



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CENTRO POSGRADO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN LABORATORIO CLÍNICO**  
**MENCIÓN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, COHORTE 2019**

**MODALIDAD DE TITULACIÓN PROYECTO DE DESARROLLO**  
Trabajo de titulación previo a la obtención del grado académico de Magister en  
Microbiología Clínica.

**Tema:** Elaboración de la cartilla epidemiológica aplicado en las diferentes  
áreas hospitalarias del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud  
18D01

**Autor (a):**  
Ángela Yolanda Pérez Zapata

**Director:**  
Lcdo. Mario F. Vilcacundo Córdova MSc.

Ambato – Ecuador

2022

**Anexo 14****APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

A la Unidad Académica de Titulación de Posgrado de la Facultad Ciencias de la Salud. El Tribunal receptor de la Defensa del Trabajo de Titulación presidido por la Lcda. Miriam Fernández Nieto Mg., e integrado por los señores: Bqf. Mg. Guangasig Toapanta Víctor Hernán, y Bqf. Mg. Ana Gabriela Pacha Jara, designados por la Unidad Académica de Titulación de Posgrado de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, para receptor el Trabajo de Titulación con el Tema: “ELABORACIÓN DE LA CARTILLA EPIDEMIOLOGICA APLICADO EN LAS DIFERENTES ÁREAS HOSPITALARIAS DEL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO DISTRITO DE SALUD 18D01”, elaborado y presentado por el señor: Lcda. Angela Yolanda Pérez Zapata, para optar por el Grado Académico de Magister en Laboratorio Clínico, Mención Microbiología Clínica, según Resolución del CES: RPC-S0-32-No.537-2018; una vez escuchada la defensa oral del Trabajo de Titulación el Tribunal aprueba y remite el trabajo para uso y custodia en las bibliotecas de la Universidad Técnica de Ambato.

Lcda. Miriam Fernández Nieto Mg.  
**Presidente y Miembro del Tribunal de Defensa**



Firmado electrónicamente por:

VICTOR HERNAN  
GUANGASIG  
TOAPANTA

Bqf. Mg. Guangasig Toapanta Víctor Hernán  
**Miembro del Tribunal de Defensa**

Bqf. Mg. Ana Gabriela Pacha Jara  
**Miembro del Tribunal de Defensa**

## AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

La responsabilidad de las opiniones, comentarios y críticas emitidas en el trabajo de Titulación presentado con el tema: “ELABORACIÓN DE LA CARTILLA EPIDEMIOLÓGICA APLICADO EN LAS DIFERENTES ÁREAS HOSPITALARIAS DEL HOSPITAL GENERAL

DOCENTE AMBATO DISTRITO DE SALUD 18D01”, le corresponde exclusivamente a Lcda. Angela Yolanda Pérez Zapata, Autor bajo la Dirección del Lcdo. Mario Fernando. Vilcacundo Córdova MSc, director del Trabajo de Titulación; y el patrimonio intelectual a la Universidad Técnica de Ambato.



Firmado electrónicamente por:  
**ANGELA YOLANDA  
PEREZ ZAPATA**

---

Títulos, Lcda. Angela Yolanda Pérez Zapata

CC: 1803666823

AUTOR



Firmado electrónicamente por:  
**MARIO FERNANDO  
VILCACUNDO  
CORDOVA**

---

Títulos, Lcdo. Mario Fernando. Vilcacundo Córdova  
MSc

CC: 1802932580

DIRECTOR



## DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que el Trabajo de Titulación, sirva como un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los Derechos de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad Técnica de Ambato.



Firmado electrónicamente por:

**ANGELA  
YOLANDA  
PEREZ  
ZAPATA**

---

Títulos, Lcda. Angela Yolanda Pérez  
ZapataCC: 1803666823  
AUTOR



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**CENTRO DE POSGRADOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN LABORATORIO CLÍNICO MENCIÓN**  
**MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, COHORTE 2019**

**INFORMACIÓN GENERAL**

**TEMA:** Elaboración de la cartilla epidemiológica aplicado en las diferentes áreas hospitalarias del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01.

**AUTOR (a):** Ángela Yolanda Pérez Zapata

*Grado académico: Posgrado*

*Correo electrónico: angylu\_02@hotmail.com*

**DIRECTOR:** Lcdo. Mario F. Vilcacundo Córdova MSc.



## **DEDICATORIA**

Este trabajo de investigación va dedicado, primero a mi ángel guardián que desde el cielo guía mis pasos día a día y me ilumina para seguir adelante, a mi madre, que, con su apoyo constante y su amor infinito, ha sido mi pilar fundamental para conseguir mis propósitos, a mi esposo e hijos por sus palabras, confianza y por el tiempo brindado han contribuido en este difícil proceso de crecimiento profesional.

Y a todas las personas que han compartido sus conocimientos y que han hecho posible que pueda culminar este trabajo de estudio con éxito.



## **AGRADECIMIENTO**

Dios, mi guía y fortaleza han permitido que después de un largo tiempo de preparación y esfuerzo logre culminar una meta más de mi vida.

Gracias a toda mi familia que ha sido mis fuerzas y mi impulso para terminar mi trabajo de investigación.

A mí querida Dra. Andrea Salame quien ha ido guiándome y compartiendo sus conocimientos en cada proceso de la elaboración de trabajo de titulación.

No ha sido fácil el trayecto hasta ahora, pero gracias a todos ustedes con su amor apoyo y amistad, he podido lograrlo, es por eso que dedico este trabajo a todos ustedes.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>IV</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>8</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b> .....	<b>10</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>13</b>
<b>EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3. OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
1.3.1. General.....	16
1.3.2. Específicos .....	17
<b>CAPITULO II</b> .....	<b>18</b>
<b>ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1. ANTIBIÓTICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3. RESISTENCIA MICROBIANA EN EL MUNDO</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4. RESISTENCIA MICROBIANA EN EL ECUADOR</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5. BETALACTAMASAS EXTENDIDAS</b> .....	<b>30</b>
<b>2.5.1. <i>Staphylococcus aureus</i> RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)</b> .....	<b>33</b>
<b>2.5.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE <i>Klebsiella pneumoniae</i></b> ....	<b>36</b>
<b>2.6. CONTROL DE PRESCRIPCIONES MÉDICAS DE ANTIBIÓTICOS</b> .....	<b>38</b>
<b>CAPITULO III</b> .....	<b>39</b>

<b>MARCO METODOLÓGICO</b> .....	<b>39</b>
<b>3.1. UBICACIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>3.2. EQUIPOS Y MATERIALES</b> .....	<b>39</b>
<b>3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>3.4. POBLACIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>3.5. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>3.6. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .	<b>40</b>
<b>3.7. VARIABLES RESPUESTA O RESULTADOS ALCANZADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>CAPITULO IV</b> .....	<b>42</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>42</b>
<b>4.1. RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
<b>4.2. DISCUSIÓN</b> .....	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO V</b> .....	<b>63</b>
<b>CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES, BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS</b> .....	<b>63</b>
<b>5.1. CONCLUSIONES</b> .....	<b>63</b>
<b>5.2. RECOMENDACIONES</b> .....	<b>64</b>
<b>5.3. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>65</b>
<b>5.4. ANEXOS</b> .....	<b>82</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clases de antibióticos y su modo de acción.....	20
<b>Tabla 2.</b> Caracterización sociodemográfica.....	42
<b>Tabla 3</b> Encuesta sobre el conocimiento de la cartilla epidemiológica y las infecciones multirresistentes.....	43
<b>Tabla 4</b> Tipo de muestras.....	49
<b>Tabla 5</b> Microorganismos prevalentes en las muestras analizadas.....	51
<b>Tabla 6.</b> Cartilla epidemiológica.....	54
<b>Tabla 7.</b> Porcentaje de los microorganismos con mecanismos de resistencia.....	55

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> ¿Piensa usted que con la información de la cartilla epidemiológica sea de utilidad para elaboración de un perfil completo?.....	44
<b>Gráfico 2</b> ¿Tiene conocimientos de lo que es una infección multirresistente? .....	45
<b>Gráfico 3</b> ¿Piensa usted que la información de la cartilla epidemiológica sea de gran importancia para racionalizar el uso de antibiótico?.....	45
<b>Gráfico 4</b> ¿Cree usted que es importante impartir información a los pacientes sobre el uso y abuso de antibióticos y sus consecuencias?.....	46
<b>Gráfico 5</b> ¿Cree usted que el mal uso de los antibióticos influye con el aumento de nuevas cepas bacterianas?.....	46
<b>Gráfico 6</b> ¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram negativas?.....	47
<b>Gráfico 7</b> ¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram positivas?.....	47
<b>Gráfico 8</b> ¿Considera que la Pseudomonas aeruginosa es de gran riesgo y de mayor frecuencia en el área intrahospitalaria?.....	48
<b>Gráfico 9</b> ¿Considera usted que es necesario por parte del Ministerio de salud se debería coordinar capacitaciones para crear más conciencia sobre el uso de antimicrobianos? ..	49
<b>Gráfico 10</b> Tipo de muestras analizadas con mas frecuencia.....	50
<b>Gráfico 11</b> Tipo de microorganismo mas frecuente.....	52



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b> Oficio de entrega de la Cartilla Epidemiológica del año 2019. ....	82
<b>Anexo 2</b> Capacitación al personal del HPDA en base a la Cartilla Epidemiológica del año 2019 elaborada. ....	83



## RESUMEN

La prevalencia de bacterias multirresistentes es un grave problema de salud pública. Según la OMS este problema es considerado como uno de los diez más relevantes en la actualidad dentro del área de salud. La elaboración de instrumentos que ayuden a identificar cuáles son los microorganismos multirresistentes más prevalentes en una localidad ayuda de sobre manera para desarrollar políticas de salud pública y estrategias de control tanto de los microorganismos como del expendio y distribución de los antibióticos. El presente trabajo se lo desarrollo dentro del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01, en donde se realizó una encuesta a una muestra del personal que labora en dicha casa de salud sobre conocimientos del manejo de bacterias multirresistentes y sobre su conocimiento sobre conceptos asociados a esta problemática. También se desarrolló un levantamiento de información epidemiológica de las muestras analizadas en el laboratorio de microbiología de la institución para obtener informaciones sobre los microorganismos más prevalentes en los analitos más frecuentes en el laboratorio. Finalmente, de los datos extraídos del laboratorio de microbiología se elaboró una cartilla epidemiológica con los microorganismos más prevalentes en los analitos. De estos análisis se pudo determinar una amplia prevalencia de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus spp.* Dentro de las principales muestras analizadas dentro del laboratorio de microbiología. Identificados estos microorganismos relevantes también se pudo observar una amplia resistencia de *E. coli* a un amplio panel de antibióticos, lo cual hace suponer que existe una amplia distribución de genes que confieren resistencia a los antibióticos dentro de nuestra población. Por tanto, la elaboración de instrumentos como la cartilla epidemiológica es de gran importancia para generar políticas de salud pública para un control adecuado de esta problemática.

**Palabras clave:** Cartilla epidemiológica, bacterias multirresistentes, salud pública, antibióticos



## ABSTRACT

The prevalence of multiresistant bacteria is a serious public health problem. According to the WHO, this problem is considered one of the ten most relevant today in the health area. The elaboration of instruments that help to identify which are the most prevalent multi-resistant microorganisms in a locality helps greatly to develop public health policies and control strategies for both microorganisms and the sale and distribution of antibiotics. The present work was developed within the Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D0, where a survey was carried out on a sample of the personnel that works in said health house on knowledge of the management of multiresistant bacteria and on their knowledge of concepts associated with this problematic. An epidemiological survey of the samples analyzed in the microbiology laboratory of the institution was also developed to obtain information on the most prevalent microorganisms in the most frequent analytes in the laboratory. Finally, from the data extracted from the microbiology laboratory, an epidemiological chart was prepared with the most prevalent microorganisms in the analytes. From these analytes, it was possible to determine a wide prevalence of *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus* within the main samples analyzed within the microbiology laboratory. Once these relevant microorganisms were identified, it was also possible to observe a broad resistance of *E. coli* to a wide panel of antibiotics. This suggests that there is a wide distribution of genes that confer resistance to antibiotics within our population. Therefore, the elaboration of instruments such as the epidemiological primer is of great importance to generate public health policies for adequate control of this problem.

**Keywords:** Epidemiological primer, multiresistant bacteria, public health, antibiotics



## CAPÍTULO I

### EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son medicamentos cuya función principal es combatir las infecciones, atacando estructuras específicas de las bacterias. Para sobrevivir a este ataque específico, las bacterias crean cierta resistencia a este medicamento. Como afirma (Silveira et al., 2006), la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos puede considerarse como una manifestación natural regida por el principio evolutivo de la adaptación genética de los organismos a los cambios en su entorno.

La resistencia a los antibióticos se desarrolla como una consecuencia natural de la capacidad de adaptación de la población bacteriana (de Queiroz, 2004). Esta resistencia ocurre cuando la bacteria desarrolla ciertos mecanismos a través de mutación de ADN, transformación o transferencia de plásmidos, interfiriendo así en la acción del antibiótico. La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en el principal problema de salud pública en el mundo, afectando a todos los países, desarrollados o no (de Queiroz, 2004). Con esta inmunidad al medicamento, la bacteria se propaga y es necesaria una evaluación más profunda para administrar un antibiótico más fuerte.

A pesar del gran avance de la medicina y siendo el antibiótico el agente de selección más resistente que existe, es decir, siendo el arma para combatir las bacterias, el uso excesivo de antibióticos provoca una selección de las bacterias más fuertes, las que sobreviven, con ello propagando enfermedades. Como afirma Silveira et al., (2006).

Considerando el efecto que la resistencia bacteriana tiene sobre la salud humana y el impacto económico que representa, aún se necesitará mucho esfuerzo e inversión para ganar la guerra microscópica contra los seres que amenazan nuestra existencia (Silveira et al., 2006).

Sin embargo, cabe mencionar que la pandemia provocada por el COVID-19 trae relaciones al uso exacerbado de medicamentos como los antibióticos. La búsqueda de una cura para el virus ha desesperado a la población mundial, que se automedica con cualquier sustancia en la que se asocian componentes que posiblemente sean el tratamiento para combatir los síntomas que provoca el virus (Acaro Troncos & Pari Viza, 2020). No obstante, queda un largo camino por recorrer hasta el descubrimiento correcto para el tratamiento, y las consecuencias del uso de mediadores inadecuados pueden aparecer más tarde con la aparición de otras enfermedades causadas por bacterias resistentes a los antibióticos utilizados en la incierta búsqueda de una cura para COVID-19 (Acaro Troncos & Pari Viza, 2020; Imoto et al., 2020).

De esta forma, el uso intrascendente de antibióticos facilita el desarrollo de resistencia microbiana, ya que selecciona bacterias resistentes, las cuales proliferan y se diseminan en la población, requiriendo el uso de nuevos antibióticos o dosis más altas para controlar infecciones bacterianas, que incluso pueden ser ineficaces, llevando al paciente a la muerte. Esta propagación de bacterias resistentes aumenta las posibilidades de que regresemos a la era anterior a los antibióticos y las personas mueran nuevamente por infecciones causadas por bacterias (da Silva Martins et al., 2015).

En Sudamérica los antibióticos son de venta libre, lo que permite su mal uso y abuso en la población general. Se estima que el 78 % de los antibióticos de América latina son vendidos sin receta médica. Esto hace particularmente importante monitorizar las tasas de resistencia bacterianas en estas zonas (Porcheddu et al., 2020).

## **1.2. JUSTIFICACIÓN**

La presente investigación tuvo como objetivo la elaboración de la cartilla epidemiológica como apoyo terapéutico y que permita dar respuesta inmediata a los eventos de alto potencial infeccioso.

Las infecciones bacterianas representan una complicación grave y frecuente con una alta morbimortalidad. De hecho, son una de las causas más frecuentes de hospitalización y, también, una de las principales razones de la progresión y las complicaciones de las diferentes infecciones (Gil-Gil et al., 2021).

