacientes (8,6%) presentaron *E. coli* BLEE, un paciente (4,3%) *E. coli* con resistencia tipo KPC y un paciente (4,3%) con SARM.

En el análisis inferencial no se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con infección por *E. coli* BLEE en pacientes fallecidos ($p = 0,364$), ni en los pacientes con infección por SARM ($p = 0,3352$).

No se identificó una correlación significativa entre los patógenos resistentes de tipo BLEE y un aumento de letalidad ($r = 7\%$; $p = 0,17$) al igual con SARM no se encontró una correlación ($r = 5.7\%$; $p = 0.26$).

Se identificó que de los pacientes que presentaron una infección por SARM presentan 0.71 veces menos riesgo de fallecer cuando están ingresados en hospitalización en comparación con UCI. Los pacientes que ingresan a UCI con una infección por SARM presentan 1,1 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con SARM que se encuentran ingresados en hospitalización.

Bacterias más frecuentemente asociadas a infecciones y resistencia bacteriana:

1- Bacterias:

El 74,2% de bacterias reportadas fueron gramnegativos y el 25,8% grampositivos. En orden de frecuencia, las bacterias más comúnmente reportadas fueron: *E. coli* (175 muestras, 45,2%), *S. aureus* (40 muestras, 10,3%), *K. pneumoniae* (29 muestras, 7,5%), *E. cloacae* (27 muestras, 7,0%), *S. epidermidis* (20 muestras, 5,2%), *P. aeruginosa* (13 muestras, 3,4%), *E. faecalis* (13 muestras, 3,4%), *S. haemolyticus* (5 muestras, 1.3%), *K. oxytoca* (5 muestras, 1.3%), *K. aerogenes* (5 muestras, 1.3%), *H. parainfluenzae* (4 muestras, 1%), *Serratia marcescens* (4 muestras, 1%) y otros con frecuencia <1% que sumaron en total 12,1%. (Fig. 12)

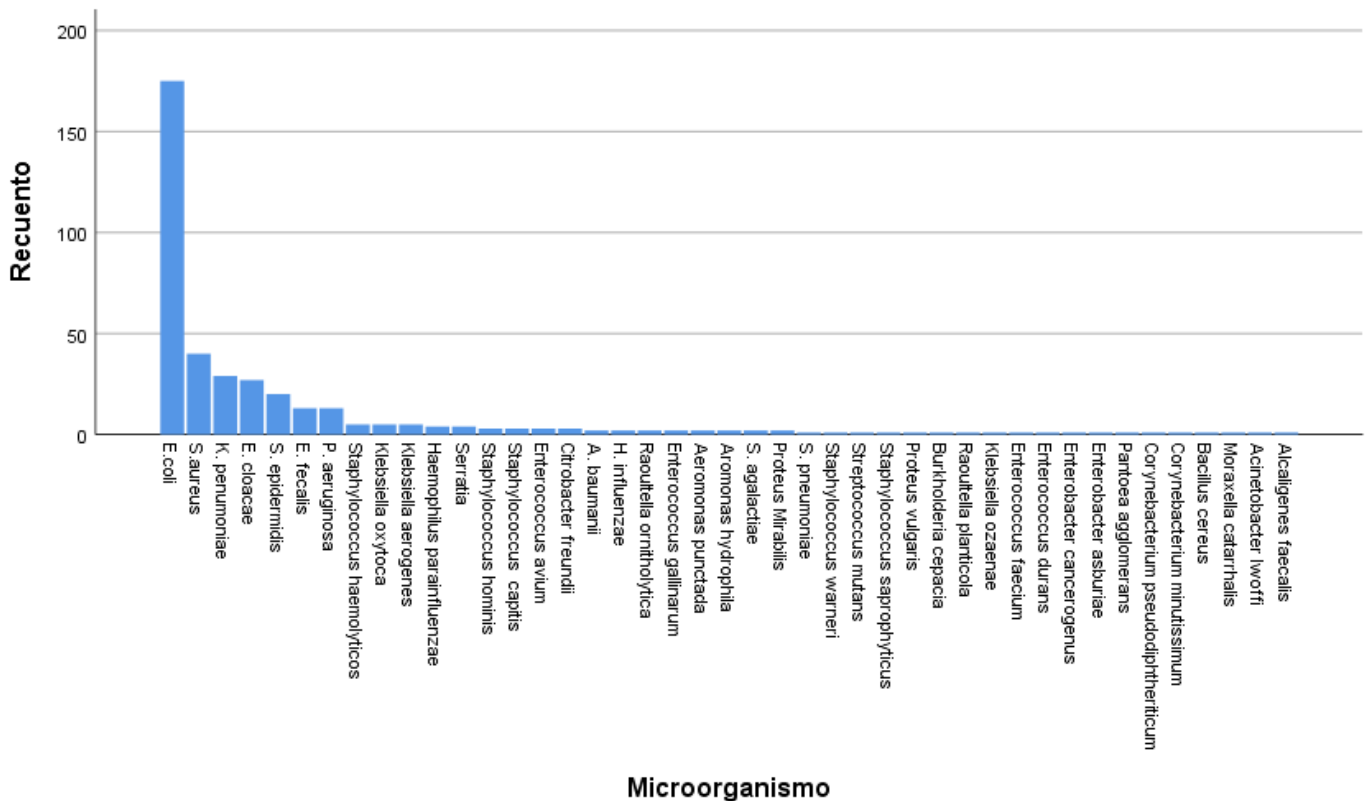


Fig. 12: Frecuencia de aislamientos según especie bacteriana (n = 387)

◀ Perfil de susceptibilidad a antimicrobianos

En la tabla 6 se muestra el porcentaje de resistencia bacteriana según el patógeno y antibiótico. Se tomó como guía la cartilla de resistencia bacteriana realizada en el año 2021 por el Hospital Vozandes, el cual toma en cuenta los patógenos y antibióticos más relevantes a nivel local: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *S. pneumoniae*, estafilococos coagulasa negativos y *H. influenzae*. Los porcentajes se establecieron tomando en cuenta los puntos de corte establecidos para prueba de halo por inhibición (método de Kirby Bauer) o la concentración mínima inhibitoria (CMI). (CLSI, 2022)

MICROORGANISMOS	AMIKACINA	AMOXICILINA/ CLAVULANATO	AMPICILINA	AMPICILINA/ SULBACTAM	CEFZOLINA	CEFEPIMA	CEFTRIAXONA	CEFOTAXIMA	CEFTAZIDIMA	CEFUROXIMA	CIPROFLOXACINO	DOXICICLINA	FOSFOMICINA	IMIPENEM	LEVOFLOXACINO	MEROPENEM	NITROFURANTOINA	OXACILINA	PENICILINA	PIPERACILINA/ TAZOBACTAM	TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL	VANCOMICINA
<i>Escherichia coli</i>	0	21.6	66	27.3	28	0	32	0	4.1	22	45	49	9.3	0	40	0	1.1			5.48	44.9	
<i>Staphylococcus aureus</i>											20				0			60	96		2.86	2.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	18.2	75	27.3	20	0	47	0	24	18	33	70	0	42		42	30			35.3	25	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0		0		6.9				7.7		0			100	33	25				11.1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	0		0								33		0		17		0					0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	75	75	66.7	100	100	4.8	0	0	20	20	0	50	0	0	0	50			4.55	60	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0																					0
<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	0																	0	100			0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0		0				0		0						0						50	

Tabla 6: Cartilla de resistencia bacteriana del HVQ en el año 2021 realizada según los resultados del presente estudio. Resistencias reportadas en porcentaje (%). Realización propia.