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) puede ser de forma natural o adquirida, la natural es propia de cada microorganismo, mientras la adquirida es un proceso que aparece como consecuencia de mecanismo de defensa que van desarrollando los microorganismos ante la exposición a los antimicrobianos por medio de un proceso bioquímico. Este último mecanismo es de real preocupación, puesto que permite la dispersión de la resistencia contribuyendo así la aparición de brotes a nivel hospitalarios. Este es el factor más importante que contribuye con la selección y diseminación de los mecanismos de resistencia, el uso inapropiado e indiscriminado de los antimicrobianos, sumando a esto el deficiente control de las infecciones intrahospitalarias, factores que se han sido esenciales para considerar a la RAM como una problemática debido a los costos en los sistemas de salud pública (Contreras, 2018).

Los antibióticos han sido utilizados ampliamente en la práctica de la medicina desde su descubrimiento, lo que ha ayudado grandemente a disminuir la tasa de morbimortalidad a nivel mundial, sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos amenaza con elevar la tasa de mortalidad y perder terreno en el campo del tratamiento médico.

En un comunicado realizado en el año 2017 en la ciudad de Ginebra difundido mundialmente, la OMS publica las problemáticas más serias respecto a la multiresistencia microbiana. Según los reportes de investigadores de diferentes países analizados por expertos de la división de enfermedades infecciosas de la Universidad de Alemania concluye que el grupo de prioridad para las políticas de salud públicas incluyen las bacterias multirresistentes, que son especialmente peligrosas en hospitales, asilos de ancianos y en pacientes que necesitan ser atendidos con algún tipo de dispositivos como catéteres intravenosos, ventiladores, entre otros.

Entre el grupo de bacterias multirresistentes incluye las siguientes *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias de la familia *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp. y *Proteus* spp. Estas bacterias pueden provocar infecciones graves e incluso pueden causar la muerte debido a que han ido adquiriendo resistencia a un elevado número de antibióticos como carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los cuales son los mejores antibióticos disponibles para tratar las infecciones bacterianas multirresistentes.

Ejemplos de los mecanismos de resistencia de diferentes géneros de bacterias que han sido ampliamente descrito son los mediados por un gen blaNDM-1 y el gen mcr- 1 de la *E. coli* los cuales pueden ser transmitidos de manera horizontal mediante plásmidos. Las betalactamasas por otro lado son una familia de enzimas que hidrolizan los anillos betalactámicos, que son estructuras que están presentes en los antibióticos comunes de la familia de los betalactámicos como las penicilinas cefalosporinas y el aztreonam; estas enzimas también son parte de la resistencia a los antimicrobianos (Valdés, 2017).

En el Ecuador el ministerio de salud pública a través de la Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control tiene el alcance de coordinar, controlar, establecer proyectos y estrategias que permitan prevenir y controlar eventos, enfermedad y/o grupo de enfermedades de importancia para la salud pública.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. General**

Implementación de la cartilla epidemiológica del hospital como guía aplicada a los diferentes servicios donde se encuentran pacientes ingresados en esta unidad de salud.

### **1.3.2. Específicos**

- Recopilar la información necesaria para el control y vigilancia de las enfermedades infecciosas.
- Establecer la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los microorganismos más frecuentes aislados de las diferentes infecciones bacterianas de los pacientes ingresados en el Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01.
- Socializar al personal médico de la unidad de salud el manejo de la cartilla epidemiológica.
- Aplicación de la cartilla epidemiológica en las diferentes áreas del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01.

## CAPITULO II

### ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### 2.1. ANTIBIÓTICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

La aparición de los antibióticos trajo inúmeros beneficios para la humanidad, esto ha hecho que estas drogas se tornen imprescindibles dentro de la medicina. Es indudable que sin ellos habría una pérdida de esperanza de vida, ya que son utilizados por la medicina en partos prematuros, cirugías e incluso trasplantes (Brito & Cordeiro, 2012). Con todo, los beneficios citados ensalzan el uso de estas sustancias, justificando la necesidad de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Los antibióticos son sustancias de origen natural o sintético, que inhiben el crecimiento de microorganismos, provocando su muerte (Carneiro, 2019). El descubrimiento de estos fármacos revolucionó la ciencia, trayendo innumerables posibilidades y esperanza para el tratamiento de enfermedades causadas por infecciones.

Por tanto, el tratamiento con antibióticos es el más utilizado y su función es el ataque directo al agente patógeno causante de la enfermedad, sin causar ningún daño o efecto secundario al paciente. Los antimicrobianos se pueden clasificar según su origen, efecto antimicrobiano, espectro de actividad y mecanismo de acción (Etebu & Arikekpar, 2016). Según su origen, los antimicrobianos pueden ser naturales, sintéticos o semisintéticos. Teniendo en cuenta el efecto de los antimicrobianos, existen los que son bacteriostáticos y los que son bactericidas. Según su espectro de acción, los antimicrobianos se dividen en tres categorías: amplio espectro, espectro intermedio y espectro reducido. Finalmente, los antimicrobianos se clasifican según su mecanismo de acción y, como tales, actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, alterando la permeabilidad celular, inhibiendo la síntesis de proteínas o inhibiendo la síntesis de ADN o ARN (Etebu & Arikekpar, 2016).

La acción de un antibiótico es compleja, ya que varía de una sustancia a otra, actuando de manera diferente de un microorganismo a otro. El antibiótico hace que sea imposible que el microorganismo se multiplique, lo que lleva a la muerte del patógeno. La síntesis de la pared celular, la membrana plasmática, las proteínas y los ácidos nucleicos, así como las reacciones metabólicas de los precursores de los ácidos nucleicos, son objetivos de los antibióticos.

Como mencionado anteriormente, uno de los mecanismos de acción de los antibióticos es la inhibición de la síntesis de la pared celular. Antibióticos de la clase de los Glicopéptidos, como la Vancomicina, la Teicoplanina y la Ramiplanina, actúan directamente sobre la síntesis de la pared celular, bloqueando la formación de péptidoglicano, componente principal en el que se da rigidez a la célula. Por otro lado, antibióticos con mayor utilidad clínica como las penicilinas tienen como objetivo principal actuar sobre la síntesis de péptidoglicanos (Filipe, 2014).

Por otro lado, antibióticos como los anfenicoles que también son capaces de inhibir la síntesis de proteínas bacterianas utilizan otros mecanismos de acción, penetrando rápidamente en las células bacterianas, probablemente por un proceso de difusión facilitada (L. S. dos Santos et al., 2019). En contra parte las Tetraciclinas, los Aminoglucósidos y los Macrólidos actúan impidiendo el desarrollo y multiplicación microbiana actuando sobre la síntesis de proteínas. Algunos antibióticos inhiben la síntesis de ácidos nucleicos como las quinolonas y de metabolitos esenciales como la gramicidina, impidiendo su desarrollo y multiplicación. Otras, como las Polimixinas, actúan en la modificación de la membrana plasmática bacteriana, la cual, al modificarse su estructura, sufre lisis, dando lugar a la muerte microbiana. En la Tabla 1 se muestran las principales clases de antibióticos con sus mecanismos de acción y los principales antibióticos de cada clase.

**Tabla 1.** Clases de antibióticos y su modo de acción.

<b>PRINCIPALES CLASES DE ANTIBIÓTICOS</b>	<b>MODOS DE ACCIÓN</b>	<b>EJEMPLOS</b>
<b>Penicilinas</b>	Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, interfiriendo con la transpeptidación en bacterias grampositivas y gramnegativas.	Penicilina G, Penicilina V, Meticilina, Oxacilina, Dicloxacilina, Nafcilina, Ampicilina, Amoxicilina, Carbenicilina, Tiracilina, Mezlocilina, Azlocilina y Piperacilina.
<b>Cefalosporinas</b>	Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.	1 <sup>a</sup> Generación: Cefalotina, Cefazolina, Cefadroxilo y Cefalexina. 2 <sup>a</sup> Generación: Cefoxitina, Cefuroxima y Cefaclor. 3 <sup>a</sup> Generación: Ceftriaxona, Cefotaxima y Ceftazidima 4 <sup>ta</sup> Generación: Cefepime y Cefpirome. 5 <sup>ta</sup> Generación: Ceftarolina y Ceftobiprol.
<b>Glicopéptidos</b>	Inhibición de la síntesis de la pared celular.	Vancomicina, Teicoplanina y Ramiplanina.
<b>Anfenicoles</b>	Inhibe la síntesis de la pared celular de bacterias sensibles; La resistencia de los enterococos resulta de la alteración de la molécula de D-alanilo en la pared	Cloranfenicol
<b>Lincosamidas</b>	Interferir con la síntesis de proteínas.	Lincomicina, clindamicina

<b>Aminoglucósidos</b>	Se unen al ribosoma impidiendo la síntesis de proteínas.	Amikacina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Plazomicina, Estreptomycin y Tobramicina.
<b>Sulfonamidas</b>	Impiden el uso normal ácido paraaminobenzoico (PABA) por parte de las bacterias para la síntesis de ácido fólico.	Sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido paraaminobenzoico, sulfadiazina y sulfametoxazol, siendo estos dos últimos los de mayor importancia clínica
<b>Macrólidos</b>	Actúa sobre la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S, sin afectar la síntesis de ácidos nucleicos. Inhiben la translocación, es decir, la elongación de la cadena peptídica.	Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina, Espiramicina, Miomicina, Roxitromicina, Tilosina, Tilmicosina.
<b>Carbapenémicos</b>	Son resistentes a la mayoría de las $\beta$ -lactamasas, que son enzimas que hidrolizan el anillo $\beta$ -lactámico del fármaco, inactivando su acción bactericida.	Meropenem, Imipenem y Ertapenem.
<b>Quinolonas</b>	Inhibe la ADN girasa bacteriana	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Ofloxacina, Norfloxacina, Acrosoxacina. perfloxacina. cinoxacina, ácido nalidíxico, Besifloxacina, Enrofloxacina y Moxifloxacina.
<b>Fluoroquinolonas</b>	Se une a la ADN girasa,	Grupo más antiguo:

	evitando que el ADN se enrolle y la formación de estructuras terciarias.	ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina Grupo más nuevo: delafloxacina, gemifloxacina, levofloxacina y Moxifloxacina
<b>Nitroimidazoles</b>	Causa daño oxidativo local al ADN.	Metronidazol
<b>Tetraciclinas</b>	Se unen a un sitio en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, impidiendo la unión del aminoacil-t-ARN al sitio A del ribosoma, la adición de aminoácidos y, en consecuencia, impidiendo la síntesis de proteínas.	Doxiciclina, Minociclina y Tetraciclina.

(Sousa et al., 2019).

## 2.2. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

Los resultados posteriores a la administración de los antibióticos suelen ser rápidos, debido a que las sustancias son agresivas para las bacterias. Pero vale la pena mencionar que el período de tratamiento debe seguir estrictamente las prescripciones médicas. De esta forma, el uso inadecuado de antibióticos puede generar un aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, ocasionando dificultades en el control de infecciones y contribuyendo al aumento de los costos del sistema de salud y de los hospitales (Kadosaki et al., 2012).

Desde 1928, con el surgimiento de la penicilina como primer antibiótico existente, los antimicrobianos son vistos como fármacos eficaces en el tratamiento de enfermedades contagiosas. Creado por Alexander Fleming, según Calixto y Cavalheiro.

La penicilina fue descubierta por casualidad, en uno de los experimentos de Alexander Fleming, y representó un hito importante en la era de los antibióticos, pues a partir de ella se logró reducir significativamente el número de muertes causadas por enfermedades infecciosas (Calixto & Cavalheiro p.243, 2012).

Entre tanto, el uso de antimicrobianos se ha vuelto cada vez más frecuente. No obstante, algo que se deducía como una solución permanente en la lucha contra las enfermedades contagiosas, resultó no ser tan definitivo con la aparición de las resistencias. El antibiótico debe ser prescrito de forma racional, en base a un diagnóstico concreto y no basado únicamente en estudios epidemiológicos de datos de ciertos agentes etiológicos responsables de ciertas infecciones (Kadosaki et al., 2012).

La mayoría de los antibióticos se unen específicamente a uno o más objetivos en la célula bacteriana. Los cambios en la estructura del objetivo del antibiótico impiden la unión eficaz o disminuyen la afinidad de esta interacción, por lo que el antibiótico ya no reconoce el objetivo en la célula bacteriana (de Andrade & da Costa Darini, 2016).

Uno de los mecanismos utilizados es la producción de bombas de eflujo que confieren resistencia a múltiples fármacos (MDR del inglés *multidrug-resistance*). Una bomba MDR permite que la célula bombee el fármaco fuera de la célula antes de que pueda dañarlo o matarlo (Oliveira et al., 2014). Ubicadas en los plásmidos, son recibidas por las bacterias durante la conjugación o transformación, estos genes codifican proteínas que funcionan como bombas de salida de fármacos, lo que hace que las bacterias sean inmunes a los medicamentos.

Otro mecanismo de resistencia a los antimicrobianos ocurre a través del flujo. Estas proteínas hacen que la eliminación del antibiótico al medio extracelular sea más rápida que su difusión a través de la membrana bacteriana, manteniendo una concentración insuficiente para actuar como bloqueador de las funciones celulares (Oliveira et al., 2014).

La protección o el bloqueo del objetivo de unión del antibiótico es un mecanismo de resistencia que ocurre en bacterias grampositivas como *S. aureus* que tienen resistencia intermedia (VISA/GISA) o total (VRSA/GRSA) a la vancomicina. Este mecanismo también puede interferir con la capacidad antimicrobiana de las quinolonas. (de Andrade & da Costa Darini, 2016).

La modificación del sitio objetivo de los antibióticos es un mecanismo importante de resistencia microbiana que es muy relevante para antibióticos como las quinolonas, las penicilinas y las vancomicinas. Generalmente, las alteraciones del sitio diana se originan por mutaciones en genes de la propia bacteria (de Andrade & da Costa Darini, 2016). Dichos cambios interfieren con la acción del antibiótico, impidiendo su unión al sitio objetivo. Con esto, las bacterias quedan vivas escapando a la acción del antibiótico.

Según Santana et al., (2014), el aumento de la resistencia bacteriana a diversos agentes antimicrobianos provoca dificultades en la atención terapéutica individual y contribuye al aumento de las tasas de infecciones nosocomiales. Esta resistencia ha sido debatida en todo el mundo, situación que ha tomado cierta magnitud, donde esta batalla con estos seres debe librarse en otros campos. El campo de la inmunología, por ejemplo, se han mostrado estudios que demuestran que el uso de antimicrobianos pronto puede ser ineficaces por completo (Santana et al., 2014).

Aunque no sea suficiente para combatir la resistencia bacteriana ya establecida, las estrategias basadas en un menor uso de antimicrobianos pueden ser fundamentales para prevenir la aparición de más resistencia. Es por ello por lo que se deben desarrollar e implementar ampliamente medidas nacionales dirigidas a un mayor control del uso de estas drogas (Zimerman, 2010).

El conocimiento sobre el consumo y las características de los antimicrobianos es fundamental para la puesta en marcha de acciones que mejoren el uso de los antibióticos,

algo que nos permitirá seguir disfrutando de este arsenal tan importante en la lucha contra las bacterias.

Según lo citado por Wannmacher (2004), la resistencia bacteriana es una preocupación mundial, siendo el tema de las publicaciones más recientes sobre antimicrobianos. Sin embargo, el uso inadecuado de antimicrobianos se ha vuelto frecuente en la actualidad. El uso de medicamentos es fundamental, pero se debe realizar una evaluación para que se prescriba el medicamento correcto, en las dosis y tiempos adecuados para que esta bacteria sea efectivamente contenida (Wannmacher, 2004).

Los microorganismos multirresistentes se definen generalmente como aquellos resistentes a al menos un agente de tres o más clases de antimicrobianos (Mendes et al., 2017).

Instituciones de algunos países como el caso del Departamento de Salud para el Monitoreo de la Resistencia Microbiana y la Investigación de Brotes de Infecciones Relacionadas con la Atención Médica de Brasil (IBIRAM) define que:

- "Microorganismos multirresistentes; son aquellos resistentes a por lo menos un agente de tres o más clases de antimicrobianos;
- Microorganismos extremadamente resistentes a los medicamentos XDR: son aquellos resistentes a al menos un agente de prácticamente todas las categorías de antimicrobianos excepto dos o menos categorías (p. ej., *Klebsiella pneumoniae* KPC positivo, sensible solo a tigeciclina y colistina);
- Microorganismos panresistentes: son aquellos con resistencia in vitro comprobada a todos los antimicrobianos de todas las categorías existentes" (César et al., 2015).

Actualmente, las bacterias resistentes están presentes principalmente en el ambiente hospitalario, precisamente donde se encuentran los pacientes más vulnerables (Paes et al., 2017). A pesar de las mejoras en la salud pública y los hospitales, las infecciones siguen afectando a los pacientes hospitalizados. Ciertos factores contribuyen a la

infección en pacientes hospitalizados, incluida la baja inmunidad, las técnicas invasivas y una mayor variedad de procedimientos hospitalarios.

Sin embargo, los avances tecnológicos y científicos permiten un aumento muy grande de la supervivencia de los infectados. Pero este aumento de sobrevivientes genera una exposición de los infectados y permite mayores posibilidades de desarrollar la Infección Relacionada con la Atención de la Salud conocida como IRAS, por el uso excesivo de antibióticos. El uso excesivo de antibióticos en medicina, agricultura, así como el mal uso y exceso por parte de la población, resulta ser un factor agravante y determinante para el desarrollo de bacterias resistentes (da Silva & Aquino, 2018).

Las IRAS se han convertido en un problema mundial, ya que la tasa de mortalidad en casos de infecciones ha aumentado muy alto, tanto en países desarrollados, donde la medicina está muy avanzada, como en países en vías de desarrollo. De acuerdo con el Plan Nacional para la Prevención y el Control de la Resistencia Microbiana en los Servicios de Salud de la ANVISA:

"La ocurrencia de infecciones relacionadas con la atención de la salud (IRAS) es una situación muy prevalente en los servicios de salud brasileños, lo que lleva al uso de las más diversas clases de antimicrobianos en grandes proporciones, lo que favorece la aparición de resistencia microbiana, un grave problema de la salud pública". salud a nivel mundial (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

Son varios los factores que implican este crecimiento desmedido de infecciones y aumento de la mortalidad, como el aumento de la población, que genera aglomeraciones frecuentes de personas, nuevas bacterias y el aumento de sus resistencias y, principalmente, el uso inadecuado de antibióticos. Según Kadosaki et al., (2012):

“El uso de antimicrobianos así como la resistencia bacteriana entre diversos patógenos causantes de numerosas infecciones es reconocido a nivel mundial como un problema de gran relevancia, por lo que era necesario demostrar a través de estudios lo importante

que es determinar cada patógeno frente a cada antimicrobiano, colaborando para el uso racional de los antibióticos, en la expectativa de al menos reducir el aumento acelerado de los índices de resistencia de los microorganismos en el medio hospitalario” (Kadosaki et al., 2012).

En el contexto actual de pandemia, es importante resaltar el uso indiscriminado de antibióticos en la búsqueda de una cura para el COVID-19 o como medida profiláctica, considerando que no existe un tratamiento específico para la enfermedad y que se están utilizando varios fármacos en la forma de prueba. Tal acción puede conducir a la selección de bacterias resistentes e infecciones intratables en el futuro. Acaro Troncos & Pari Viza, (2020), afirman en sus estudios que el 87,1% de las pequeñas farmacias y el 10,9% de las grandes redes de farmacias vendían antibióticos sin receta para casos de COVID, destacando que la azitromicina y la ceftriaxona se encontraban entre los antibióticos más vendidos (Acaro Troncos & Pari Viza, 2020).

Otro tipo de fármacos como la cloroquina y la hidroxicloroquina también han sido utilizados en el tratamiento de la COVID-19, sin pruebas de su eficacia. Para Imoto et al., (2020), estos medicamentos deben indicarse en el contexto de ensayos clínicos, ya que son efectivos solo en casos seleccionados, dependiendo del estado clínico del paciente.

### **2.3. RESISTENCIA MICROBIANA EN EL MUNDO**

El uso inadecuado de antimicrobianos es un problema mundial. Para prevenirlo se necesitan estrategias de control en todos los niveles de atención y en la mayoría de los países para que su efecto total sea significativo (Tavares et al., 2008). Considerada un problema global para los sistemas de salud, la resistencia a los antimicrobianos moviliza a varias organizaciones internacionales, industrias, academia y gobiernos (Estrela, 2018). Elegida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una de las diez mayores amenazas para la salud mundial, la resistencia a los antimicrobianos está acaparando la atención mundial. Según Lorenzo:

“La resistencia bacteriana a los antibióticos es actualmente uno de los problemas de salud pública más relevantes a nivel mundial, ya que muchas bacterias antes susceptibles a los antibióticos de uso común no logran responder a estos mismos agentes” (Loureiro et al., 2016).

Las migraciones de un país a otro, los viajes por el mundo y los intercambios existentes influyen en la transición de las bacterias resistentes. Debido a que, en estos lugares, la aglomeración de personas y animales es grande, la alimentación en ocasiones no es la adecuada y el agua que se ingiere la mayor parte del tiempo no es filtrada. Según Estrela, 2018:

Las bacterias resistentes a los antimicrobianos pueden circular entre humanos y animales a través de los alimentos, el agua y el medio ambiente, y su transmisión está influenciada por el comercio, los viajes y las migraciones humanas y animales” (Estrela, 2018).

La Resistencia Antimicrobiana (RAM) es considerada uno de los desafíos de los sistemas de salud contemporáneos (Estrela, 2018). Esta resistencia es considerada en salud, uno de los mayores desafíos en el mundo, que tiene un estimado de 700.000 muertes anuales por esta causa. Porque en la mayoría de los casos el tratamiento es impotente y las infecciones resistentes son cada vez más fuertes.

Una de las barreras existentes para enfrentar la RAM es la falta de innovación: el desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias no ha seguido el ritmo de adaptación de los microorganismos (Estrela, 2018). Si no se toman medidas, se estima que para el año 2050 el aumento será mayor, llegando a aproximadamente 10 millones de muertes en todo el mundo, sin contar los daños económicos que se producirán.

Un estudio realizado en países desarrollados y en vías de desarrollo, Rodrigues et al., (2018) encontraron que entre las bacterias resistentes más comunes se encuentran *Enterococcus faecium* (Resistente a Ampicilina y vancomicina), *Staphylococcus aureus*

(Resistente a Oxacilina), *Klebsiella pneumoniae* (Resistente a Ceftriaxona, imipenem), *Acinetobacter baumannii* (Resistente a Ciprofloxacina, ceftriaxona, imipenem), *Pseudomonas aeruginosa* (resistente a ciprofloxacino, ceftriaxona, imipenem) y *Enterobacteriaceae* (resistente a ciprofloxacino, ceftriaxona, imipenem) (Rodrigues et al., 2018).

Algunos estudios se han centrado en el analito más frecuente dentro de los laboratorios de microbiología clínica que son los cultivos de orina, y es así que se han analizado bacterias aisladas del tracto urinario y se ha determinado que *Escherichia coli* es responsable del 56,7% de los casos de infecciones y, en segundo lugar, *Klebsiella spp*, con el 13,5%. Las enterobacterias mostraron mayor sensibilidad a los antimicrobianos amikacina (98,8%), meropenem (97,7%), ceftriaxona (86%) y gentamicina (83,7%), y mayor resistencia a ampicilina (64,3%), norfloxacina (39,8%) y ciprofloxacina (39,5%). Pocos antimicrobianos mostraron una tasa de resistencia inferior al 20 %, lo que indicaría su uso para el tratamiento empírico (Bail et al., 2017).

#### **2.4. RESISTENCIA MICROBIANA EN EL ECUADOR**

El país ha trabajado en la elaboración del plan nacional para la prevención y control de la RAM 2019-2023, alineado al Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de la OMS. Este plan se elaboró juntamente con los delegados de los entes rectores de: Agricultura, Ganadería, Acuicultura, Pesca, Educación, Ambiente y Salud. De modo que se establecen actividades destinadas a cada uno de estos sectores, con la finalidad de cumplir con el objetivo general: “Reducir el riesgo de emergencia y propagación de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana, animal, vegetal y medioambiental en Ecuador” (Ross et al., 2020).

Paralelamente a la necesidad de crear el plan en mención, se evidencia que el país requiere contar con una instancia estratégica interinstitucional que se encargará de canalizar la ejecución de las actividades planteadas en cada objetivo de este plan. Es así que se propone la creación del Comité Nacional para la prevención y control de la RAM.

De la misma forma, se ha realizado un trabajo multisectorial para elaborar un Acuerdo Interministerial a través del cual se oficializará la creación de dicho Comité, el cual será conformado por los ministros o delegados de Salud, Agricultura, Ganadería, Ambiente y por el o la secretario/a de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación. Algunos de los objetivos de este comité son:

- Proponer políticas, proyectos y demás actividades necesarias para el desarrollo, implementación y ejecución del plan nacional para la prevención y control de la RAM.
- Crear subcomités técnicos y grupos de apoyo con expertos en los temas de RAM.
- Establecer mecanismos para la comunicación y difusión de actividades y resultados de la gestión del Comité.

De acuerdo con la planificación del año 2019, se ha planteado ampliar la vigilancia de la RAM de los hospitales centinelas a través de capacitaciones en el sistema Whonet. El público objetivo de estas capacitaciones son los responsables de microbiología, de control de infecciones y de epidemiología de estos hospitales. Para inicios del 2020, se estima fortalecer la vigilancia centinela aumentando su cobertura a 60 hospitales en todo el país (Contreras, 2018).

## **2.5. BETALACTAMASAS EXTENDIDAS**

Los antibióticos se usan para tratar o prevenir infecciones tanto en animales como en humanos. Los antibióticos pueden provenir de sustancias naturales, sintéticas o semisintéticas e interferir con el crecimiento o matar microorganismos, especialmente bacterias (L. L. Founou et al., 2016). Los medicamentos antimicrobianos en las últimas décadas han salvado muchas vidas y reducido el dolor de muchos millones de personas en todo el mundo (Gashaw et al., 2018). Sin embargo, con el paso del tiempo y un uso indiscriminado, las acciones de estos agentes antimicrobianos han perdido eficacia, siendo evidente el desarrollo de mecanismos de resistencias por parte de las bacterias a estos fármacos, convirtiéndose así en un desafío para la salud mundial debido a la aparición y rápida propagación de bacterias patógenas multirresistentes (MDR) (Gashaw

et al., 2018). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una amenaza para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas. El uso abusivo de antimicrobianos sin supervisión médica y con mala administración, así como una terapia inadecuada se reportan como las principales causas de este problema mundial (Uc-Cachón et al., 2019).

Se prevé que las muertes como resultado de infecciones resistentes a los medicamentos aumenten de 700 000 a 10 millones al año, y el costo puede alcanzar los 100 billones de dólares estadounidenses en todo el mundo para 2050 (Osman et al., 2019). Sin embargo, en lugares como EE. UU. y algunos países europeos, los datos siempre están disponibles. Por ejemplo, en los EE. UU., el costo anual de la resistencia a los antimicrobianos en el sistema de salud se ha estimado entre \$ 21 000 y \$ 34 000 millones y, además, se estima que se registraron 23 000 muertes, con más de dos millones de personas infectadas con bacterias resistentes (Uc-Cachón et al., 2019).

Por otro lado, en países en vías de desarrollo, la escasez de información sobre la RAM se ve obstaculizada por datos inadecuados. Esto se debe a que la vigilancia de la farmacoresistencia se limita a unos pocos países, lo que genera datos incompletos sobre la verdadera naturaleza de este problema (Ndihokubwayo et al., 2013). Esto, por lo tanto, condujo a un número cada vez mayor de fracasos del tratamiento notificados en pacientes con infecciones causadas por bacterias multirresistentes, extensas y panresistentes (L. L. Founou et al., 2016). Hay evidencia que sugiere que la incidencia de RAM está aumentando tanto en países de ingresos altos como bajos. Por lo tanto, la atención se ha centrado en RAM (Mansouri et al., 2019). Un informe de vigilancia reciente en 22 países de economías emergentes publicado por la OMS ha mostrado un alto nivel de RAM, y ha informado que *E. coli* y *K. pneumoniae* son las dos bacterias resistentes más comunes (Mansouri et al., 2019).

Además, se ha observado a nivel mundial que existe una alta diseminación de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), resistentes a meticilina y carbapenémicos. También se ha informado que el problema de los organismos

productores de BLEE es más grave en los países en desarrollo (Gashaw et al., 2018). Las BLEE incluyen un grupo de betalactamasas que hidrolizan las cefalosporinas de espectro extendido, las penicilinas y los monobactámicos, pero no las cefamicinas y los carbapenémicos (Khalifa et al., 2019), y son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam.

Según la clasificación de Ambler de BLEE, las familias CTX-M, TEM y SHV son las más prevalentes entre las cuatro clases moleculares de betalactamasas (A, B, C y D) (R. C. Founou et al., 2019) y esto ha sido confirmado por estudios realizados en países como Nigeria (Chioma et al., 2019; Iroha et al., 2011; Olowe et al., 2012; Soge et al., 2006). Sin embargo, el alcance del problema de la BLEE probablemente todavía se subestima debido a la detección inadecuada o ineficaz en algunos entornos clínicos (Gashaw et al., 2018). Estudios previos han informado de resultados terapéuticos deficientes cuando los pacientes con infección debida a productores de BLEE son tratados con antibióticos a los que los organismos son resistentes (R. C. Founou et al., 2018, 2019; Khalifa et al., 2019; Kiratisin et al., 2008). Esto, por lo tanto, hizo que los productores de BLEE fueran difíciles de tratar porque tales cepas son resistentes a múltiples agentes antimicrobianos, lo que limita las opciones terapéuticas, lo que puede conducir al fracaso terapéutico (Khalifa et al., 2019).

Es así que la creciente prevalencia de bacterias gramnegativas productoras de BLEE tiene graves consecuencias para los resultados del tratamiento. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* son patógenos importantes aislados de infecciones adquiridas en la comunidad y en centros hospitalarios y se han estudiado ampliamente tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Abrar et al., 2018; Chioma et al., 2019; Hassan et al., 2011; Kateregga et al., 2015; Khalifa et al., 2019; Soge et al., 2006).

### 2.5.1. *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)

Identificado por primera vez en el líquido purulento de un absceso en la pierna por Ogston en la década de 1880 y aislado formalmente por Rosenbach poco después, el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) está bien adaptado a su huésped humano y al entorno sanitario (Newsom, 2008). *S. aureus* es un comensal frecuente y una de las principales causas de endocarditis, bacteriemia, osteomielitis e infecciones de la piel y los tejidos blandos. Con el auge de la medicina hospitalaria, *S. aureus* también se convirtió rápidamente en una de las principales causas de infecciones relacionadas con la atención médica. La penicilina ofreció un alivio de corta duración: la resistencia surgió en la década de 1940, mediada por el gen blaZ de la  $\beta$ -lactamasa. Las primeras penicilinas antiestafilocócicas semisintéticas se desarrollaron alrededor de 1960 y se observó *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) dentro de 1 año de su primer uso clínico.

De hecho, la evidencia genómica sugiere que la resistencia a la meticilina incluso precedió al primer uso clínico de las penicilinas antiestafilocócicas (Harkins et al., 2017). La resistencia a la meticilina está mediada por mecA y se adquiere mediante la transferencia horizontal de un elemento genético móvil denominado casete cromosómico estafilocócico mec (SCCmec) (Katayama et al., 2000). El gen mecA codifica la proteína de unión a penicilina 2a (PBP2a), una enzima responsable del entrecruzamiento de los péptidoglicanos en la pared celular bacteriana. PBP2a tiene una baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos, lo que genera resistencia a toda esta clase de antibióticos (Hartman & Tomasz, 1984).

El riesgo de infección por SARM es elevado entre los niños, las personas mayores, los atletas, el personal militar, las personas que se inyectan drogas, las personas de origen indígena o en áreas urbanas desatendidas, las personas con VIH o fibrosis quística, las personas con contacto frecuente con la atención médica. y aquellos en poblaciones institucionalizadas, incluidos los presos (Boucher & Corey, 2008; David et al., 2008; Hota et al., 2007; Moran et al., 2006). Las tasas de infección por SARM aumentaron rápidamente entre la década de 1990 y principios de la de 2000. Desde 2005, se han

confirmado disminuciones paralelas en las infecciones por SARM en múltiples poblaciones de EE. UU. y Europa, especialmente entre las infecciones del torrente sanguíneo y los tejidos blandos (Dantes et al., 2013; de Kraker et al., 2013; Kallen et al., 2010; Klein et al., 2017; Landrum et al., 2012). Las tendencias pediátricas reflejan las observadas en adultos en los Estados Unidos (de Kraker et al., 2013). Aunque los factores específicos responsables de las tasas cambiantes de infección por SARM siguen siendo inciertos, los avances en la epidemiología molecular están informando una comprensión cada vez más compleja de la dinámica de la población de SARM.