Se encontró que: *E. coli* posee resistencia en a 0% amikacina, 0% imipenem, 0% meropenem, 0% cefepime, 1.1% nitrofurantoina, 9.3% fosfomicina, 32% ceftriaxona, 40% levofloxacino, 44,9% trimetoprim/ sulfametoxazol, 45% ciprofloxacino y 49% doxiciclina. *S. aureus* presentó resistencia en un 2.8% a vancomicina, 60% oxacilina y 96% penicilina. *K. pneumoniae* presentó resistencia en 0% cefepime, 0% fosfomicina, 24% ceftazidima, 25% trimetoprim/sulfametoxazol, 30% nitrofurantoina, 33% ciprofloxacino, 42% imipenem, 42% imipenem, 47% ceftriaxona y 70% doxiciclina. *P. aeruginosa* presentó una resistencia de 0% a amikacina y ceftazidima

7,7%, del 25% a meropenem, 33% a levofloxacino y 100% a imipenem. La resistencia de *E. fecalis* fue de 0% nitrofurantoina, 0% fosfomicina, 0% trimetoprim/sulfametoxazol 17% levofloxacino y 33% ciprofloxacina. La resistencia de *E. cloacae* fue de 0% trimetoprim/sulfametoxazol 4,8% ceftriaxona, 20% ciprofloxacina, 50% fosfomicina, 50% nitrofurantoina y 100% cefepime. *Staphylococcus coagulasa* negativo 0% oxacilina, 0% vancomicina y 100% penicilina. Y la resistencia de *Haemophilus influenzae* 0% amikacina, 0% ampicilina, 0% ceftriaxona, 0% cefuroxima y 50% trimetoprim/sulfametoxazol.

Se identificó un caso de *S. aureus* resistente a vancomicina. Este se presentó en un paciente con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 más colecistitis sin comorbilidades registradas, el cual permaneció 5 días hospitalizado.

◀ **Especies bacterianas y patrón de resistencia aislado.**

Cincuenta cultivos presentaron un patrón de resistencia BLEE. Entre las bacterias BLEE reportadas, *E. coli* fue la más frecuente con 40 aislados (80%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* 9 aislados (18%), *Klebsiella ozaenae* 1 aislado (2%). De los 175 cultivos de *E. coli* reportados, el 22.85% fueron *E. coli* BLEE. La prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina fue de 47,5% en nuestra muestra. Se encontraron 21 pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que corresponde al 5,42% de los pacientes.

Existió un solo aislado de tipo KPC que correspondió a una bacteria *E. coli* y uno con hiperproducción de AmpC encontrada en *Proteus vulgaris*. La bacteria *E. coli* con patrón de resistencia tipo KPC fue aislada en un paciente de 51 años sin comorbilidades identificadas con una estancia hospitalaria de 21 días. Recibió terapia con meropenem y posteriormente se rotó de antibiótico a trimetoprim sulfametoxazol. El paciente falleció con un diagnóstico de sepsis sin foco identificado.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

5. 1 Hallazgos principales

En nuestra muestra, las infecciones por bacterias BLEE fueron más frecuentes, se correlacionaron y mostraron mayor riesgo en el sexo femenino, mientras que las SARM se presentaron independientemente del sexo. No se encontró mayor frecuencia de bacterias resistentes ni correlación con el tiempo de estancia hospitalaria. La séptima década de vida (60-70 años) muestra mayor frecuencia de infecciones, sin embargo, la edad no mayor frecuencia ni correlación con la infección por bacterias BLEE ni SARM.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo y anemia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa de la aparición de BLEE ni SARM en personas con una o dos comorbilidades. Los diagnósticos infecciosos más frecuentes fueron: neumonía, infección del tracto urinario y colangitis. Los antibióticos más frecuentemente prescritos como terapia de primera línea fueron: ceftriaxona, ampicilina/sulbactam, ciprofloxacino y amikacina.

La bacteria más frecuentemente aislada fue *E. coli*. El patrón de resistencia más comúnmente encontrado es BLEE, seguido de SARM. Se encontró un solo aislado de KPC y uno de AmpC. Los antibióticos con mayor resistencia general son las penicilinas, mientras que los aminoglucósidos presentan la menor resistencia.

Se identificó que ingresar en hospitalización es un factor protector frente al riesgo de adquirir una infección por SARM respecto a ingresar a UCI. Los pacientes que presentaron una infección por SARM presentan un menor riesgo de fallecer cuando están ingresados en hospitalización en comparación con UCI.

5.2 Interpretación

Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes

Objetivos:

Se logró cumplir satisfactoriamente 4 de los 5 objetivos de la presente investigación:

- 1) Se identificaron variables demográficas y clínicas relevantes en frecuencias de infecciones y resistencias.
- 2) Se logró identificar los tipos de muestras y resultados de antibiogramas que presentan resistencia bacteriana con mayor frecuencia.
- 3) Se identificó bacterias que se asocian con fenotipos de resistencia específicos.
- 4) Se logró reportar los porcentajes de resistencia bacteriana en la muestra.

En cuanto al objetivo 5, se cumplió parcialmente porque no fue posible establecer la especialidad con mayor incidencia de infecciones. Sin embargo, por la distribución física del hospital es posible que esto no sea relevante, como se expresa a continuación.

Análisis y comparación con estudios similares:

Factores de riesgo demográficos y clínicos

< Sexo

En dos estudios realizados en Japón y España, se evidenció que el sexo masculino presenta mayor riesgo de infección por bacterias BLEE. (Nakai et al., 2016) (Briongos-Figuero et al., 2012) Estos resultados difieren de nuestro estudio, en el cual los microorganismos BLEE mostraron mayor frecuencia estadísticamente significativa en el sexo femenino.

< Edad

En una revisión sistemática de 176 estudios realizada en China se identificó que uno de los factores de riesgo sociodemográficos más mencionados para el desarrollo de infecciones por bacterias resistentes fue la edad más avanzada se

asocia a una mayor prevalencia de infecciones resistentes. (Chen et al., 2021b) Sin embargo, en este estudio no se pudo identificar una relación entre edad y las infecciones por BLEE y SARM.

Otros factores que influyen en la predisposición del desarrollo de bacterias resistentes son las enfermedades de base en el 64% de la población estudiada, el tiempo de estancia hospitalaria (65%) y la realización de procedimientos invasivos (66%).

◀ **Tiempo de estancia hospitalaria**

El tiempo de estancia hospitalaria también es un indicador de la condición del paciente lo que lo hace más vulnerable a infectarse. (Chen et al., 2021b) Respecto a los factores que favorecen la infección por bacterias resistentes en nuestro estudio se encontró que no existe relación con el tiempo de estancia hospitalaria y el cultivo de bacterias resistentes BLEE y SARM. Esto podría interpretarse como un éxito en las medidas de prevención de la resistencia bacteriana aplicadas por el PROA hospitalario.

◀ **Comorbilidades**

Las comorbilidades que se tomaron en consideración en el estudio en China fueron: anemia, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y tumores malignos. También toma en cuenta las enfermedades que se encuentra cursando el paciente como, osteomielitis, la neumonía y la tuberculosis. Esta revisión sistemática se encontró que la información clínica del paciente fue reportada como un factor de riesgo por el 67% de los artículos revisados. (Chen et al., 2021a) En contraste con la presente investigación que se tomó en cuenta las siguientes comorbilidades: enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes mellitus, hipertensión, hipotiroidismo, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, tumores benignos y tumores malignos). No se encontró una diferencia

estadísticamente significativa de la frecuencia infecciones de con microorganismo de tipo BLEE y SARM y la presencia de una o dos de estas comorbilidades.