Entre los primeros informes de SARM en 1961 y en la década de 1990, la infección generalmente se asoció con el contacto con la atención médica. En la década de 1990, surgieron casos de infección por SARM en personas que no habían sido hospitalizadas previamente, lo que generó definiciones separadas para HA-SARM y CA-SARM. Los aislamientos de CA-SARM se distinguieron inicialmente por tasas más bajas de resistencia a la clindamicina (particularmente en los Estados Unidos), mayor probabilidad de expresión de PVL, predominio de SCCmec tipo IV o tipo V y tipos de cepa ST5 o ST8 (David & Daum, 2010; Tenover et al., 2006). Sin embargo, desde la década de 1990, las diferencias genotípicas por sitio de adquisición han comenzado a homogeneizarse, demostrando que CA-SARM y HA-SARM pueden cada uno invadir el nicho del otro (Popovich et al., 2017).

La epidemiología molecular de *S. aureus* se caracteriza en gran medida por la aparición sucesiva de tipos de cepa predominantes regionalmente. El fago resistente a la penicilina tipo 80 o tipo 81 de *S. aureus* surgió entre 1953 y 1963. Después de originarse en los hospitales, se propagó a comunidades de América del Norte, el Reino Unido y Australia antes de retroceder inexplicablemente nuevamente (DeLeo et al., 2011). Con la aparición de MRSA en la década de 1960, HA-SARM comenzó a afectar a los hospitales de América del Norte, el Reino Unido, Australia y Japón mientras se extendía en menor medida en los países escandinavos. Los informes esporádicos de SARM que ocurrieron sin contacto previo con la atención médica comenzaron a aparecer en las décadas de

1980 y 1990, justo antes de las apariciones generalizadas de cepas CA-SARM regionalmente dominantes.

Quizás la más infame de estas cepas, USA300 (un derivado de ST8 o CC8), superó rápidamente a otros tipos de cepas circulantes como causa dominante de infecciones de piel y tejidos blandos por CA-SARM en los Estados Unidos en 2000 (Tenover & Goering, 2009). Algunos de los primeros casos de USA300 surgieron con un brote de infecciones cutáneas por CA-SARM entre un grupo de jugadores de fútbol en Pensilvania, seguido poco después por un grupo similar en una prisión de Mississippi, estableciendo las primeras asociaciones epidemiológicas entre SARM, atletas y los que están en prisión (Centers for Disease Control and Prevention, 2001, 2003).

Otros tipos de cepas de SARM bien descritos muestran patrones similares de propagación epidémica regional. Sin embargo, a diferencia de USA300 en América del Norte, los aislamientos de SARM exhiben una mayor diversidad genética a nivel mundial. *S. aureus* epidémico resistente a la meticilina (Azarian et al., 2016) (ESARM-15) ST22 (CC22) y ESARM-16 ST36 (CC30) surgieron como tipos de cepa HA-SARM predominantes en el Reino Unido a fines de la década de 1990 (Knight et al., 2012; Murchan et al., 2004; O'neill et al., 2001). Los mismos tipos de cepa, ST22 y ST30, predominan entre los aislamientos de HA-SARM en Europa continental (Johnson, 2011). ST30 (CC30) también se ha extendido con éxito a través de las regiones de Asia-Pacífico y partes de las Américas (Arias et al., 2017; DeLeo et al., 2011; Song et al., 2011). Más allá de la amplia difusión de las cepas CC30, este complejo clonal en particular se ha asociado con tasas de infección invasiva y mortalidad relativamente más altas (Blomfeldt et al., 2016). La cepa ST22 parece estar superando gradualmente a ST239, otra cepa HA-SARM ampliamente distribuida (de CC8) que se ha encontrado en Europa, Oriente Medio, Asia y el Pacífico (Rolo et al., 2012; Xie et al., 2016). El CA-SARM europeo exhibe una gran cantidad de diversidad, aunque ST80 ha sido bien descrito en partes de Europa occidental con cierta extensión al norte de África y Medio Oriente (Knight et al., 2012; Otter & French, 2010; Rolo et al., 2012). Así como USA300 ha logrado una difusión limitada más allá de los Estados Unidos, incluso las

cepas europeas relativamente exitosas, como ST30, ST22 y ST80, siguen siendo raras en los Estados Unidos (David et al., 2014).

Los mapas de cepas de aislamientos de Asia y el Pacífico son especialmente diversos, con ST72 (CC8) bien descrito en Corea, ST8 o ST30 en Japón, ST59 en Taiwán y una mayor diversidad aún en China (Chuang & Huang, 2013; Y. Liu et al., 2009; Song et al., 2011; Zhao et al., 2012). ST93 está bien descrito como una de las principales causas de infecciones de piel y tejidos blandos por CA-SARM específicamente entre las poblaciones indígenas de Australia central, mientras que ST772 (el clon de la Bahía de Bengala) se ha propagado desde la Bahía de Bengala del mismo nombre en el Océano Índico a partes de Pakistán y Nepal, lo que confirma la aparición en curso de clones distintos predominantes regionalmente (Blomfeldt et al., 2017; Harch et al., 2017).

El enfoque One Health también ha informado drásticamente la epidemiología de SARM con el reconocimiento de la transmisión de CA-SARM entre el ganado y los humanos (Casey et al., 2013, 2014). ST398 (CC398) ha sido bien informado como una causa de CA-SARM asociado al ganado en Europa desde 2005 (Witte et al., 2007). Desde entonces, se ha confirmado que ST398 es una causa de CA-SARM asociado al ganado también en Asia, Australia y las Américas, aunque no es la única cepa que ocurre en el ganado (Smith et al., 2009; Zhao et al., 2012). La transmisión entre especies puede imponer restricciones evolutivas adicionales a SARM, ya que los marcadores genéticos particulares asociados con la evasión inmune, como *scn*, *chp* y *sak*, parecen exhibir una selección divergente, estando positivamente correlacionados con la infección humana (Sung et al., 2008).

### **2.5.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE *Klebsiella pneumoniae***

*Klebsiella pneumoniae* es un patógeno que causa infecciones en animales y humanos en todo el mundo, y estas infecciones están relacionadas con la resistencia a agentes antimicrobianos muy importantes (Harada et al., 2016; Marques et al., 2019). Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a la BLEE

producida por *K. pneumoniae* como un patógeno de máxima prioridad. El género *Klebsiella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae y consiste en patógenos Gram-negativos con aspecto mucoso. El tracto digestivo de los huéspedes de animales y humanos funciona como un reservorio y, a menudo, funciona como una fuente de infección (Fertas-Aissani et al., 2013a). El género *Klebsiella* se clasifica en cuatro especies: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella terrigena* y *Klebsiella planticola*, y *Klebsiella pneumoniae* consta además de tres subespecies, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae* y *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rioescleromatis* (X. Li et al., 2004).

Los animales domésticos infectados por *K. pneumoniae* representan una amenaza no solo para la productividad ganadera, sino que también pueden representar un peligro para la salud pública, ya que estos animales constituyen el reservorio de varias cepas de *K. pneumoniae*, que se han vuelto resistentes a los medicamentos. Se pueden usar antibióticos para tratar las infecciones causadas por *K. pneumoniae*, pero estas bacterias patógenas pueden volverse resistentes a estos antibióticos. Los animales productores de alimentos y el medio ambiente son una fuente importante de estas bacterias resistentes y se ha considerado un problema de salud mundial (White et al., 2002). Las aguas superficiales, las aguas residuales, las plantas, el suelo y las superficies mucosas de los mamíferos son una fuente importante de *K. pneumoniae*. Estos factores de virulencia facilitan la aparición de neumonía, infecciones del flujo sanguíneo y abscesos hepáticos piógenos en mamíferos (Newire et al., 2013; Siu et al., 2011). *K. pneumoniae* es una bacteria patógena gram negativa y causa enfermedades que incluyen neumonía, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, infección por quemaduras y heridas y abscesos hepáticos piógenos (Rahamathulla et al., 2016).

El carácter patógeno de *K. pneumoniae* se debe a la presencia de varios genes de virulencia que codifican factores de virulencia y le permiten invadir el sistema inmunológico de los mamíferos y producir diferentes tipos de enfermedades. Los factores de virulencia más importantes son la formación de biopelículas, la hipermucoviscosidad, la síntesis de cápsulas, la adhesión, la absorción de hierro y la

formación de lipopolisacáridos (Chung The et al., 2015; Fertas-Aissani et al., 2013b). Los patógenos pertenecientes a las especies de *Klebsiella* pueden hacer colonias en la superficie de la mucosa sin mostrar patología. Desde la superficie de la mucosa, *Klebsiella* puede penetrar en los tejidos circundantes y producir infecciones letales, como neumonía, infecciones urinarias, infecciones del flujo sanguíneo y sepsis [24]. Los recién nacidos, las personas de edad avanzada que tienen un trastorno inmunitario son un objetivo particular de la infección por *K. pneumoniae* (Magill et al., 2014). Esta cepa de *Klebsiella* es altamente virulenta y tiene características genéticas específicas (Holt et al., 2015).

## **2.6. CONTROL DE PRESCRIPCIONES MÉDICAS DE ANTIBIÓTICOS**

La facilidad con la que se puede acceder a algunos medicamentos hace que la resistencia bacteriana sea un tema de debate preocupante en el mundo de la salud. Dentro de este contexto, el farmacéutico es una gran arma en la lucha contra la automedicación con antibióticos, ya que su presencia estaba obligada por ley en las farmacias, casi siempre es el último contacto con el paciente, por lo que es necesario que explique correctamente la dosificación para que no haya errores en la terapia o la venta de medicamentos controlados sin receta (Santos et al., 2007).



## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1. UBICACIÓN**

El presente estudio investigativo se realizó en el laboratorio de microbiología del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01, ubicando en la provincia de Tungurahua, para el estudio se realizó una encuesta al personal que labora en esta institución.

#### **3.2. EQUIPOS Y MATERIALES**

Para la presente investigación fueron utilizados recursos bibliográficos derivados de bases de datos indexadas con material científico de relevancia. Además, de la recopilación de los datos del laboratorio de microbiología del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01 para posteriormente la elaboración de la cartilla epidemiológica. Para la elaboración de la cartilla se utilizó el sistema *Infinity* del Hospital General Docente Ambato y el software *Whonet* para obtener los datos estadísticos.

#### **3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación fué de tipo no experimental, de enfoque cuantitativo las variables no son manipuladas ni controladas. Se limitará a observar los hechos tal y como ocurren en su ambiente natural y se obtendrá los datos de forma directa, estos datos serán de ayuda para todos los servicios del Hospital General Docente Ambato. Se realiza un proyecto de desarrollo donde se elabora la Cartilla epidemiológica para el Hospital General Docente Ambato, las técnicas empleadas serán: la observación y análisis. Los datos que se recolectarán se obtendrán de todos los cultivos positivos de los diferentes servicios del Hospital General Docente Ambato, durante el período 2019. Para

la obtención de los datos se utilizará el software WHONET y el aplicativo Baclink para la elaboración de la cartilla.

Mediante el software WHONET se extraerá la base datos, realizando una selección de los servicios, muestras, género de los pacientes, microorganismos aislados y resultados de antibiogramas.

Con todos estos datos se podrá elaborar y generar la cartilla de susceptibilidad antimicrobiana para generar la cartilla de resistencia bacteriana.

La cartilla contendrá información que contribuirá al personal de salud para generar estrategias de control y prevención en los tratamientos aplicados.

### **3.4. POBLACIÓN**

La población que se utilizará para la elaboración de la investigación será las muestras ingresadas por servicios atendidos, el sexo de los pacientes, los cultivos positivos y los antibiogramas obtenidos, además de encuestas realizadas al personal que labora en el Hospital General Docente Ambato. La muestra probabilística aleatoria contará con un universo de 35 encuestados. Para el cálculo de la muestra se utilizaron los siguientes valores Nivel de confianza del 99% y un error máximo admitido del 5%, donde la población fue  $N= 35$  personas y aplicando la fórmula se obtuvo una muestra de 33 personas ( $n= 34$ ).

### **3.5. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

La recolección de los datos se obtendrá aplicando una encuesta, además se realizará analizando los datos estadísticos obtenidos por medio del software *Whonet*.

### **3.6. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las preguntas aplicadas en la encuesta tienen un valor de 1 si es incorrecta y de 2 si es correcta, los datos obtenidos serán ingresados en el sistema estadístico SPSS versión 25,



mediante el cual nos reflejará los porcentajes y las frecuencias de cada pregunta ingresada.

### **3.7. VARIABLES RESPUESTA O RESULTADOS ALCANZADOS**

**Variable independiente:**

Infecciones bacterianas.

Infecciones multirresistentes.

**Variable dependiente:**

Cartilla epidemiológica.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. RESULTADOS

En la presente investigación obtuvimos datos sobre el personal de salud que trabaja en el Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01, tanto del grado de conocimiento en el uso de antibióticos, así como del perfil etario del personal. Además, en el proceso de elaboración de la cartilla epidemiológica se pudo determinar cuáles son los microorganismos más prevalentes dentro de los microorganismos multirresistentes.

**Tabla 2.** Caracterización sociodemográfica.

<b>Edad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
35-40	19	51.4
41-45	16	43.2
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Masculino	19	51.4
Femenino	16	43.2
<b>Ocupación</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Médico	23	62.2
Enfermera	12	32.4
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>94.6</b>

**Elaborador por:** Investigador

En la tabla 2 podemos observar características del perfil etario y ocupacional del personal de salud que trabaja en el Hospital docente Ambato y el cuál fue parte de la encuesta que se llevó a cabo. La encuesta fue aplicada a un total de 35 profesionales de la salud que trabajan en el Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01. Como resultados primarios pudimos observar un grupo homogéneo en el cual los rangos de edad predominantes son de entre 35 a 40 años (51.4%), mayoritariamente de sexo masculino (51.4%). Sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre

los grupos etarios; por otro lado, en lo referente a la ocupación se evidencia que la encuesta tuvo mayor prevalencia de médicos (62.2%) en relación a enfermeras. Este mayor porcentaje de médicos presentes en la encuesta se debe a que son los médicos quienes emiten las prescripciones para el uso de antibiótico.

Estas variables muestran que el personal de salud es una población joven que debe estar actualizada permanentemente sobre el uso de antibióticos y familiarizada conceptos como multiresistencia, microorganismos oportunistas, infecciones nosocomiales, etc.

La tabla 3 resume los resultados de la encuesta aplicada al personal de salud del Hospital General Docente Ambato Distrito de Salud 18D01.