En un estudio realizado en un hospital oncológico en año 2019 en pacientes con bacteremia confirmada se encontró que *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuente (47 %), seguido de *Pseudomonas spp.* (31%) y *Klebsiella pneumoniae* (14,5%). Cabe destacar que estos pacientes son un grupo vulnerable ya que son susceptibles a complicaciones como por ejemplo la neutropenia febril que se asocia con una alta mortalidad y morbilidad. Las infecciones bacterianas son responsables del 30% de los episodios neutropénicos febriles, por lo que diagnóstico y el tratamiento adecuado son esenciales para disminuir las complicaciones. En nuestro estudio se encontró que un total de 18 pacientes (4.6%) presentaron como comorbilidad tumores malignos, de los cuales cuatro presentaron infección por *E. coli* BLEE. (22.2%). (Amanati et al., 2021)

◀ **Pacientes Fallecidos**

En el estudio realizado por Murray en el año 2019, la mortalidad por resistencia bacteriana es más prevalente en los patógenos *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, en orden de prevalencia, juntos causaron más de 250 000 muertes asociadas con resistencia bacteriana. (C. J. Murray et al., 2022) En el presente estudio se encontró que en los casos de fallecidos las bacterias más prevalentes fueron: *E. coli*, *E. cloacae*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*. Lo que va acorde a la tendencia mundial. Sin embargo, en el presente estudio *S. aureus* ni *P. aeruginosa* no se asociaron a mortalidad en gran medida.

El estudio BURDEN demostró una mayor letalidad a los 30 días de SARM versus SASM, sin diferencia en la mortalidad hospitalaria y una mayor estancia hospitalaria. (Kern & Rieg, 2020) En el presente estudio se encontró que, de los pacientes fallecidos, solo un paciente se asoció a una infección por SARM, por lo que no se puede evidenciar una significancia. Se identificó que de los pacientes que presentaron una infección por SARM presentan 0.71 veces menos riesgo de fallecer

cuando están ingresados en hospitalización en comparación con UCI. Y los pacientes que ingresan a UCI con una infección por SARM presentan un 1,1 veces más riesgo de fallecer que los pacientes que se encuentran ingresados en hospitalización.

Adicionalmente, el 5.9% de los pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria con una mortalidad asociada a *E. coli* BLEE en tres ocasiones, haciéndola la bacteria asociada con más mortalidad coincidiendo con la tendencia global. *S. aureus*, presentó una sola muerte con un patrón de resistencia a linezolid. *E. coli* presentó una sola muerte asociada con el patrón de resistencia KPC. Se identificaron dos pacientes con infección por *A. baumannii*, de los cuales los dos fallecieron, un paciente presentó choque séptico de foco no especificado y el otro paciente no presentó un diagnóstico infeccioso identificado.

Tipos de muestras y resultados de los antibiogramas en los que se reportan resistencia bacteriana.

En nuestro estudio encontramos que la bacteria aislada con mayor frecuencia es *E. coli* (45,2%), seguida de *S. aureus* (10,3%) y *K. pneumoniae* (7,5%). Un estudio a nivel global realizado con datos del 2019 mostró que los patógenos más prevalentes son: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, por orden de número de muertes. (C. J. Murray et al., 2022) A nivel nacional, la última gaceta epidemiológica muestra que los organismos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* (75%), seguido de *K. pneumoniae* (21%), *S. aureus* (10%) y *P. aeruginosa* (8%). (MSP, 2018) Además, en una publicación realizada con datos a nivel nacional (Zurita, 2012), se reportaron las 10 bacterias aisladas con mayor frecuencia: 1. *E. coli*, 2. Otros, 3. *S. aureus*, 4. *Klebsiella spp.*, 5. Estafilococos coagulasa negativa, 6. *Pseudomonas aeruginosa*, 7. *Enterococcus faecalis*, 8. *Proteus mirabilis*, 9. *Acinetobacter baumannii*, 10. *Enterobacter cloacae*, 11. *Streptococcus pyogenes*. El presente estudio es consistente con los estudios antes

mencionados. En la tabla 7 se realiza un reporte comparativo de las frecuencias de infecciones reportadas.

Contexto	Nacional		Local	
	MSP (2018)	Zurita (2010)	Zurita (2015)	Presente estudio
<i>E. coli</i>	61%	42%	46%	45,2%
<i>S. aureus</i>	10%	10%	9%	10,3%
<i>K. pneumoniae</i>	21%	7%	N/D	7,5%
<i>E. cloacae</i>	N/D	2%	N/D	7,0%
<i>P. aeruginosa</i>	8%	5%	2%	3,4%
<i>E. faecalis</i>	N/D	3%	4%	3,4%
<i>A. baumannii</i>	N/D	2%	1%	0,5%

Tabla 7: Comparación de frecuencia de aislamiento de microorganismos según estudio realizado a nivel nacional y local. N/D: Datos no reportados.

En la bibliografía se detectó una predominancia de bacterias gramnegativas (63,3%) frente a bacterias grampositivas (36,7 %), donde *E. coli* fue el organismo gramnegativo más frecuente (47 %), seguido de *Pseudomonas* spp. (31%) y *Klebsiella pneumoniae* (14,5%). Se encontró además que los estafilococos coagulasa negativos fueron el patógeno aislado con mayor frecuencia entre las bacterias grampositivas (54,6%), a diferencia de nuestro estudio que fue *Staphylococcus aureus*. Incluso cuando en el presente estudio no se identificó *Acinetobacter*, la bibliografía destaca que es una bacteria prevalente en las infecciones resistentes, junto con *pseudomonas*, *E. coli* y *K. pneumoniae* que en un estudio fueron los productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) más comunes al igual que los resistentes a carbapenémicos. (Amanati et al., 2021)

Patrón de resistencia bacteriana aislado

◀ Betalactamasa de espectro extendido (BLEE)

En un estudio realizado en Tailandia se encontró que la prevalencia de BLEE en infecciones de vías urinarias se presentó en un 27% en los primeros episodios de ITU frente al 46,5 % en los episodios recurrentes y entre los pacientes que presentaron fiebre previo al diagnóstico de ITU se presentó en el 26,6 % frente al 44,8 % de los que no presentaron fiebre. (Vachvanichsanong et al., 2021)

E. coli fue el patógeno con fenotipo BLEE más frecuentemente aislado en nuestra muestra, se encontró principalmente cultivado en las muestras de orina. El patrón BLEE correspondió al 22,85% de del total de *E. coli* identificado, lo que coincide con la tendencia reportada en otros estudios.

En un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital West de China se identificó que, de una muestra de 19 429 pacientes internado en UCI, 9015 (46,4 %) presentaron un frotis rectal positivo para *E. coli* BLEE. De ellos, 42 (0,5%) presentaron bacteriemia por *E. coli* BLEE. La mortalidad fue mayor en los pacientes con bacteriemia en comparación con los controles. La bacteriemia debida a *E coli* BLEE se asoció con una alta exposición a antibióticos, estancia hospitalaria y temperatura corporal máxima. (Liu et al., 2018)

En contraste con nuestro estudio podemos identificar que no se identificó una correlación entre el servicio que ingresa y los casos de infección por *E. coli* BLEE.

◀ *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

En una revisión sistemática de 15 estudios se evidenció que de las infecciones causadas por *S. aureus* en todo el mundo el entre el 13 al 74 % corresponden a SARM. Durante el año 2011 se identificó que el 12,3 % de todas las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Europa fueron causadas por *S. aureus*, pero no se cuantificó que porcentaje corresponde a SARM. En Chipre, Italia,

Portugal y Rumanía, más del 60 % de las infecciones por *S. aureus* relacionadas con la asistencia sanitaria fueron por SARM. (Hassoun et al., 2017)

Al igual que en este estudio que se aisló *S. aureus* en 40 pacientes de los cuales 21 (52,5%) presentaron SARM, lo que va acorde a la tendencia mundial de aumento de las infecciones por este microorganismo. Esto nos debe alarmar para mejorar las medidas de propagación de las infecciones relacionadas con asistencia hospitalaria al igual que al manejo antibiótico para impedir el desarrollo de patógenos resistentes.

◀ **SARM y BLEE**

En un estudio descriptivo en pacientes ingresados en UCI se destacó que el 24,4% de los pacientes estaban colonizados o infectados al ingreso con una bacteria resistente y durante su estancia hospitalaria el 10,6% se colonizaron/infectaron por una bacteria resistente, donde la que se dio primero fue por SARM a los $9,2 \pm 6,4$ días y la más tardía fue por BLEE a los $18,7 \pm 16,4$ días. (Fernández-Verdugo et al., 2017)

Esto se va acorde al presente estudio a diferencia que independientemente del servicio al que los pacientes ingresaron se encontró que en el 12,9% se aisló una bacteria BLEE y en 5,4% un SARM. Sin embargo, no se puede afirmar que fue una infección adquirida durante su hospitalización.

También se encontró que existe un mayor riesgo de presentar una infección por SARM al estar ingresado en UCI en comparación con hospitalización. Sin embargo, esto puede indicar que esta infección puede darse por una mala condición de base del paciente, que lo hace más vulnerable a infectarse de patógenos resistentes o a infecciones asociadas a la atención en salud por una probable mayor estancia hospitalaria.

- **KPC**

La resistencia a carbapenémicos es una amenaza de creciente prevalencia, en un estudio publicado en el año 2022 se identificó a 291 bacilos Gram negativos de los cuales 14 aislamientos presentaron resistencia a meropenem donde 12 (85,8%) producían la enzima KPC. La mayor frecuencia de bacilos gramnegativos productores de KPC se relacionó con *Klebsiella pneumoniae*, principalmente aislado de muestras de orina. (Kharazmkia et al., 2022)

En contraste de nuestro estudio que el único caso de producción de KPC se identificó en una bacteria *E. coli*. En el cual la resistencia a imipenem y meropenem solo se presenta en este caso aislado. Sin embargo, es importante destacar que el paciente falleció posterior a una hospitalización de 21 días a causa de shock séptico sin presentar comorbilidades y sin ser un adulto mayor, lo que nos indica virulencia de este patógeno y la limitación de la terapéutica ya que inicialmente como tratamiento empírico se le administró meropenem y posteriormente se rotó a trimetoprima-sulfametoxazol, sin presentar un resultado favorable.

- ◁ **Productora de GES**

Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenem (CR-PA) es un importante patógeno asociado a la atención médica en todo el mundo. En Estados Unidos, 10 a 30% de las cepas de *P. aeruginosa* son resistentes a los carbapenémicos, la resistencia a carbapenémicos se puede dar por la producción de carbapenemasas como GES. Cabe destacar que varios de los métodos fenotípicos para detectar carbapenemasas como la prueba de Hodge modificada, presentan una sensibilidad y especificidad deficientes, lo que afecta al registro epidemiológico, lo que sugiere que la prevalencia de *P. aeruginosa* es incluso mayor del reportado. (Tenover et al., 2022) En comparación, en este estudio se encontró solo una *P. aeruginosa* productora de GES que corresponde al 7,69% del total de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*.

◀ **Hiperproductora de AmpC**

En un estudio realizado en Italia se encontró una prevalencia general de pAmpC entre *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* del 1,2%, y la prevalencia de *E. coli* del 0,6%. Los pAmpC generalmente se expresan de manera constitutiva, y suelen ser adquiridos en la comunidad, estos pueden presentar fenotipos multirresistentes a causa de la coexpresión de varios determinantes de resistencia adquiridos por plásmidos a los no betalactámicos, como: quinolonas, cotrimoxazol y aminoglucósidos, es por esto que deben considerarse de relevancia clínica significativa. Las especies bacterianas que principalmente han adquirido pAmpC son *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *P. mirabilis*. (Meini et al., 2019)

Este tipo de bacterias son de importancia clínica ya que poseen multirresistencia a los antibióticos, por ejemplo, a las penicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas de espectro reducido (cefazolina y cefuroxima), oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona), cefamicinas (cefotetan) y aztreonam. Con respecto a las cefalosporinas de cuarta generación suelen tener una capacidad de hidrólisis baja y con los carbapenémicos una capacidad muy baja. (Meini et al., 2019) En contraste con nuestro estudio, solo se encontró un patógeno con resistencia tipo AmpC, de especie *Proteus vulgaris*, que corresponde a un porcentaje del 0.3% de todos los patógenos aislados. Este es un patógeno poco prevalente del cual existe poca evidencia relevante.

Es importante destacar que *K. pneumoniae* es el patógeno que principalmente se relaciona con Infecciones asociadas a la atención en salud en los hospitales a nivel nacional. Lo que destaca del presente estudio ya que solo se encontró un en un 7,5% de los pacientes. Sin embargo, es de suma importancia mantener una vigilancia cercana a este tipo de resistencias, ya que incluso tienen la capacidad de generar resistencia a carbapenémicos y de transferir este perfil a otras bacterias como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella*, *Enterobacter* y otros patógenos Gram negativos. (MSP, 2018)

Perfil de susceptibilidad a antimicrobianos

< Contexto nacional:

En el último reporte publicado por el INSPI en 2021, se observó las siguientes tasas de resistencia a antimicrobianos. (INSPI, 2021)

MICROORGANISMOS	AMIKACINA	AMOXICILINA/ CLAVULANATO	AMPICILINA	AMPICILINA/ SULBACTAM	CEFAZOLINA	CEFEPIMA	CEFTRIAXONA	CEFOTAXIMA	CEFTAZIDIMA	CEFUROXIMA	CIPROFLOXACINO	FOSFOMICINA	GENTAMICINA	IMIPENEM	LEVOFLOXACINO	MEROPENEM	NITROFURANTOÍNA	OXACILINA	PENICILINA	PIPERACILINA/ TAZOBACTAM	TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL	VANCOMICINA
<i>Escherichia coli</i>	0.5	15.6	69			24	41	44			40	6.7	16	1.3		1.4	4.1			5.14	53.9	
<i>Staphylococcus aureus</i>											7.8		5.5					35			31.9	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	43.3		62.2	65	64	64	57	64		43	13	37	37		37	40			44.2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.1					16			13		22		6.9	30		26				13.8		
<i>Enterococcus faecalis</i>			0.1										14									2
<i>Enterobacter cloacae</i>	4.9					24	41	44	36		12	12	17	11		10				24.3	27.9	
<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>											52		17					75			56.5	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38			44.8		59			56		67		59	71		70				73.3	70.4	

Fig. 13: Cartilla Nacional de Resistencia Antimicrobiana. Resistencias reportadas en porcentaje (%). Cifras de decimales aproximadas al inmediato superior. Realización propia a partir de datos reportados por el INSPI. (INSPI, 2021)

Se tomaron en cuenta los datos de resistencia de aislados hospitalarios reportados en el documento mencionado. Son especialmente notorios los altos índices de resistencia a cefalosporinas de *Klebsiella pneumoniae*, lo cual difiere con el presente estudio. Además, se reporta las resistencias de *Acinetobacter baumannii*, mientras que en el HVQ se encontraron únicamente dos aislados, lo que dificulta el análisis de este microorganismo.