**Tabla 3** Encuesta sobre el conocimiento de la cartilla epidemiológica y las infecciones multirresistentes.

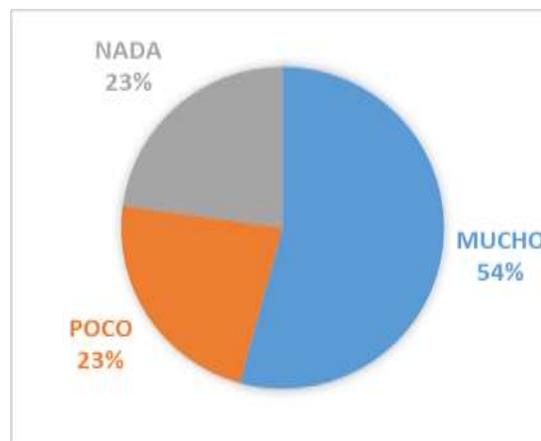
PREGUNTAS DE LA ENCUESTA	MUCHO		POCO		NADA	
	N	%	N	%	N	%
¿Piensa usted que con la información de la cartilla epidemiológica sea de utilidad para elaboración de un perfil completo?	19	54,3	8	22,9	8	22,9
¿Tiene conocimientos de lo que es una infección multirresistente?	18	51,4	8	22,9	9	25,7
¿Piensa usted que la información de la cartilla epidemiológica sea de gran importancia para racionalizar el uso de antibiótico?	24	68,6	3	8,6	8	22,9
¿Cree usted que es importante impartir información a los pacientes sobre el uso y abuso de antibióticos y sus consecuencias?	19	54,3	11	31,4	5	14,3
¿Cree usted que el mal uso de los antibióticos influye con el aumento de nuevas cepas bacterianas?	21	60,0	7	20,0	7	20,0
¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram negativas?	21	60,0	7	20,0	7	20,0
¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram positivas?	18	51,4	5	14,3	12	34,3
¿Considera que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es de gran riesgo y de mayor frecuencia en el área intrahospitalaria?	10	28,6	15	42,9	10	28,6

¿Piensa usted que es necesario por parte del Ministerio de salud coordinar capacitaciones para crear más conciencia sobre el uso de antimicrobianos?	19	54,3	9	25,7	7	20,0
Promedio		53,7		23,2		23,2

**Elaborador por:** Investigador

Para la primera pregunta “¿Piensa usted que con la información de la cartilla epidemiológica sea de utilidad para elaboración de un perfil completo?” y como se puede apreciar en la gráfica 1, 19 (54%) de los encuestados respondieron mucho, sin embargo, llama mucho la atención que 8 (23%) respondió poco y en igual proporción 8 (23%) respondieron nada.

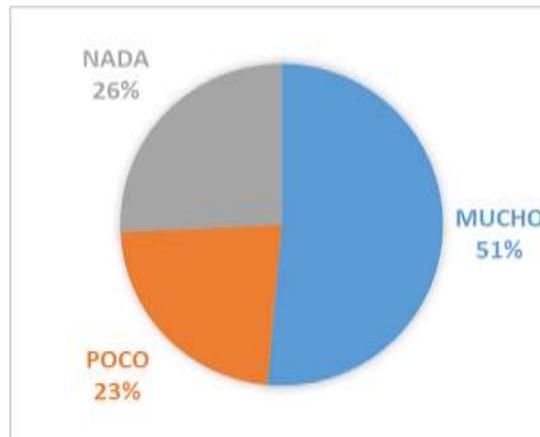
**Gráfico 1** ¿Piensa usted que con la información de la cartilla epidemiológica sea de utilidad para elaboración de un perfil completo?



**Elaborador por:** Investigador

Para la segunda pregunta “¿Tiene conocimientos de lo que es una infección multirresistente?” y como se puede apreciar en la gráfica 2, 18 (51%) respondieron mucho, 8 (23%) respondieron poco y 9 (26%) respondieron nada.

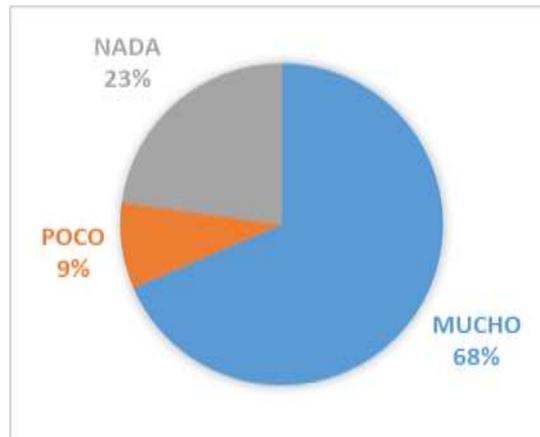
**Gráfico 2** ¿Tiene conocimientos de lo que es una infección multirresistente?



**Elaborador por:** Investigador

En la tercera pregunta “¿Piensa usted que la información de la cartilla epidemiológica sea de gran importancia para racionalizar el uso de antibiótico?” y como se puede apreciar en la gráfica 3, 24 (68%) de los encuestados respondieron Mucho, 3 (9%) Poco y 8 (23%) Nada.

**Gráfico 3** ¿Piensa usted que la información de la cartilla epidemiológica sea de gran importancia para racionalizar el uso de antibiótico?

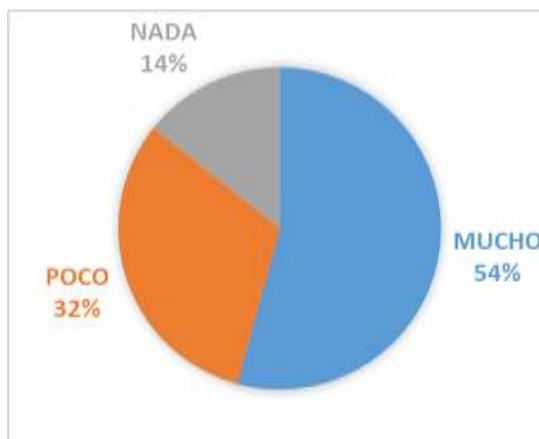


**Elaborador por:** Investigador

En la cuarta pregunta “¿Cree usted que es importante impartir información a los pacientes sobre el uso y abuso de antibióticos y sus consecuencias?”, y como se puede

apreciar en la gráfica 4, 19 (54%) respondieron Mucho, 11 (32%) Poco y los 5 (14%) restantes respondieron Nada.

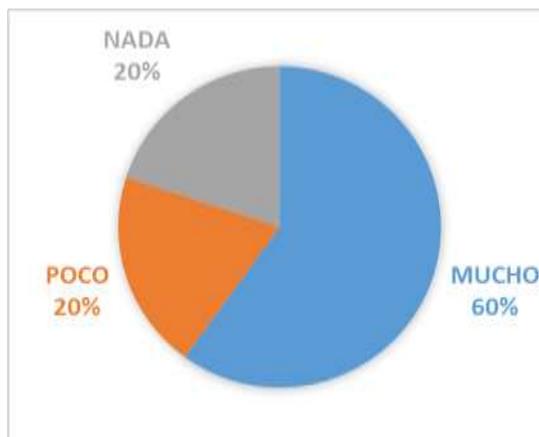
**Gráfico 4** ¿Cree usted que es importante impartir información a los pacientes sobre el uso y abuso de antibióticos y sus consecuencias?



**Elaborador por:** Investigador

Para la pregunta cinco “¿Cree usted que el mal uso de los antibióticos influye con el aumento de nuevas cepas bacterianas?” y como se puede apreciar en la gráfica 5, 21 (60%) respondieron Mucho, mientras que 7 (20%) respondieron Poco y 7 (20%) Nada.

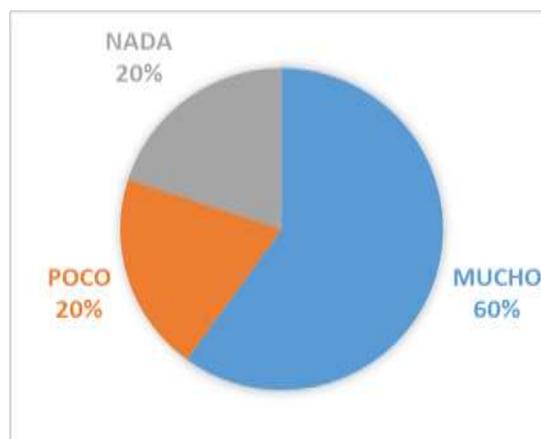
**Gráfico 5** ¿Cree usted que el mal uso de los antibióticos influye con el aumento de nuevas cepas bacterianas?



**Elaborador por:** Investigador

En la sexta pregunta “¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram negativas?” y como se puede apreciar en la gráfica 6, 21 (60%) respondieron Mucho, mientras que 7 (20%) respondieron Poco y 7 (20%) Nada.

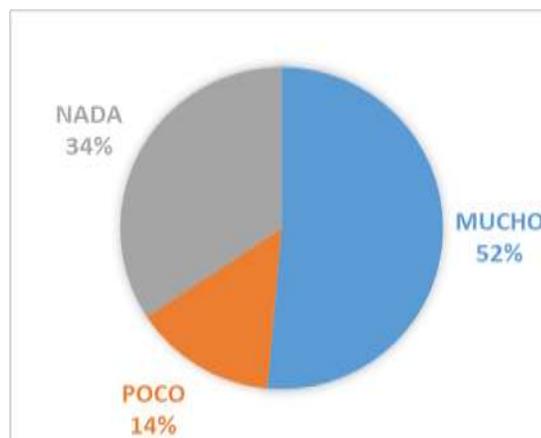
**Gráfico 6** ¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram negativas?



**Elaborador por:** Investigador

En la pregunta siete “¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram positivas?” y como se puede apreciar en la gráfica 7, 18 (52%) dijeron Mucho, por otro lado 5 (14%) dijeron Poco y 12 (34%) dijeron Nada.

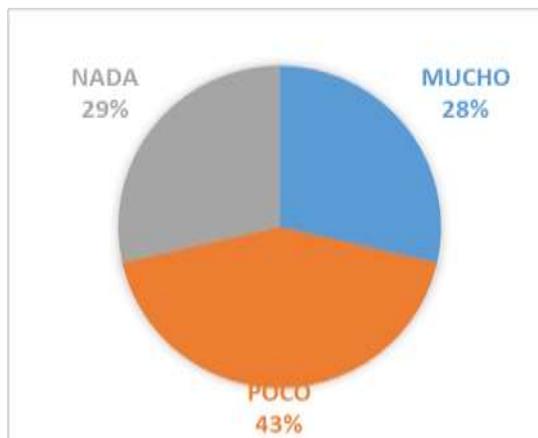
**Gráfico 7** ¿Con que frecuencia en su servicio de trabajo las bacterias que se aíslan e identifican son Gram positivas?



**Elaborador por:** Investigador

En la pregunta ocho “¿Considera que la *Pseudomonas aeruginosa* es de gran riesgo y de mayor frecuencia en el área intrahospitalaria?” y como se puede apreciar en la gráfica 8, 10 (28.5%) respondió Mucho; 15 (43%) Poco y 10 (28.5%) respondieron Nada.

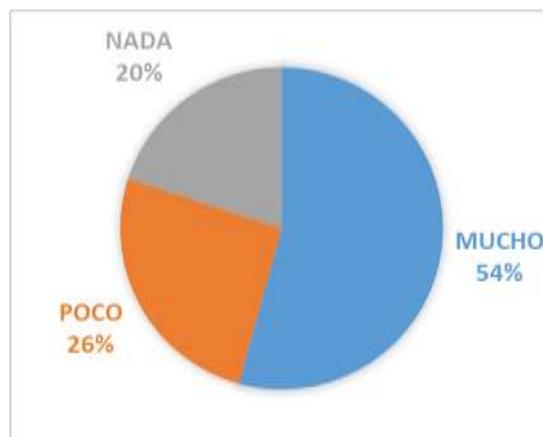
**Gráfico 8** ¿Considera que la *Pseudomonas aeruginosa* es de gran riesgo y de mayor frecuencia en el área intrahospitalaria?



**Elaborador por:** Investigador

Finalmente, en la pregunta nueve “¿Considera usted que es necesario por parte del Ministerio de salud se debería coordinar capacitaciones para crear más conciencia sobre el uso de antimicrobianos?” y como se puede apreciar en la gráfica 9, 19 (54%) respondieron Mucho, 9 (26%) Poco y 7 (20%) Nada.

**Gráfico 9** ¿Considera usted que es necesario por parte del Ministerio de salud se debería coordinar capacitaciones para crear más conciencia sobre el uso de antimicrobianos?



**Elaborador por:** Investigador

La tabla 4 y la gráfica 10 muestra el tipo de muestras que se han procesado en el hospital en el año 2019, las más relevantes fueron las muestras de orina con un 37%, otra muestra representativa dentro de los analitos estudiados fueron las muestras de secreciones con un 20%, mientras que las muestras de sangre representaron el 14% y finalmente de las muestras más representativas fueron las muestras de secreciones traqueales con un 7%. El resto de muestras llegan a un 22%.

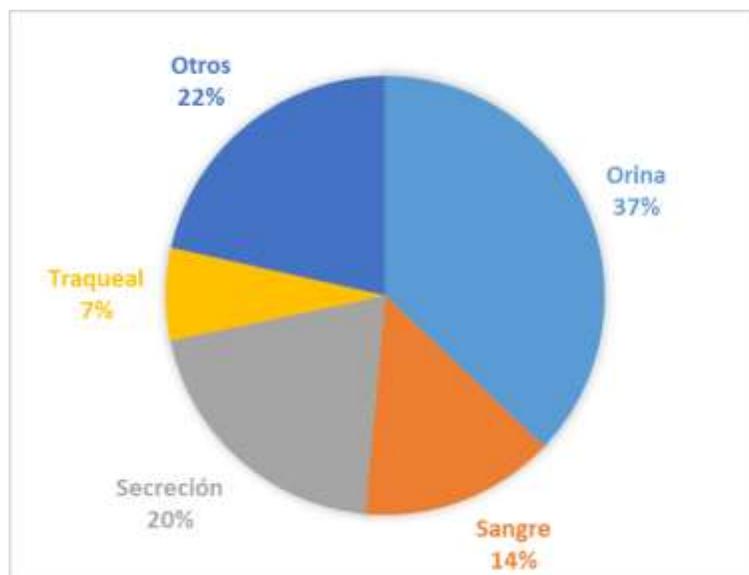
**Tabla 4** Tipo de muestras

MUESTRA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Líquido abdominal	17	1,8
Absceso	6	0,6
Articulación	2	0,2
Catéter	8	0,8
Líquido cefalorraquídeo	3	0,3
Espuito	32	3,4
Faringe	4	0,4
Herida	26	2,7
Heces	12	1,3
Hisopo	22	2,3

Ganglio linfático	9	0,9
Líquido pleural	5	0,5
Nariz	11	1,2
Ojo	19	2,0
Orina	354	37,1
Otros	2	0,2
Pie	1	0,1
Rectal	8	0,8
Sangre	137	14,4
Secreción	193	20,2
Semen	1	0,1
Tejido	5	0,5
Traqueal	65	6,8
Ulcera	6	0,6
Uretra	1	0,1
Vagina	1	0,1
<b>TOTAL</b>	<b>954</b>	<b>100</b>

**Elaborador por: Investigador**

*Gráfico 10 Tipo de muestras analizadas con mas frecuencia*



**Elaborador por: Investigador**

En la Tabla 5 y el grafico 11 se puede observar los diferentes microorganismos aislados dentro de todos los cultivos microbiológicos efectuados en el presente estudio. Como se puede observar, *Escherichia coli* es el microorganismo mas aislado con un 42%, *Klebsiella pneumoniae* con un 18%, *Staphylococcus aureus* con el 9%, *Staphylococcus epidermidis* con el 7% y otros microorganismos con un 24%.