< Contexto local:

El Hospital Vozandes Quito cuenta con una publicación que resume los hallazgos encontrados entre 2000 y 2015. (Zurita, 2015) A pesar de que el presente estudio toma en cuenta únicamente a pacientes adultos, es pertinente realizar un análisis

comparativo con los resultados del estudio mencionado. A continuación, se realiza un análisis comparativo de las resistencias de las bacterias más prevalentes:

Escherichia coli: en la tabla 8 se resumen los porcentajes de resistencia a ceftriaxona y ciprofloxacino en 4 mediciones entre 1999 y 2021.

	1999	2009	2014	2021 (Estudio)
Ceftriaxona	2,1%	10,2%	25,3%	32%
Ciprofloxacino	18,1%	39,4%	48,2%	45%

Tabla 8: Tasas de resistencia bacteriana de *E. coli* reportadas en el HVQ en las últimas dos décadas. (Datos 1999-2014 tomados de: (Zurita, 2015))

Se puede observar que la tasa de resistencia a ceftriaxona ha ido en aumento, mientras que la resistencia a ciprofloxacino fue en aumento hasta 2014 y parece haberse estabilizado durante los últimos años.

Staphylococcus aureus: en la tabla 9 se resumen los porcentajes de resistencia a oxacilina, TMP-SMX, ciprofloxacino y vancomicina en 4 mediciones entre 1999 y 2021.

	1999	2009	2014	2021 (Estudio)
Oxacilina	8%	18%	21%	60%
TMP-SMX	5%	7%	2%	2,86%
Ciprofloxacino	5%	6%	8%	20%
Vancomicina	0%	0%	0%	2,8%

Tabla 9: Tasas de resistencia bacteriana de *S. aureus* reportadas en el HVQ en las últimas dos décadas. (Datos 1999-2014 tomados de: (Zurita, 2015))

Se observa que la prevalencia de SARM ha sufrido un aumento considerable durante los últimos años, por lo cual se deberá realizar una estrecha vigilancia de este. La tasa de resistencia a TMP-SMX se ha mantenido estable, mientras que la

resistencia a ciprofloxacino ha aumentado hasta 20%. Por último, llama la atención la presencia de un caso de *S. aureus* resistente a Vancomicina, del cual no existían reportes en el país hasta la publicación del estudio antes mencionado.

Servicios hospitalarios con mayor frecuencia de infección

El espacio físico en el que se encuentra hospitalizado un paciente puede ser un factor de riesgo de exposición a microorganismos resistentes. (Chen et al., 2021a) Los fómites y las superficies contaminadas son un factor de riesgo para contraer infecciones durante la estancia hospitalaria. La desinfección química de las superficies, el tratamiento del aire, las medidas educativas a los colaboradores, la desinfección con rayos UV o una combinación de estos puede disminuir la tasa de colonización o infección asociada a los cuidados de salud. (Peters et al., 2022) Mediante una revisión sistemática con metaanálisis se estimó que las intervenciones efectivas pueden prevenir las infecciones asociadas a atención sanitaria en 35-55%. (Schreiber et al., 2018) Por esta razón, resulta relevante identificar áreas de hospitalización o habitaciones específicas en las cuales los pacientes contraigan infecciones porque estén inadecuadamente higienizadas.

En el presente estudio no se evaluó el servicio de especialidad en la cual el paciente fue atendido, solo se pudo distinguir entre UCI y piso de Hospitalización. El Hospital Vozandes Quito no cuenta con alas distribuidas por servicio, es decir que tanto las especialidades clínicas como quirúrgicas comparten las mismas camas de hospitalización. Por esta razón se considera que puede no ser tan relevante realizar el mismo análisis que sería pertinente en otras casas de salud de mayores dimensiones. En futuras investigaciones se podría tomar en cuenta la cama específica del paciente para identificar focos de transmisión por aseo inadecuado o insuficiente.

◁ **Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS):**

La realización de procedimientos invasivos tiene un papel fundamental en el desarrollo de IAAS. Se ha reportado que las principales fuentes de infecciones asociadas a cuidados de la salud son: 1) infecciones asociadas al uso de catéter urinario, 2) infecciones asociadas al uso de ventilación invasiva y 3) infecciones asociadas al uso de catéter endovasculares. Estos datos son de especial relevancia en las Unidades de Cuidados Intensivos, en las cuales se puede observar aumento de la tasa de infecciones de vías urinarias, neumonía asociada ventilación y bacteriemia. (Rosenthal et al., 2020)

Existen estudios a nivel regional (Rosenthal et al., 2021) y nacional (Salgado Yopez et al., 2017) que han evaluado la relevancia de las infecciones asociadas a la atención de salud causadas por el uso de dispositivos invasivos. En el presente estudio no fue factible extraer datos de estos procedimientos invasivos ni su duración a partir del sistema de historia clínica electrónica, lo cual constituye una limitación y un punto de mejora para futuras investigaciones.

5.3 Generabilidad

El Hospital Vozandes Quito es un hospital privado de la capital de Ecuador. Este hospital cuenta con un comité de infecciones que toma acciones para reducir la resistencia a antibióticos, que incluyen, pero no se limitan a:

- ◁ Acciones de prevención: control de lavado de manos, supervisión de colocación de catéteres urinarios, higiene ambiental de las superficies en habitaciones y áreas comunes.
- ◁ Medidas educativas: talleres de colocación de dispositivos invasivos como sonda vesical, catéter periférico, concientización sobre el lavado de manos.
- ◁ PROA: estadísticas del uso de antibióticos, vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes.

Es importante destacar que el Hospital Vozandes Quito cuenta con un comité de infecciones que emplea un programa de optimización de antimicrobianos (PROA)

con el fin de reducir la incidencia de la resistencia bacteriana dentro del hospital. Probablemente por esta razón presenta un bajo índice de resistencia reportada. A nivel institucional el comité de infecciones se organiza en los niveles básico, intermedio y avanzado:

- ◁ En el nivel básico se nombra a un equipo de antibióticos conformado por especialistas en: microbiología, enfermedades infecciosas y farmacia hospitalaria, este equipo es el encargado del diseño del PROA del HVQ y la difusión de este dentro de todos los profesionales que trabajan dentro del mismo. Para esto es necesario que exista disponibilidad de datos, lo que se garantiza mediante el sistema WHONET.
- ◁ En el nivel intermedio se realizan informes respecto a la resistencia bacteriana actual del hospital y se plantean objetivos para actuar y prevenirlo. Adicionalmente en farmacia poseen un sistema de prescripción electrónica asistida en el que alerta en caso de alergias reportadas, riesgo de interacciones farmacológicas y duración de los tratamientos.
- ◁ En el nivel avanzado se encargan de realizar una acreditación en la calidad del PROA. En el área de microbiología se cuenta con los medios para realizar informes periódicos acerca de la resistencia bacteriana, en los que constan los mecanismos específicos de resistencia y clonalidad. En farmacia, se posee sistema de prescripción asistida que permite ajustar la dosis para el peso, función renal y hepática del paciente. (Villegas et al., 2016)

Lo antes mencionado hace que los resultados de la presente investigación puedan ser extrapolados únicamente a pacientes del mismo hospital, puesto que cuentan con las mismas características demográficas, socioeconómicas y clínicas que los pacientes analizados en este estudio.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

6.1 Conclusiones

Se identificó una mayor frecuencia de infecciones por microorganismos BLEE en el sexo femenino, que además tiene correlación y aumento del riesgo de infección por BLEE. Los hombres que ingresan al hospital independientemente del servicio presentaron 0,8 veces menos riesgo de presentar una infección por SARM en comparación con las mujeres. Adicionalmente, los hombres que ingresan a UCI tienen 0,6 veces menor riesgo de infectarse por SARM que una mujer que ingresa a este mismo servicio.

Se observó un aumento de casos de infecciones a partir de la sexta década de vida, sin embargo, este aumento en frecuencia no fue estadísticamente significativo y no existe correlación entre la edad e infecciones por BLEE ni SARM. Los pacientes masculinos de 34 años de edad presentaron un factor protector para el desarrollo de infecciones por *E. coli* BLEE durante su hospitalización.

Las comorbilidades no presentaron significancia estadística para el desarrollo de infecciones por bacterias resistentes. Comparando servicios hospitalarios, la mayoría de las infecciones reportadas se dieron en pacientes de piso de hospitalización, pero no se observó diferencia significativa en la frecuencia de aparición de BLEE ni SARM según servicio. La media de estancia hospitalaria fue de 8,44 días, con mediana de 6 días y moda de 4 días. La estancia hospitalaria no tuvo relación significativa con infecciones por microorganismos BLEE ni SARM.

Los tipos de muestras más frecuentes fueron: orina, sangre y esputo por inducción, en los que las bacterias aisladas con mayor prevalencia fueron: *E. coli*, seguido de *S. aureus* y *K. pneumoniae*.

Se identificó un caso de *S. aureus* resistente a vancomicina. También se reportaron dos casos de infección por *A. baumannii*, con fallecimiento de ambos pacientes. También es importante destacar que el único paciente que presentó una infección por *P. vulgaris* con resistencia tipo KPC falleció debido a shock séptico sin foco identificado.

El sexo femenino presentó mayor cantidad de casos de infección por BLEE con una diferencia estadísticamente significativa. Además, el sexo femenino se correlaciona y representa un factor de riesgo para infección por microorganismos BLEE. Los microorganismos BLEE se reportan con más frecuencia en muestras de orina con una diferencia estadísticamente significativa. Los patógenos que presentan fenotipo BLEE son *E. coli* y *Klebsiella* spp. Se identificó que el 22,8% de las bacterias *E. coli* aisladas fueron de tipo BLEE. La proporción de SARM respecto a aislamientos de *S. aureus* fue de 60%.

El presente estudio no logró identificar factores de riesgo demográficos ni clínicos asociados a SARM.

Los antibióticos con mayor resistencia general son las penicilinas, mientras que los aminoglucósidos presentan la menor resistencia. Los antibióticos más frecuentemente utilizados como primera línea son ceftriaxona, ampicilina/sulbactam, ciprofloxacina y amikacina. Los antibióticos más utilizados como segunda línea son: cefuroxima, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y clindamicina.

No se logró desglosar la frecuencia de contagio por especialidad, sin embargo, esto no posa una dificultad debido a la distribución del hospital, en el cual no existen alas exclusivas para cada servicio, sino que se asignan habitaciones en hospitalización independientemente del servicio a cargo. Se pudo hacer una distinción entre hospitalización y unidad de cuidados intensivos; donde se puede concluir que los pacientes ingresados a hospitalización poseen un menor riesgo de fallecer en

comparación que cuando se encuentran en UCI. Los pacientes que presentan infección por SARM presentan más riesgo de fallecer cuando se encuentran en UCI en comparación con hospitalización, esto puede deberse al hecho de que los pacientes ingresados a este servicio poseen una condición crítica lo que los hace más propensos a infectarse por esta clase de bacterias y a tener un desenlace fatal.

6.2 Limitaciones

El método de muestreo utilizado fue por conveniencia, tomando en cuenta la factibilidad de la realización del estudio. Es decir que, al ser un muestreo no probabilístico, el valor estadístico de los datos aquí presentados deberá ser corroborados por estudios con muestras probabilísticas.

Al ser un estudio retrospectivo, la técnica de recolección de datos no fue controlada por los investigadores. Esto tiene repercusión especialmente en las variables clínicas como diagnósticos, comorbilidades y uso de antibióticos; en las cuales existieron datos sin registrar. Además, en el registro de datos microbiológicos no constaba el servicio en específico a cargo de los pacientes, solo se pudo distinguir entre hospitalización y unidad de cuidados intensivos.

Por otro lado, debido a la estructuración del sistema de historia clínica, no es factible identificar cuales procedimientos invasivos se realizó a los pacientes ni la duración de los mismos. El reporte de estos procedimientos (colocación de catéter urinario, catéteres endovasculares y ventilación mecánica) es crucial para la identificación de infecciones asociadas a la atención en salud, por lo cual la ausencia de estos datos presenta una importante limitación del presente estudio y un punto de mejora para estudios futuros.

Por último, se tiene que mencionar que el Hospital Vozandes Quito es un hospital privado, ubicado en una de las ciudades más grandes del Ecuador. La muestra no es representativa de la totalidad de la población ecuatoriana ni quiteña, por lo cual

los datos aquí presentados deben ser interpretados tomando en cuenta los factores antes mencionados y podrán ser extrapolados únicamente a nivel local.

6.3 Implicaciones de salud pública

Como se ha mencionado extensamente en este estudio, la resistencia a antimicrobianos presenta una amenaza a nivel local, nacional y global que puede incrementar en los próximos años y que amerita acciones urgentes.

El presente estudio se puede demostrar indicios de la utilidad de medidas de vigilancia epidemiológica, asepsia y antisepsia y los programas de optimización del uso de antimicrobianos. Todas estas medidas pueden tener un impacto positivo en el perfil de susceptibilidad a antimicrobianos de una casa de salud. El presente logra destacar la importancia de adoptar estas medidas para detener la progresión de la resistencia bacteriana.

REFERENCIAS

- Ahmad, M., & Khan, A. U. (2019). Global economic impact of antibiotic resistance: A review. En *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (Vol. 19, pp. 313–316). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.024>
- Amanati, A., Sajedianfard, S., Khajeh, S., Ghasempour, S., Mehrangiz, S., Nematollahi, S., & Shahhosein, Z. (2021). Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 636. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06243-z>
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. En *Infection and Drug Resistance* (Vol. 11, pp. 1645–1658). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). *Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. <https://www-clinicalkey-es.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/#!/browse/book/3-s2.0-C2019004558X>
- Bonomo, R. A., Burd, E. M., Conly, J., Limbago, B. M., Poirel, L., Segre, J. A., & Westblade, L. F. (2018). Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases*, 66(8), 1290–1297. <https://doi.org/10.1093/cid/cix893>
- Briongos-Figuero, L. S., Gómez-Traveso, T., Bachiller-Luque, P., Domínguez-Gil González, M., Gómez-Nieto, A., Palacios-Martín, T., González-Sagrado, M., Dueñas-Laita, A., & Pérez-Castrillón, J. L. (2012). Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *International journal of clinical practice*, 66(9), 891–896. <https://doi.org/10.1111/J.1742-1241.2012.02991.X>
- BVS. (2022). *Portal Regional de la BVS*. <https://bvshalud.org/es/>
- Castro, B. (2021). *Perfil biomolecular de aislamientos SARM con resistencia heterogénea a vancomicina (hVISA) de circulación en Latinoamérica*. <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/7405>
- Chávez-Jacobo, V. M. (2020). La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 23. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202>
- Chen, Q., Li, D., Beiersmann, C., Neuhann, F., Moazen, B., Lu, G., & Müller, O. (2021a). Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review. *Epidemiology & Infection*, 149, e141. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001254>