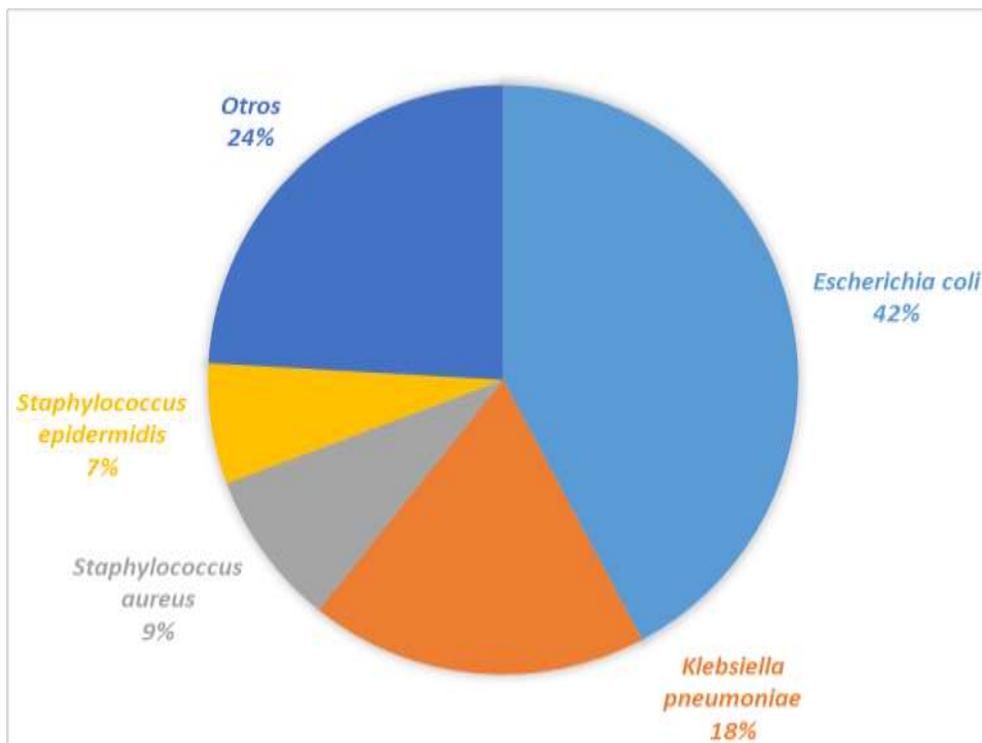
**Tabla 5** Microorganismos prevalentes en las muestras analizadas

MICROORGANISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	1	0,1
<i>Acinetobacter aumannii</i>	6	0,7
<i>Aeromona hidrophila</i>	2	0,2
<i>Aeromona veronii</i>	1	0,1
<i>Cándida albicans</i>	14	1,5
<i>Citrobacter freundii</i>	4	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	24	2,6
<i>Escherichia coli</i>	389	42,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	0,9
<i>Enterococcus faecium</i>	6	0,7
<i>Klebsiella sp.</i>	5	0,5
<i>Raoultella ornitholytica</i>	2	0,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Ozaenae</i>	1	0,1
<i>Raoultella planticola</i>	2	0,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	171	18,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	2,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,4
<i>Proteus mirabilis</i>	17	1,8
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	79	8,6
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	11	1,2

<i>Serratia sp.</i>	3	0,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	61	6,6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	0,9
<i>Staphylococcus hominis ss. hominis</i>	28	3,0
<i>Serratia marcescens</i>	25	2,7
<i>Streptococcus mitis</i>	3	0,3
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	6	0,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,1
<i>Staphylococcus sp.</i>	1	0,1
<i>Staphylococcus warneri</i>	4	0,4
<i>Shewanella algae</i>	3	0,3
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>100</b>

**Elaborador por:** Investigador

*Gráfico II Tipo de microorganismo mas frecuente*



**Elaborador por:** Investigador

Para la elaboración de la cartilla epidemiológica se utilizó un panel de 27 antibióticos, los mismos que fueron testados en 5 especies de analitos diferentes, los analitos fueron: muestras de orina, sangre, abscesos y heridas, secreciones y líquidos y otros. Esto permitió identificar a los microorganismos más prevalentes en cada una de estas muestras y posteriormente las respectivas frecuencias de las resistencias. Como se muestra en la tabla 6.



La cartilla epidemiológica muestra la frecuencia con la que están presentes las bacterias en las distintas muestras recibidas y procesadas en el Hospital, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

Realizando el análisis del total de cultivos, más la frecuencia de microorganismos se observan la prevalencia de los mecanismos de resistencia en el periodo 2019, en la cual *E. coli* presenta un mecanismo de resistencia del 9.8%, seguido de *Staphylococcus aureus* con el 5.8 % y *Klebsiella pneumoniae* con el 2.8%, dentro de lo más representativo.

**Tabla 7.** Porcentaje de los microorganismos con mecanismos de resistencia

MECANISMO DE RESISTENCIA	%
<i>Escherichia coli</i> Productora de BLEE	9.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE	2.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de Carbapenemasas	0.1

**Elaborador por:** Investigador

## 4.2. DISCUSIÓN

De los datos obtenidos de nuestra investigación hemos observado que las bacterias más prevalentes en nuestro entorno son *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, si bien dichas bacterias son encontradas frecuentemente en los cultivos bacteriológicos de las muestras más comúnmente analizadas dentro del laboratorio clínico, llama poderosamente la atención la elevada frecuencia con la que estas bacterias muestran resistencias a los antibióticos de tratamiento básico (David & Daum, 2010; Holt et al., 2015; Magill et al., 2014; Rolo et al., 2012; Xie et al., 2016). No obstante, uno de los hallazgos más importantes es que dentro de nuestro medio el microorganismo más frecuentemente aislado es *E. coli*, esta bacteria fue encontrada en diferentes tipos de analitos biológicos y aún más significantes es que fue uno de los microorganismos que más resistencias

mostro frente a los diferentes antibióticos utilizados (Cortes-Penfield et al., 2017; D'Andrea et al., 2013; H. Liu et al., 2015; Rahal, 2017).

La actual aparición de *E. coli* multidrogoresistente se está convirtiendo en una preocupación mundial, y las infecciones causadas por *E. coli* productora de BLEE MDR representan un desafío importante para todo el sistema de salud y sus diferentes actores en todo el mundo (Rahamathulla et al., 2016). En el presente estudio se observó una alta prevalencia de aislados con este patógeno de gran preocupación para el sistema de salud, dado que, al ser un microorganismo ampliamente extendido las terapias de control tradicionales se volverán rápidamente ineficaces (D'Andrea et al., 2013; H. Liu et al., 2015). Por tanto, el determinar de forma adecuada las resistencias más frecuentes de este microorganismo ayudara de sobremanera a diseñar estrategias terapéuticas más adecuadas y que permitan tener mejores resultados. Por lo dicho, la generación de cartillas de control que ayuden a la recopilación de estos datos sería de gran utilidad dentro de los sistemas de salud tanto públicos como privados.

Además de los aislamientos de *E. coli* también se aislaron microorganismos como *K. pneumoniae* y *S. aureus* que, aunque menos prevalentes en nuestro entorno no dejan de ser menos importantes dentro de la práctica clínica, ya que las resistencias mostradas por estas bacterias vienen siendo ampliamente estudiada (de Kraker et al., 2013; Holt et al., 2015; Kallen et al., 2010; Knight et al., 2012; Magill et al., 2014). Aunque inicialmente el aislamiento de este tipo de enterobacterias eran frecuentes únicamente dentro de muestras intrahospitalarias (Knight et al., 2012), cada vez es más frecuente encontrar este tipo de infecciones en la población general, lo cual es un signo de alarma dado que, se observa que la distribución de este tipo de patógenos multirresistentes está abriéndose espacio en los entornos cotidianos (Harch et al., 2017; Kallen et al., 2010).

Cabe resaltar que estudios realizados a nivel genético de este tipo de bacterias con diferentes tipos de resistencias, tienen un punto en común y es que el apareamiento de este tipo de bacterias resistentes se debe en su gran mayoría a un manejo poco adecuado

de los antibióticos y a un abuso en el consumo de los mismo (R. C. Founou et al., 2019; Pallavali et al., 2017).

En este contexto varios estudios se han enfocado en las infecciones del tracto urinario (ITU) dado que representan un importante problema de salud pública. Las ITU son de las infecciones bacterianas más comunes y pueden ser adquiridas en la comunidad o pueden ser infecciones de carácter nosocomial. De los agentes infecciosos causantes de las ITU *E. coli*, residente comensal común del tracto gastrointestinal es la principal causa de ITU (Foxman, 2010; Vila et al., 2016).

Diferentes estudios han mostrado que, a lo largo de los años, *E. coli*, así como otros miembros de las Enterobacteriaceae, se ha vuelto cada vez más resistente a los antibióticos. En particular por la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que es uno de los principales mecanismos de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluidas las cefalosporinas de primera y tercera generación (Rahal, 2017). Otras investigaciones han mostrado que los genes de tipo blaCTX-M han reemplazado blaSHV y blaTEM, como los genes ESBL más comunes (D'Andrea et al., 2013; H. Liu et al., 2015).

En el presente estudio no se realizaron pruebas de genotipificación, no obstante, por las evidencias mostradas por estudios anteriores es presumible que dentro de nuestra población los genes codificantes de  $\beta$ -lactamasas estén ampliamente extendidos en nuestro medio, por tanto, estos mecanismos de resistencia pueden ser los causantes de los resultados observados con relación a la susceptibilidad del panel de antibióticos utilizado.

Asimismo, el tratamiento y sobretratamiento de las ITU representa una proporción significativa de las prescripciones de antibióticos, lo que favorece la proliferación de bacterias resistentes (Cortes-Penfield et al., 2017). Por tanto, el uso inadecuado o excesivo de antibióticos juega un papel importante en la difusión de las BLEE-CE. Este

problema podría resolverse o limitarse mediante la introducción de políticas para restringir drásticamente las terapias antibióticas inapropiadas.

Por otro lado, si bien es cierto microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis* también son frecuentemente encontrados como patógenos del tracto urinario (Chikwendu et al., 2010; Gales et al., 2001), en nuestro trabajo la prevalencia de estos microorganismos fue baja en comparación con *E. coli*, al mismo tiempo, se observó que si bien existe una resistencia marcada a varios antibióticos testados, algunos de ellos como Ampicilina, Ampicilina-sulbactam, cefotaxima, ceftriaxona, trimetromsulfa y vancomicina aún mostraron ser eficientes frente a los microorganismos antes mencionados.

Algunos estudios muestran que cepas de *P. aeruginosa* exhiben una sensibilidad intrínseca a los  $\beta$ -lactámicos, imipenem, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (Gales et al., 2001). Sin embargo, cepas de *P. aeruginosa* resistentes a estos antibióticos han surgido y cada vez son más frecuentes (Pagani et al., 2005), teniendo en cuenta la evidencia en la cual se muestra una relación entre el uso inadecuado de antimicrobianos y la automedicación, como factor para el mayor desarrollo de resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, la incidencia de resistencia parece depender de los patrones de uso de antibióticos (Chikwendu et al., 2010; Pagani et al., 2005).

Otro de los analitos importantes dentro del laboratorio de microbiología clínica son las muestras para hemocultivos, en este apartado se pudo observar que bacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* continúan siendo muy relevantes, además de *Staphylococcus aureus*. Nuestros resultados muestran que de los hemocultivos el microorganismo más prevalente fue *Klebsiella pneumoniae* microorganismos que mostro tener baja susceptibilidad a 7 antibióticos de un panel de 17 antibióticos testado, mientras que *E. coli* mostro una baja susceptibilidad a 10 antibióticos de 13 antibióticos testados para esta infección. Esto muestra que *E. coli* es uno de los microorganismos que ha adaptado diferentes mecanismos de resistencias a varios de los antibióticos utilizados con frecuencia, lo cual represente un grave problema de Salud Pública; además dentro

de la práctica clínica resulta difícil poder encontrar un tratamiento adecuado para eliminar la infección causada por este tipo de microorganismos.

El aislamiento de organismos que poseen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se lo ha realizado en diferentes regiones del mundo. Como por ejemplo estudios realizados en Europa (Cantón et al., 2008; Coque et al., 2008), América del Norte (Bush, 2008) y Asia (Jean & Hsueh, 2011) que se han enfocado en determinar las incidencias de BLEE y otras bacterias multirresistentes. Y es en este sentido que se ha llegado a observar que la proporción de enterobacterias productoras de BLEE aisladas en hemocultivos difiere de un país a otro. La prevalencia más alta de África oriental se observó en Tanzania (Mshana et al., 2013) con un 50,3% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, mientras que la prevalencia más baja se observó en Malawi (Gray et al., 2006) con solo un 0,6 % de enterobacterias productoras de BLEE. Muy pocos estudios europeos se centraron en enterobacterias productoras de ESBL aisladas de hemocultivos únicamente. Por lo tanto, los datos son bastante limitados y los resultados de los estudios realizados en el Reino Unido difieren. Los autores de un estudio estimaron la prevalencia de *E. coli* productora de ESBL en solo el 8,1 % (Horner et al., 2014), mientras que los resultados de otro estudio sugirieron que la prevalencia era del 26,3 % (Melzer et al., 2008). Siguiendo esta línea de investigaciones un estudio realizado en América del Sur (Perú) (Adrianzén et al., 2013) mostró que el 35,2 % de las enterobacterias aisladas producían ESBL.

Acorde a las evidencias científicas planteadas nuestra investigación presenta similitud en los microorganismos prevalentes en los hemocultivos, y así como se muestra en los datos de las investigaciones citadas las prevalencias de las resistencias por parte de los microorganismos es muy variable, se menciona reiterativamente las BLEE dado que este es uno de los mecanismos de resistencia bacteriana más comunes en la actualidad. A parte de estos datos sobre mecanismos de resistencia también es importante mencionar que estos trabajos al igual que el presente ayudan a la comprensión epidemiológica de prevalencia de microorganismos bacterianos en diferentes muestras biológicas, así como

la resistencia de estos a los antibióticos y de la dificultad que resulta el encontrar un tratamiento adecuado.

Muchos patógenos, como bacterias, virus y parásitos fúngicos, pueden ser responsables de infecciones de la piel, ya que encuentran un ambiente adecuado para su colonización y proliferación en los tejidos más profundos de la piel (Khan et al., 2017; Moghadam et al., 2020; Negut et al., 2018). Las especies bacterianas más comunes que causan infecciones de heridas son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Acinetobacter baumannii*. En particular, en la fase inicial de las infecciones, dentro de la primera semana, las bacterias Gram-positivas, especialmente *S. aureus*, parecen ser los colonizadores más frecuentes (Glik et al., 2012; Huszczyński et al., 2019). A partir de la segunda semana, bacterias Gram negativas, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, comienzan a colonizar la herida, provocando sepsis si penetran en el sistema linfático y los vasos sanguíneos. Durante la última década se ha ganado conciencia sobre cuándo la cronicidad de la herida se ha relacionado con el desarrollo de biopelícula microbiana (Maillard et al., 2021). Está bien documentado que los microorganismos, bajo condiciones de estrés, cooperan y se comunican entre sí, compartiendo el mismo nicho biológico o distrito corporal, garantizando su supervivencia mutua (Maillard et al., 2021; Pinto et al., 2020).

Con estos precedentes, otro de los análisis de gran importancia en los laboratorios de microbiología clínica son las muestras provenientes de abscesos y heridas. En el presente trabajo los microorganismos aislados provenientes de este tipo de muestras fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* nuestros datos son consistentes con lo que se muestra en la literatura. De las observaciones realizadas Amikacina, Gentamicina, Meropenem e Imipenem fueron los antibióticos que mostraron una eficiencia adecuada contra los microorganismos encontrados.

El determinar la prevalencia de los microorganismos resistentes presentes en muestras de abscesos y heridas es una importante herramienta epidemiológica para poder elaborar estrategias de control de estos microorganismos. También, las infecciones asociadas con

las biopelículas son debilitantes para los pacientes, ya que pueden persistir durante meses y hacer que los pacientes pierdan la esperanza de recuperación. En particular, se ha detectado biopelícula en úlceras crónicas de las piernas (Bjarnsholt et al., 2008; Neut et al., 2011), úlceras por alimentos diabéticos (Neut et al., 2011), úlceras por presión (James et al., 2008), quemaduras (Kennedy et al., 2010), heridas malignas (Fromantin et al., 2014) y heridas quirúrgicas (Kathju et al., 2009). El biofilm representa un nicho propicio para el intercambio de genes de resistencia, por lo que los pacientes crónicos pueden representar, como mencionan previamente Howell-Jones et al., un “grupo de alto riesgo para la adquisición, portación y diseminación de genes resistentes a los antibióticos entre los microorganismos” (Howell-Jones et al., 2005).

Es así como organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) que han considerado la resistencia a los antimicrobianos como una de las diez amenazas principales para la salud mundial trabaja para aumentar el conocimiento en este campo, tanto para disminuir la tasa de infecciones microbianas como para proporcionar un uso más consciente y apropiado de fármacos antimicrobianos (World Health Organization., 2022).

Además de que como diferentes autores han mencionado la farmacoresistencia se debe al uso inadecuado de antimicrobianos en humanos y animales, lo que eventualmente ha generado la aparición de las denominadas “superbacterias” (Pallavali et al., 2017). El informe de la OMS de 2014 indica que los patógenos multirresistentes son responsables de unas 25.000 muertes y 23.000 muertes cada año en Europa y Estados Unidos, respectivamente. Además, alrededor del 50 % de las infecciones asociadas con *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* mostraron resistencia frente a los antimicrobianos más eficaces, como las cefalosporinas de tercera generación (Organization, 2014; Pallavali et al., 2017).

De hecho, confirmando lo anterior, entre los microorganismos resistentes a los antibióticos más conocidos descubiertos en hospitales, Rice et al., configuran el denominado clúster “ESKAPE” compuesto por *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K.*

*pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y especies de *Enterobacter* (Rice, 2008). Entre estos, los más peligrosos son *S. aureus* resistente a meticilina, *S. aureus* resistente a vancomicina, especies de *Acinetobacter* resistentes a carbapenem, quinolonas y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem (Boucher et al., 2009; B. Li & Webster, 2018).

Dentro de los resultados de la cartilla epidemiológica también se realizó el análisis de líquidos y secreciones en donde el perfil de bacterias aisladas fue de enterobacterias, a diferencia de los analitos antes mencionados, se evidencio que la gran mayoría de los antibióticos fueron eficientes en el control de los microorganismos. Esto puede deberse a que a la prevalencia de los microorganismos encontrados es diferente de las muestras anteriores.

Los microorganismos más prevalentes en este tipo de muestras fueron *Enterobacter aerogenes* (19%), *Enterococos spp.* (21%), *Proteus vulgaris* (21%), *Klebsiella oxytoca* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (29%).

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES, BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

#### 5.1. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha evidenciado la importancia de la recopilación de la información para esbozar una estrategia para el control de la vigilancia de las enfermedades infecciosas bacterianas. La encuesta reflejó que el 53,7% respondió que es muy importante tener el conocimiento sobre la cartilla epidemiológica y las infecciones multirresistentes, un 23,2% respondió que es de poca utilidad este conocimiento e instrumento y un 23,2% respondió que no es útil esta información.

La cartilla epidemiológica mostró la frecuencia con la que están presentes las bacterias en las distintas muestras recibidas y procesadas en el Hospital, en la cual *Escherichia coli* es el microorganismo más aislado con un 42%, *Klebsiella pneumoniae* con un 18%, *Staphylococcus aureus* con el 9%, *Staphylococcus epidermidis* con el 7% y otros microorganismos con un 24%.

La prevalencia de los mecanismos de resistencia en el periodo 2019 en el hospital, dicta que *E. coli* presenta un mecanismo de resistencia del 9.8%, *Staphylococcus aureus* con el 5.8 % y *Klebsiella pneumoniae* con el 2.8%, dentro de lo más representativo.

Tras la elaboración de esta cartilla epidemiológica se realizó la entrega al personal de docencia para que sea compartida al área de epidemiología y esta a su vez sea impartida a los diferentes servicios del Hospital General Docente Ambato, para de esta forma llevar un control y manejo de este tipo de microorganismos multidrogoresistentes así como el reporte de nuevas cepas que representen un peligro inminente para la salud pública.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

De nuestra experiencia podemos recomendar que sea implementada como política de Salud Pública una cartilla epidemiológica de bacterias multirresistentes por lo menos dentro del sistema de salud pública, dado que datos desprendidos de estos instrumentos ayudaran a establecer cuáles son los microorganismos más problemáticos en las diferentes localidades del país y, por medio de estos datos tomar medidas adecuadas para cada localidad y de forma general en el control de la administración de antibióticos.

### 5.3. BIBLIOGRAFÍA

- Abrar, S., Hussain, S., Khan, R. A., Ul Ain, N., Haider, H., & Riaz, S. (2018). Prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: first systematic meta-analysis report from Pakistan. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–11.
- Acaro Troncos, Y., & Pari Viza, M. (2020). *Expendio de antibióticos sin receta médica para el tratamiento del Covid-19 en Boticas y Farmacias del Distrito de San Martín de Porres-2020*.
- Adrianzén, D., Arbizu, Á., Ortiz, J., & Samalvides, F. (2013). *Mortality caused by bacteremia Escherichia coli and Klebsiella spp. extended-spectrum beta-lactamase-producers: a retrospective cohort from a hospital in Lima, Peru*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2017). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*.
- Arias, C. A., Reyes, J., Carvajal, L. P., Rincon, S., Diaz, L., Panesso, D., Ibarra, G., Rios, R., Munita, J. M., & Salles, M. J. (2017). A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of Staphylococcus aureus bacteremia in nine Latin American countries. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10), e00816-17.
- Azarian, T., Daum, R. S., Petty, L. A., Steinbeck, J. L., Yin, Z., Nolan, D., Boyle-Vavra, S., Hanage, W. P., Salemi, M., & David, M. Z. (2016). Intrahost evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 among individuals with reoccurring skin and soft-tissue infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 214(6), 895–905.
- Bail, L., Barreto, I. F., Ito, C. A. S., & Bitterncourt, J. I. M. (2017). PERFIL DE SENSIBILIDADE DE BACTÉRIAS ISOLADAS EM UROCULTURAS DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL BRASILEIRO. *Cadernos Da Escola de Saúde*, 17(2), 52–60.
- Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Jensen, P. Ø., Madsen, K. G., Phipps, R., Kroghfelt, K., Høiby, N., & Givskov, M. (2008). Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 2–10.

- Blomfeldt, A., Eskesen, A. N., Aamot, H. v., Leegaard, T. M., & Bjørnholt, J. v. (2016). Population-based epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: clonal complex 30 genotype is associated with mortality. *European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *35*(5), 803–813.
- Blomfeldt, A., Larssen, K. W., Moghen, A., Haugum, K., Steen, T. W., Jørgensen, S. B., & Aamot, H. v. (2017). Bengal Bay clone ST772-MRSA-V outbreak: conserved clone causes investigation challenges. *Journal of Hospital Infection*, *95*(3), 253–258.
- Boucher, H. W., & Corey, G. R. (2008). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(Supplement\_5), S344–S349.
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Scheld, M., Spellberg, B., & Bartlett, J. (2009). Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(1), 1–12.
- Brito, M. A. de, & Cordeiro, B. C. (2012). Necessidade de novos antibióticos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, *48*, 247–249.
- Bush, K. (2008). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in North America, 1987–2006. *Clinical Microbiology and Infection*, *14*, 134–143.
- Calixto, C. M. F., & Cavalheiro, É. T. G. (2012). Penicilina: efeito do acaso e momento histórico no desenvolvimento científico. *Química Nova Na Escola*, *34*(3), 118–123.
- Cantón, R., Novais, A., Valverde, A., Machado, E., Peixe, L., Baquero, F., & Coque, T. M. (2008). Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, *14*, 144–153.
- Carneiro, M. de A. (2019). *Conhecimento dos alunos de odontologia sobre antibióticos: Construção de um questionário*.
- Casey, J. A., Curriero, F. C., Cosgrove, S. E., Nachman, K. E., & Schwartz, B. S. (2013). High-density livestock operations, crop field application of manure,

- and risk of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Pennsylvania. *JAMA Internal Medicine*, 173(21), 1980–1990.
- Casey, J. A., Shopsin, B., Cosgrove, S. E., Nachman, K. E., Curriero, F. C., Rose, H. R., & Schwartz, B. S. (2014). High-density livestock production and molecularly characterized MRSA infections in Pennsylvania. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 464–470.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2001). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison--Mississippi, 2000. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 50(42), 919–922.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants--Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 52(33), 793–795.
- César, J., Oliveira, M., de Gabinete, C., Shimizu, L., Diretores, T., Porto, R. A., Bucaresky, I., Carlos, J., Moutinho, M., de Diretor, A., De, A., Oliveira, F., Trajano, M., Tavares, A., Mendes, F., Diogo, G. N., Soares, P., Carmem, D., Nunes De Oliveira, A., ... Gomes, S. M. (2015). *NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 02/2015*.
- Chikwendu, C. I., Amadi, E. S., & Obi, R. K. (2010). Prevalence and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from non-clinical urine samples. *NY Sci J*, 3(11), 194–200.
- Chioma, O. P., Martina, C. A., & Emmanuel, A. E. (2019). ESBL mediated antimicrobial nonsusceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from pregnant women in Nnewi, Nigeria. *J Adv Microbiol*, 18, 1–13.
- Chuang, Y.-Y., & Huang, Y.-C. (2013). Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(8), 698–708.
- Chung The, H., Karkey, A., Pham Thanh, D., Boinett, C. J., Cain, A. K., Ellington, M., Baker, K. S., Dongol, S., Thompson, C., & Harris, S. R. (2015). A

- high-resolution genomic analysis of multidrug-resistant hospital outbreaks of *Klebsiella pneumoniae*. *EMBO Molecular Medicine*, 7(3), 227–239.
- Coque, T. M., Baquero, F., & Canton, R. (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*, 13(47), 19044.
- Cortes-Penfield, N. W., Trautner, B. W., & Jump, R. L. P. (2017). Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults. *Infectious Disease Clinics*, 31(4), 673–688.
- da Silva, M. O., & Aquino, S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 8(4), 472–482.
- da Silva Martins, G., Mangiavacchi, B. M., Borges, F. V., & Lima, N. B. (2015). Uso indiscriminado de antibióticos pela população de São José do Calçado (ES) e o perigo das superbactérias. *Acta Biomedica Brasiliensia*, 6(2), 84–96.
- D’Andrea, M. M., Arena, F., Pallecchi, L., & Rossolini, G. M. (2013). CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6–7), 305–317.
- Dantes, R., Mu, Y., Belflower, R., Aragon, D., Dumyati, G., Harrison, L. H., Lessa, F. C., Lynfield, R., Nadle, J., & Petit, S. (2013). National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Internal Medicine*, 173(21), 1970–1978.
- David, M. Z., & Daum, R. S. (2010). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 616–687.
- David, M. Z., Daum, R. S., Bayer, A. S., Chambers, H. F., Fowler Jr, V. G., Miller, L. G., Ostrowsky, B., Baesa, A., Boyle-Vavra, S., & Eells, S. J. (2014). *Staphylococcus aureus* bacteremia at 5 US academic medical centers, 2008–2011: significant geographic variation in community-onset infections. *Clinical Infectious Diseases*, 59(6), 798–807.
- David, M. Z., Mennella, C., Mansour, M., Boyle-Vavra, S., & Daum, R. S. (2008). Predominance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pathogens causing skin and soft tissue infections in a large urban jail: risk

- factors and recurrence rates. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(10), 3222–3227.
- de Andrade, L. N., & da Costa Darini, A. L. (2016). *Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos*.
- de Kraker, M. E. A., Jarlier, V., Monen, J. C. M., Heuer, O. E., van de Sande, N., & Grundmann, H. (2013). The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), 860–868.
- de Queiroz, N. S. (2004). A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto Enfermagem*, 13(Esp), 64–70.
- DeLeo, F. R., Kennedy, A. D., Chen, L., Wardenburg, J. B., Kobayashi, S. D., Mathema, B., Braughton, K. R., Whitney, A. R., Villaruz, A. E., & Martens, C. A. (2011). Molecular differentiation of historic phage-type 80/81 and contemporary epidemic *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(44), 18091–18096.
- Estrela, T. S. (2018). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. *Brasil, Ministério Da Saúde, Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde. Saúde e Política Externa: Os*, 20, 1998–2018.
- Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res*, 4(2016), 90–101.
- Fertas-Aissani, R. E., Messai, Y., Alouache, S., & Bakour, R. (2013a). Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathologie Biologie*, 61(5), 209–216.
- Fertas-Aissani, R. E., Messai, Y., Alouache, S., & Bakour, R. (2013b). Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathologie Biologie*, 61(5), 209–216.

- Founou, L. L., Founou, R. C., & Essack, S. Y. (2016). Antibiotic resistance in the food chain: a developing country-perspective. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1881.
- Founou, R. C., Founou, L. L., Allam, M., Ismail, A., & Essack, S. Y. (2019). Whole genome sequencing of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospitalized patients in KwaZulu-Natal, South Africa. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11.
- Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2018). Extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in carriage and clinical gram-negative ESKAPE bacteria: a comparative study between a district and tertiary hospital in South Africa. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–11.
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(12), 653–660.
- Fromantin, I., Watson, S., Baffie, A., Rivat, A., Falcou, M.-C., Kriegel, I., & de Rycke Ingenior, Y. (2014). A prospective, descriptive cohort study of malignant wound characteristics and wound care strategies in patients with breast cancer. *Ostomy/Wound Management*, 60(6), 38–48.
- Gales, A. C., Jones, R. N., Turnidge, J., Rennie, R., & Ramphal, R. (2001). Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases*, 32(Supplement\_2), S146–S155.
- Gashaw, M., Berhane, M., Bekele, S., Kibru, G., Teshager, L., Yilma, Y., Ahmed, Y., Fentahun, N., Assefa, H., & Wieser, A. (2018). Emergence of high drug resistant bacterial isolates from patients with health care associated infections at Jimma University medical center: a cross sectional study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–8.
- Glik, J., Kawecki, M., Gaździk, T., & Nowak, M. (2012). The impact of the types of microorganisms isolated from blood and wounds on the results of treatment in burn patients with sepsis. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 84(1), 6–16.

- Gray, K. J., Wilson, L. K., Phiri, A., Corkill, J. E., French, N., & Hart, C. A. (2006). Identification and characterization of ceftriaxone resistance and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Malawian bacteraemic Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *57*(4), 661–665.
- Harada, K., Shimizu, T., Mukai, Y., Kuwajima, K., Sato, T., Usui, M., Tamura, Y., Kimura, Y., Miyamoto, T., & Tsuyuki, Y. (2016). Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. isolates from companion animals in Japan: clonal dissemination of multidrug-resistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 1021.
- Harch, S. A. J., MacMorran, E., Tong, S. Y. C., Holt, D. C., Wilson, J., Athan, E., & Hewagama, S. (2017). High burden of complicated skin and soft tissue infections in the Indigenous population of Central Australia due to dominant Panton Valentine leucocidin clones ST93-MRSA and CC121-MSSA. *BMC Infectious Diseases*, *17*(1), 1–7.
- Harkins, C. P., Pichon, B., Doumith, M., Parkhill, J., Westh, H., Tomasz, A., de Lencastre, H., Bentley, S. D., Kearns, A. M., & Holden, M. T. G. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biology*, *18*(1), 1–11.
- Hartman, B. J., & Tomasz, A. (1984). Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, *158*(2), 513–516.
- Hassan, S. A., Jamal, S. A., & Kamal, M. (2011). Occurrence of multidrug resistant and ESBL producing *E. coli* causing urinary tract infections. *Journal of Basic & Applied Sciences*, *7*(1).
- Holt, K. E., Wertheim, H., Zadoks, R. N., Baker, S., Whitehouse, C. A., Dance, D., Jenney, A., Connor, T. R., Hsu, L. Y., & Severin, J. (2015). Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(27), E3574–E3581.

- Horner, C., Fawley, W., Morris, K., Parnell, P., Denton, M., & Wilcox, M. (2014). *Escherichia coli* bacteraemia: 2 years of prospective regional surveillance (2010–12). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *69*(1), 91–100.
- Hota, B., Ellenbogen, C., Hayden, M. K., Aroutcheva, A., & Weinstein, R. A. (2007). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a public hospital: do public housing and incarceration amplify transmission? *Archives of Internal Medicine*, *167*(10), 1026–1033.
- Howell-Jones, R. S., Wilson, M. J., Hill, K. E., Howard, A. J., Price, P. E., & Thomas, D. W. (2005). A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *55*(2), 143–149.
- Huszczynski, S. M., Lam, J. S., & Khursigara, C. M. (2019). The role of *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in bacterial pathogenesis and physiology. *Pathogens*, *9*(1), 6.
- Imoto, A. M., Gottens, L. B. D., Castelo Branco, H. P., Santana, L. A., Monteiro, O. L. R., Fernandes, S. E. S., & Amorim, F. F. (2020). Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. *Comunicação Em Ciências Da Saúde*.
- Iroha, I. R., Oji, A. E., Nwakaeze, A. E., Ayogu, T. E., Afiukwa, F. N., Ejikeugwu, P., & Esimone, C. O. (2011). Strains of *Klebsiella pneumoniae* from intensive care unit producing CTX-M-15 extended spectrum beta-lactamases. *Am. J. Microbiol*, *2*(2), 35–39.
- James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E. deLancey, Secor, P., Sestrich, J., Costerton, J. W., & Stewart, P. S. (2008). Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, *16*(1), 37–44.
- Jean, S.-S., & Hsueh, P.-R. (2011). High burden of antimicrobial resistance in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *37*(4), 291–295.
- Johnson, A. P. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *66*(suppl\_4), iv43–iv48.