- Chen, Q., Li, D., Beiersmann, C., Neuhann, F., Moazen, B., Lu, G., & Müller, O. (2021b). Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review. *Epidemiology and Infection*, *149*, e141. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001254>
- Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. En *Journal of Molecular Evolution* (Vol. 88, Número 1, pp. 26–40). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
- CLSI. (2022). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition*. Clinical and Laboratory Standards Institute. <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>
- Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and Drug Resistance, Volume 12*, 3903–3910. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>
- Elsevier. (2022a). *Clinical Key*. <https://www.clinicalkey.es/#/>
- Elsevier. (2022b). *Scopus*. <https://www.scopus.com/home.uri>
- Fernández-Verdugo, A., Fernández, J., Escudero, D., Cofiño, L., Forcelledo, L., Telenti, M., García-Prieto, E., Rodríguez-García, R., Álvarez-García, L., Pérez-García, A., Carlos Rodríguez-Lucas, C., & Vazquez, F. (2017). Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente. *Rev. esp. quimioter*, 201–206. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/3/fernandez05apr2017.pdf>
- GARDP. (s/f). *Antibiotic resistance response*. <https://gardp.org/what-we-do/antibiotic-resistance/>
- Garrido, D., Garrido, S., Gutiérrez, M., Calvopiña, L., Harrison, A. S., Fuseau, M., & Salazar Irigoyen, R. (2017). Clinical characterization and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* in pediatric patients with urinary tract infection at a third level hospital of Quito, Ecuador. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *74*(4), 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.bmhix.2017.02.004>
- González Mendoza, J., Maguiña Vargas, C., & Gonzáles Ponce, F. de M. (2019). La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *ACTA MEDICA PERUANA*, *36*(2), 145–151. <https://doi.org/10.35663/amp.2019.362.816>
- Google. (2022). *Google Scholar*. <https://scholar.google.com/>
- Hassoun, A., Linden, P. K., & Friedman, B. (2017). Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical Care*, *21*(1), 211. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3>
- Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S. D., & Zinkernagel, A. S. (2020). Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO reports*, *21*(12). <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. En *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- INSPI. (2021). *Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana 2021*. <http://www.investigacion.salud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2022/08/PERFILES-SUSCEPTIBILIDAD-2021.pdf>

- INSPI. (2022). *RAM - Centro de Resistencia Antimicrobiano*.
<http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/>
- Kern, W. V., & Rieg, S. (2020). Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(2), 151–157.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.031>
- Kharazmkia, A., Amirizadeh, M., Goudarzi, Z., Birjandi, M., Barfipoursalar, A., & Mir, S. (2022). Prevalence of KPC-producing bacteria in negative gram of clinical samples obtained from patients. *Annals of Medicine and Surgery*, 77, 103690. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.103690>
- Khodabandeh, M., Mohammadi, M., Abdolsalehi, M. R., Hasannejad-Bibalan, M., Gholami, M., Alvandimanesh, A., Pournajaf, A., & Rajabnia, R. (2020). High-Level Aminoglycoside Resistance in *Enterococcus Faecalis* and *Enterococcus Faecium*; as a Serious Threat in Hospitals. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 20(2), 223–228.
<https://doi.org/10.2174/1871526519666181130095954>
- Lai, C. C., Chen, S. Y., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. En *International Journal of Antimicrobial Agents* (Vol. 57, Número 4). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. En *Clinical microbiology reviews* (Vol. 31, Número 4). NLM (Medline).
<https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- Liu, M., Li, M., Wu, L., Song, Q., Zhao, D., Chen, Z., Kang, M., & Xie, Y. (2018). Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* septicemia among rectal carriers in the ICU. *Medicine*, 97(38).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012445>
- Mahmoudi, H. (2020). *Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19*.
- McCleary, N., Francis, J. J., Campbell, M. K., Ramsay, C. R., Burton, C. D., & Allan, J. L. (2021). Antibiotic prescribing for respiratory tract infection: exploring drivers of cognitive effort and factors associated with inappropriate prescribing. *Family Practice*. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab030>
- Meini, S., Tascini, C., Cei, M., Sozio, E., & Rossolini, G. M. (2019). AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. En *Infection* (Vol. 47, Número 3, pp. 363–375). Urban und Vogel GmbH.
<https://doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>
- MSP. (2018). *REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018*.
https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0)

- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2021). *Microbiología médica* (9na Edició). Elsevier.
- Nakai, H., Hagihara, M., Kato, H., Hirai, J., Nishiyama, N., Koizumi, Y., Sakanashi, D., Suematsu, H., Yamagishi, Y., & Mikamo, H. (2016). Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *R [~ Á ã } ~ ^ & c ã [} Á æ} á Á & @^ journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 22(5), 319–326. <https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2016.02.004>
- NCBI. (2022). *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Norris, T., Tuan, R., & Porth, C. (2019). *Porth Fisiopatología. Alteraciones de la Salud: Conceptos Básicos*. (10ª). Wolters Kluwer.
- OMS. (2016). *PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>
- OPS. (s/f). *Plataforma de Análisis de ReLAVRA*. <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos/plataforma-analisis-relavra>
- Ortega-Paredes, D., Barba, P., Mena-López, S., Espinel, N., Crespo, V., & Zurita, J. (2020). High quantities of multidrug-resistant Escherichia coli are present in the Machángara urban river in Quito, Ecuador. *Journal of Water and Health*, 18(1), 67–76. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.195>
- Ortega-Paredes, D., Barba, P., Mena-López, S., Espinel, N., & Zurita, J. (2018). Escherichia coli hyperepidemic clone ST410-A harboring blaCTX-M-15 isolated from fresh vegetables in a municipal market in Quito-Ecuador. *International Journal of Food Microbiology*, 280, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.037>
- Pandey, N., & Cascella, M. (2022). *Beta Lactam Antibiotics*. StatPearls.
- Peters, A., Schmid, M. N., Parneix, P., Lebowitz, D., de Kraker, M., Sauser, J., Zingg, W., & Pittet, D. (2022). Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01075-1>
- Peyrani, P., Mandell, L., Torres, A., & Tillotson, G. S. (2019). The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. En *Expert Review of Respiratory Medicine* (Vol. 13, Número 2, pp. 139–152). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1562339>
- Qin, X., Wu, S., Hao, M., Zhu, J., Ding, B., Yang, Y., Xu, X., Wang, M., Yang, F., & Hu, F. (2020). The colonization of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae: epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China. *Journal of Infectious Diseases*, 221, S206–S214. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIZ622>
- Quale, J., & Spelman, D. (2022, abril 14). *Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli*. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?source=autocomplete&index=0~1&search=carbapenemase>
- Ramon-Pardo, P., Sati, H., & Galas, M. (2018). “One health” approach in the