- Kadosaki, L. L., Sousa, S. F. de, & Borges, J. C. M. (2012). Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. *Rev Bras Farm*, 93(2), 128–135.
- Kallen, A. J., Mu, Y., Bulens, S., Reingold, A., Petit, S., Gershman, K. E. N., Ray, S. M., Harrison, L. H., Lynfield, R., & Dumyati, G. (2010). Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *Jama*, 304(6), 641–647.
- Katayama, Y., Ito, T., & Hiramatsu, K. (2000). A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(6), 1549–1555.
- Kateregga, J. N., Kantume, R., Atuhaire, C., Lubowa, M. N., & Ndukui, J. G. (2015). Phenotypic expression and prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in samples collected from patients in various wards of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16(1), 1–6.
- Kathju, S., Nistico, L., Hall-Stoodley, L., Post, J. C., Ehrlich, G. D., & Stoodley, P. (2009). Chronic surgical site infection due to suture-associated polymicrobial biofilm. *Surgical Infections*, 10(5), 457–461.
- Kennedy, P., Brammah, S., & Wills, E. (2010). Burns, biofilm and a new appraisal of burn wound sepsis. *Burns*, 36(1), 49–56.
- Khalifa, H. O., Soliman, A. M., Ahmed, A. M., Shimamoto, T., Nariya, H., Matsumoto, T., & Shimamoto, T. (2019). High prevalence of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria isolated from clinical settings in Egypt: recalling for judicious use of conventional antimicrobials in developing nations. *Microbial Drug Resistance*, 25(3), 371–385.
- Khan, H. A., Baig, F. K., & Mehboob, R. (2017). Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(5), 478–482.
- Kiratisin, P., Apisarnthanarak, A., Laesripa, C., & Saifon, P. (2008). Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates causing health

- care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(8), 2818–2824.
- Klein, E. Y., Mojica, N., Jiang, W., Cosgrove, S. E., Septimus, E., Morgan, D. J., & Laxminarayan, R. (2017). Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations in the United States, 2010–2014. *Clinical Infectious Diseases*, 65(11), 1921–1923.
- Knight, G. M., Budd, E. L., Whitney, L., Thornley, A., Al-Ghusein, H., Planche, T., & Lindsay, J. A. (2012). Shift in dominant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) clones over time. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2514–2522.
- Landrum, M. L., Neumann, C., Cook, C., Chukwuma, U., Ellis, M. W., Hospenthal, D. R., & Murray, C. K. (2012). Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005–2010. *Jama*, 308(1), 50–59.
- Li, B., & Webster, T. J. (2018). Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *Journal of Orthopaedic Research®*, 36(1), 22–32.
- Li, X., Zhang, D., Chen, F., Ma, J., Dong, Y., & Zhang, L. (2004). *Klebsiella singaporensis* sp. nov., a novel isomaltulose-producing bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(6), 2131–2136.
- Liu, H., Wang, Y., Wang, G., Xing, Q., Shao, L., Dong, X., Sai, L., Liu, Y., & Ma, L. (2015). The prevalence of *Escherichia coli* strains with extended spectrum beta-lactamases isolated in China. *Frontiers in Microbiology*, 6, 335.
- Liu, Y., Wang, H., Du, N., Shen, E., Chen, H., Niu, J., Ye, H., & Chen, M. (2009). Molecular evidence for spread of two major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones with a unique geographic distribution in Chinese hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(2), 512–518.
- Loureiro, R. J., Roque, F., Rodrigues, A. T., Herdeiro, M. T., & Ramalheira, E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34(1), 77–84.

- Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., & Nadle, J. (2014). Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine*, *370*(13), 1198–1208.
- Maillard, J.-Y., Kampf, G., & Cooper, R. (2021). Antimicrobial stewardship of antiseptics that are pertinent to wounds: The need for a united approach. *JAC-Antimicrobial Resistance*, *3*(1), dlab027.
- Mansouri, F., Sheibani, H., Javedani Masroor, M., & Afsharian, M. (2019). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae and urinary tract infections in pregnant/postpartum women: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, *73*(12), e13422.
- Marques, C., Menezes, J., Belas, A., Aboim, C., Cavaco-Silva, P., Trigueiro, G., Telo Gama, L., & Pomba, C. (2019). Klebsiella pneumoniae causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *74*(3), 594–602.
- Melzer, M., Petersen, I., & Cheasty, T. (2008). The difference in serotypes between extended- $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL-producing E. coli blood culture isolates at a UK district general hospital. *Journal of Hospital Infection*, *68*(4), 367–369.
- Mendes, N. S., da Costa, M. L., Miguel, R. B., Chica, J. E. L., PAULINO, T. D. E. P., AGOSTINHO, F., RODRIGUES, W. F., & MIGUEL, C. B. (2017). USO DE LINEZOLIDA NA TERAPIA MEDICAMENTOSA CONTRA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES. *REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR*, *4*(1).
- Moghadam, M. T., Khoshbayan, A., Chegini, Z., Farahani, I., & Shariati, A. (2020). Bacteriophages, a new therapeutic solution for inhibiting multidrug-resistant bacteria causing wound infection: Lesson from animal models and clinical trials. *Drug Design, Development and Therapy*, *14*, 1867.
- Moran, G. J., Krishnadasan, A., Gorwitz, R. J., Fosheim, G. E., McDougal, L. K., Carey, R. B., & Talan, D. A. (2006). Methicillin-resistant S. aureus infections

- among patients in the emergency department. *New England Journal of Medicine*, 355(7), 666–674.
- Mshana, S. E., Hain, T., Domann, E., Lyamuya, E. F., Chakraborty, T., & Imirzalioglu, C. (2013). Predominance of *Klebsiella pneumoniae* ST14 carrying CTX-M-15 causing neonatal sepsis in Tanzania. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 1–8.
- Murchan, S., Aucken, H. M., O’neill, G. L., Ganner, M., & Cookson, B. D. (2004). Emergence, spread, and characterization of phage variants of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 16 in England and Wales. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11), 5154–5160.
- Musa, B. M., Imam, H., Lendel, A., Abdulkadir, I., Gumi, H. S., Aliyu, M. H., & Habib, A. G. (2020). The burden of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Nigeria: a systematic review and meta-analysis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(4), 241–248.
- Ndihokubwayo, J. B., Yahaya, A. A., Desta, A. T., Ki-Zerbo, G., Odei, E. A., Keita, B., Pana, A. P., & Nkhoma, W. (2013). Antimicrobial resistance in the African Region: Issues, challenges and actions proposed. *African Health Monitor*, 16, 27–30.
- Negut, I., Grumezescu, V., & Grumezescu, A. M. (2018). Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*, 23(9), 2392.
- Neut, D., Tjeldens-Creusen, E. J. A., Bulstra, S. K., van der Mei, H. C., & Busscher, H. J. (2011). Biofilms in chronic diabetic foot ulcers—a study of 2 cases. *Acta Orthopaedica*, 82(3), 383–385.
- Newire, E. A., Ahmed, S. F., House, B., Valiente, E., & Pimentel, G. (2013). Detection of new SHV-12, SHV-5 and SHV-2a variants of extended spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Egypt. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12(1), 1–12.
- Newsom, S. W. B. (2008). Ogston’s coccus. *Journal of Hospital Infection*, 70(4), 369–372.

- Oliveira, A. L. D., Soares, M. M., SANTOS, T. C. D., & dos Santos, A. (2014). Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. *Uningá Review Journal*, 20(3).
- Olowe, O. A., Oladipo, G. O., Makanjuola, O. A., & Olaitan, J. O. (2012). Prevalence of extended spectrum beta-lactamases (esbls) carrying genes in *Klebsiella* spp from clinical samples at ile-ife, south western Nigeria. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*, 1(2), 129–138.
- O’neill, G. L., Murchan, S., Gil-Setas, A., & Aucken, H. M. (2001). Identification and characterization of phage variants of a strain of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-15). *Journal of Clinical Microbiology*, 39(4), 1540–1548.
- Organization, W. H. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.
- Osman, M., al Mir, H., Rafei, R., Dabboussi, F., Madec, J.-Y., Haenni, M., & Hamze, M. (2019). Epidemiology of antimicrobial resistance in Lebanese extra-hospital settings: An overview. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 123–129.
- Otter, J. A., & French, G. L. (2010). Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(4), 227–239.
- Paes, D., Rodrigo Porto Lilian de Oliveira Rodrigues Silva, E., & MRaszl, D. (2017). *RESISTENCIA MICROBIANA; Boletim Informativo da Vigilância Sanitária*.
- Pagani, L., Colinon, C., Migliavacca, R., Labonia, M., Docquier, J.-D., Nucleo, E., Spalla, M., Li Bergoli, M., & Rossolini, G. M. (2005). Nosocomial outbreak caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-13 metallo- $\beta$ -lactamase. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(8), 3824–3828.
- Pallavali, R. R., Degati, V. L., Lomada, D., Reddy, M. C., & Durbaka, V. R. P. (2017). Isolation and in vitro evaluation of bacteriophages against MDR-bacterial isolates from septic wound infections. *PloS One*, 12(7), e0179245.

- Pinto, R. M., Soares, F. A., Reis, S., Nunes, C., & van Dijck, P. (2020). Innovative strategies toward the disassembly of the EPS matrix in bacterial biofilms. *Frontiers in Microbiology, 11*, 952.
- Popovich, K. J., Snitkin, E. S., Hota, B., Green, S. J., Pirani, A., Aroutcheva, A., & Weinstein, R. A. (2017). Genomic and epidemiological evidence for community origins of hospital-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *The Journal of Infectious Diseases, 215*(11), 1640–1647.
- Porcheddu, R., Serra, C., Kelvin, D., Kelvin, N., & Rubino, S. (2020). Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *Journal of Infection in Developing Countries, 14*(2), 125–128. <https://doi.org/10.3855/jidc.12600>
- Rahal, J. J. (2017). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: how big is the problem? *Clinical Microbiology and Infection, 6*, 2–6.
- Rahamathulla, M. P., Harish, B. N., Mataseje, L., & Mulvey, M. R. (2016). Carbapenem resistance mechanisms among blood isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *African Journal of Microbiology Research, 10*(2), 45–53.
- Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. In *The Journal of infectious diseases* (Vol. 197, Issue 8, pp. 1079–1081). The University of Chicago Press.
- Rodrigues, T. S., dos Santos, A. M. R., Lima, P. C., Moura, M. E. B., Goiano, P. D. de O. L., & da Silva Fontinele, D. R. (2018). Resistência bacteriana a antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: revisão integrativa. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde, 4*.
- Rolo, J., Miragaia, M., Turlej-Rogacka, A., Empel, J., Bouchami, O., Faria, N. A., Tavares, A., Hryniewicz, W., Fluit, A. C., & de Lencastre, H. (2012). High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study. *PloS One, 7*(4), e34768.
- Santana, R. S., Viana, A. de C., Santiago, J. da S., Menezes, M. S., Lobo, I. M. F., & Marcellini, P. S. (2014). Consequências do uso excessivo de

antimicrobianos no pós-operatório: o contexto de um hospital público. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 41, 149–154.

Santos, A. L. dos, Santos, D. O., Freitas, C. C. de, Ferreira, B. L. A., Afonso, I. F., Rodrigues, C. R., & Castro, H. C. (2007). Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(6), 413–423.

Silveira, G. P., Nome, F., Gesser, J. C., Sá, M. M., & Terenzi, H. (2006). Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Química Nova*, 29, 844–855.

Siu, L. K., Fung, C.-P., Chang, F.-Y., Lee, N., Yeh, K.-M., Koh, T. H., & Ip, M. (2011). Molecular typing and virulence analysis of serotype K1 Klebsiella pneumoniae strains isolated from liver abscess patients and stool samples from noninfectious subjects in Hong Kong, Singapore, and Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3761–3765.

Smith, T. C., Male, M. J., Harper, A. L., Kroeger, J. S., Tinkler, G. P., Moritz, E. D., Capuano, A. W., Herwaldt, L. A., & Diekema, D. J. (2009). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strain ST398 is present in midwestern US swine and swine workers. *Plos One*, 4(1), e4258.

Soge, O. O., Queenan, A. M., Ojo, K. K., Adeniyi, B. A., & Roberts, M. C. (2006). CTX-M-15 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase from Nigerian Klebsiella pneumoniae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(1), 24–30.

Song, J.-H., Hsueh, P.-R., Chung, D. R., Ko, K. S., Kang, C.-I., Peck, K. R., Yeom, J.-S., Kim, S.-W., Chang, H.-H., & Kim, Y.-S. (2011). Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(5), 1061–1069.

Sousa, A., Makino, H., Bruno, V. C. M., Candido, S. L., Nogueira, B. S., Menezes, I. G., Nakazato, L., & Dutra, V. (2019). Antimicrobial resistance profile of Klebsiella pneumoniae isolated from domestic and wild animals. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 71, 584–593.

- Sung, J. M.-L., Lloyd, D. H., & Lindsay, J. A. (2008). Staphylococcus aureus host specificity: comparative genomics of human versus animal isolates by multi-strain microarray. *Microbiology*, *154*(7), 1949–1959.
- Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., & Muccillo-Baisch, A. L. (2008). Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, *24*(8), 1791–1800.
- Tenover, F. C., & Goering, R. v. (2009). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain USA300: origin and epidemiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *64*(3), 441–446.
- Tenover, F. C., McDougal, L. K., Goering, R. v, Killgore, G., Projan, S. J., Patel, J. B., & Dunman, P. M. (2006). Characterization of a Strain of Community-AssociatedMethicillin-Resistant Staphylococcus aureus WidelyDisseminated in the UnitedStates. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(1), 108–118.
- Uc-Cachón, A. H., Gracida-Osorno, C., Luna-Chi, I. G., Jiménez-Guillermo, J. G., & Molina-Salinas, G. M. (2019). High prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. *Medicina*, *55*(9), 588.
- Vila, J., Sáez-López, E., Johnson, J. R., Römling, U., Dobrindt, U., Cantón, R., Giske, C. G., Naas, T., Carattoli, A., & Martínez-Medina, M. (2016). Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, *40*(4), 437–463.
- Wannmacher, L. (2004). Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, *1*(4), 1–6.
- White, D. G., Zhao, S., Simjee, S., Wagner, D. D., & McDermott, P. F. (2002). Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. *Microbes and Infection*, *4*(4), 405–412.
- Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., & Cuny, C. (2007). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*, *13*(2), 255.

- World Health Organization. (2022). *Ten threats to global health in 2019*.  
<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- Xie, X., Bao, Y., Ouyang, N., Dai, X., Pan, K., Chen, B., Deng, Y., Wu, X., Xu, F., & Li, H. (2016). Molecular epidemiology and characteristic of virulence gene of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Sun Yat-sen Memorial hospital, Guangzhou, Southern China. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 1–10.
- Zhao, C., Liu, Y., Zhao, M., Liu, Y., Yu, Y., Chen, H., Sun, Q., Chen, H., Jiang, W., & Liu, Y. (2012). Characterization of community acquired *Staphylococcus aureus* associated with skin and soft tissue infection in Beijing: high prevalence of PVL+ ST398. *PloS One*, *7*(6), e38577.
- Zimmerman, R. A. (2010). Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. *Brasília, DF: OPAS Brasil*, 1–12.

## 5.4. ANEXOS

### Anexo 1 Oficio de entrega de la Cartilla Epidemiológica del año 2019.

Ambato 14/09/2022

**Dra. Wendy Rojas**

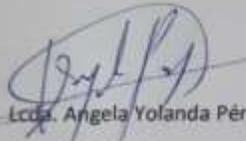
**Encargada del área de Docencia del Hospital General Docente Ambato**

**Presente**

Reciba un cordial saludo, a la vez que me permito realizar la entrega de la Cartilla Epidemiológica del año 2019, elaborada como trabajo de investigación para la Maestría de Laboratorio Clínico Cohorte 2019.

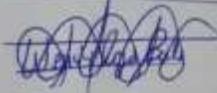
Esperando haber cumplido con el trabajo realizado, me despido y auguro muchos éxitos en su día a día.

**Atentamente**



Lcda. Angela Yolanda Pérez Zapata

C.I. 1803666823



Recibido 14-09-22

**Anexo 2** Capacitación al personal del HPDA en base a la Cartilla Epidemiológica del año 2019 elaborada.