- actions to address antimicrobial resistance from a Latin American standpoint. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 103–109. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3605>
- Rawson, T. M., Ming, D., Ahmad, R., Moore, L. S. P., & Holmes, A. H. (2020). Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. En *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 18, Número 8, pp. 409–410). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
- Rosenthal, Víctor Daniel, Bat-Erdene, I., Gupta, D., Belkebir, S., Rajhans, P., Zand, F., Myatra, S. N., Afeef, M., Tanzi, V. L., Muralidharan, S., Gurskis, V., Al-Abdely, H. M., El-Kholy, A., AlKhawaja, S. A. A., Sen, S., Mehta, Y., Rai, V., Hung, N. V., Sayed, A. F., ... Anh, D. P. P. (2020). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *American Journal of Infection Control*, 48(4), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>
- Rosenthal, Victor Daniel, Chaparro, G. J., Servolo-Medeiros, E. A., Souza-Fram, D., Escudero, D. V. da S., Gualtero-Trujillo, S. M., Morfin-Otero, R., Gonzalez-Diaz, E., Rodriguez-Noriega, E., Altuzar-Figueroa, M. A., Aguirre-Avalos, G., Mijangos-Méndez, J. C., Corona-Jiménez, F., Hernandez-Chena, B. E., Abu-Jarad, M. R., Diaz-Hernandez, E. M., Miranda-Novales, M. G., Vázquez-Rosales, J. G., Aguilar-De-Morós, D., ... Di-Silvestre, G. (2021). An eight-year multicenter study on short-term peripheral intravenous catheter-related bloodstream infection rates in 100 intensive care units of 9 countries in Latin America: Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, Dominican Republic, Ecuador, Mexico, Pa. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 42(9), 1098–1104. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1373>
- Rosini, R., Nicchi, S., Pizza, M., & Rappuoli, R. (2020). Vaccines Against Antimicrobial Resistance. En *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Ruiz, A., Mora, M., Zurita, C., Larco, D., Toapanta, Y., & Zurita, J. (2014). Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among health care workers of intensive care units in Ecuador. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(01), 116–119. <https://doi.org/10.3855/jidc.3535>
- Salazar Torres, Z. K., Ochoa Bravo, A. C., Guapisaca Arcos, M., 4, D. C. I., Fernando, D. D., Hermida5, R., & Salazar6, G. M. S. (2018). Factores asociados a la automedicación con antibióticos, Cuenca-Ecuador, periodo 2017. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 27(1). https://www.revistaavft.com/images/revistas/2018/avft_1_2018/factores_asociados_automedicacion.pdf
- Salgado Yopez, E., Bovera, M. M., Rosenthal, V. D., González Flores, H. A., Pazmiño, L., Valencia, F., Alquinga, N., Ramirez, V., Jara, E., Lascano, M.,

- Delgado, V., Cevallos, C., Santacruz, G., Pelaéz, C., Zaruma, C., & Barahona Pinto, D. (2017). Device-associated infection rates, mortality, length of stay and bacterial resistance in intensive care units in Ecuador: International Nosocomial Infection Control Consortium's findings. *World Journal of Biological Chemistry*, 8(1), 95. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.95>
- Sánchez Choez, X., Armijos Acurio, M. L., & Jimbo Sotomayor, R. E. (2018). "Appropriateness and adequacy of antibiotic prescription for upper respiratory tract infections in ambulatory health care centers in Ecuador". *BMC pharmacology & toxicology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S40360-018-0237-Y>
- Sannathimmappa, M. B., Nambiar, V., & Aravindakshan, R. (2021). *Antibiotic Resistance Pattern of Acinetobacter baumannii Strains: A Retrospective Study from Oman*. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_855_20
- Sartelli, M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F. M., Hardcastle, T., Abu-Zidan, F. M., Adesunkanmi, A. K., Ansaloni, L., Bala, M., Balogh, Z. J., Beltrán, M. A., Ben-Ishay, O., Biffi, W. L., Birindelli, A., Cainzos, M. A., Catalini, G., Ceresoli, M., Che Jusoh, A., Chiara, O., Coccolini, F., ... Catena, F. (2017). The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 12(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>
- Sartelli, M., Weber, D. G., Ruppé, E., Bassetti, M., Wright, B. J., Ansaloni, L., Catena, F., Coccolini, F., Abu-Zidan, F. M., Coimbra, R., Moore, E. E., Moore, F. A., Maier, R. V., De Waele, J. J., Kirkpatrick, A. W., Griffiths, E. A., Eckmann, C., Brink, A. J., Mazuski, J. E., ... Viale, P. (2016). Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World Journal of Emergency Surgery*, 11(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>
- Schreiber, P. W., Sax, H., Wolfensberger, A., Clack, L., & Kuster, S. P. (2018). The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: Systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(11), 1277–1295. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.183>
- Soria-Segarra, C., Soria-Segarra, C., Catagua-González, A., Apolo-Matamoros, M., Vega-Franco, F., Chung-Sang, M., Narváez-Peñaloza, C., Quijano-Grunauer, R., & Gutiérrez-Fernández, J. (2021). Macrolides: a novel risk factor for carbapenemase-producing Enterobacterales in intensive care units. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(04), 584–589. <https://doi.org/10.3855/jidc.13319>
- Sweileh, W. M. (2021). Global research publications on irrational use of antimicrobials: call for more research to contain antimicrobial resistance. *Globalization and Health*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00754-9>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tenover, F. C., Nicolau, D. P., & Gill, C. M. (2022). Carbapenemase-producing

- Pseudomonas aeruginosa* –an emerging challenge. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1), 811–814. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2048972>
- Vaca Córdova, S. D., Cruz Pierard, S. M., & Iñiguez Jiménez, S. O. (2020). Prevalencia de Staphylococcus aureus meticilino resistente en el personal de salud de un Hospital de Especialidades en Quito-Ecuador. *Revista San Gregorio*, 1(45). <https://doi.org/10.36097/rsan.v0i45.1515>
- Vachvanichsanong, P., McNeil, E. B., & Dissaneewate, P. (2021). Extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections. *Epidemiology and Infection*, 149. <https://doi.org/10.1017/S0950268820003015>
- Varela, M. F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L. M., Hernandez, A. J., Parvathi, A., & Kumar, S. H. (2021). Bacterial resistance to antimicrobial agents. En *Antibiotics* (Vol. 10, Número 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>
- Villegas, M. V., Esparza, G., & Zurita, J. (2016). *Guía para la Implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) a Nivel Hospitalario*. https://www.apiinfectologia.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2019/09/manual-PROA_2016.pdf
- WHO. (s/f). *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. <https://www.who.int/initiatives/glass>
- Xiu, P., Datta, S., Page, C., & Page, C. (2019). *Lo esencial en Farmacología*. <https://www-clinicalkey-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/student/content/book/3-s2.0-B9788491135388000122>
- Yan, A., & Bryant, E. (2022). Quinolones. *StatPearls Publishing*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/#_NBK557777_pubdet_
- Zhen, X., Lundborg, C. S., Sun, X., Hu, X., & Dong, H. (2019). The clinical and economic impact of antibiotic resistance in china: A systematic review and meta-analysis. En *Antibiotics* (Vol. 8, Número 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030115>
- Zurita, J. (2012). *Resistencia Bacteriana en el Ecuador*. Centro de Publicaciones Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Zurita, J. (2015). *15 años vigilando lo invisible*. El Telégrafo EP.
- Zurita, J., Yáñez, F., Sevillano, G., Ortega Paredes, D., & Paz y Miño, A. (2020). Ready to eat street food: a potential source for dissemination of multidrug resistant Escherichia coli epidemic clones in Quito, Ecuador. *Letters in Applied Microbiology*, 70(3), 203–209. <https://doi.org/10.1111/lam.13263>
- Zurro, A., Cano, J. F., & Gené, J. (2019). *Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia* (R. Ciurana Misol (ed.); 8va ed.). Elsevier.

ANEXOS

