



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**TENDENCIA ACTUAL DE LA RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS EN BACILOS GRAMNEGATIVOS.**

ECUADOR PERIODO 2010 – 2020

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA**

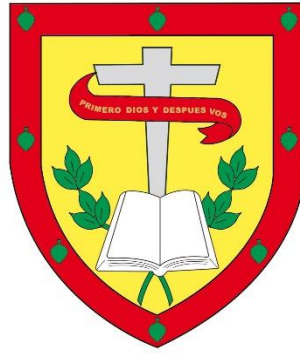
AUTORA: ELVIA CARMELINA JAPÓN GUALÁN

**DIRECTORA: Q.F. KARLA ESTEFANÍA PACHECO CÁRDENAS,
MSc.**

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**TENDENCIA ACTUAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS
EN BACILOS GRAMNEGATIVOS. ECUADOR PERIODO 2010 - 2020**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA**

AUTORA: ELVIA CARMELINA JAPÓN GUALÁN

DIRECTORA: Q.F. KARLA ESTEFANÍA PACHECO CÁRDENAS, MSc.

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Elvia Carmelina Japón Gualán portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1150717377**. Declaro ser el autor de la obra: **“Tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Ecuador periodo 2010 - 2020”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **11 de octubre de 2021**

Elvia Carmelina Japón Gualán

C.I. 1150717377

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“TENDENCIA ACTUAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN BACILOS GRAMNEGATIVOS. ECUADOR PERIODO 2010 – 2020”**, realizado por **JAPÓN GUALÁN ELVIA CARMELINA**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, **11 de octubre de 2021**

.....
Q.F. Karla Estefanía Pacheco Cárdenas

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los bacilos gramnegativos son patógenos causales de múltiples infecciones, por su gran potencial de propagación. En la actualidad la resistencia antimicrobiana constituye un grave problema de salud en todo el mundo, detectando como causa principal el uso indiscriminado e inadecuado de los antimicrobianos en los seres humanos y en los animales de consumo.

OBJETIVO: Analizar la tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos, Ecuador, durante el periodo 2010 – 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio documental de tipo descriptivo basado en artículos publicados en las siguientes bases de datos PubMed, Scopus, Redalyc, Google Académico, Web of Science, Springer, sitios web y biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca. Para la valoración de los artículos se definieron criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS: Se determinó que la prevalencia de infecciones por bacterias gramnegativas en Ecuador especialmente dentro del ámbito hospitalario, es ocasionada frecuentemente en heridas quirúrgicas, vías urinarias y vías respiratorias, especialmente en pacientes en UCI. Los agentes patógenos gramnegativos de mayor relevancia clínica fueron *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, mismos que incrementan su patogenicidad con la producción de carbapenemasas y BLEE como mecanismo de resistencia.

CONCLUSIONES: El crecimiento de tendencia de la resistencia en bacilos gramnegativos en las áreas hospitalarias es cada vez más significativo y con altas tasas de morbimortalidad debido a la producción de enzimas betalactamasas de tipo BLEE y carbapenemasas, capaces de hidrolizar a los antibióticos e imposibilitar la actividad antibacteriana.

PALABRAS CLAVE: Farmacorresistencia microbiana, farmacorresistencia bacteriana múltiple, infecciones bacterianas, bacterias gramnegativas, enterobacteriaceae.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gram-negative bacilli are causative pathogens of multiple infections, due to their great potential to spread. At present, antimicrobial resistance is a serious health problem worldwide, with the indiscriminate and inappropriate use of antimicrobials in humans and food animals being the main cause.

OBJECTIVE: To analyze the current trend of antimicrobial resistance in gram-negative bacilli, Ecuador, during the period 2010 - 2020.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive documentary study based on articles published in the following databases: PubMed, Scopus, Redalyc, Google Scholar, Web of Science, Springer, websites, and a virtual library of the Catholic University of Cuenca. Inclusion and exclusion criteria were defined for the evaluation of the articles.

RESULTS: It was determined that the prevalence of infections by gram-negative bacteria in Ecuador, especially in the hospital setting, is frequently caused in surgical wounds, urinary tract, and respiratory tract, especially in ICU patients. The most clinically relevant gram-negative pathogens were *K. pneumoniae*, *E. coli*, and *P. aeruginosa*, which increase their pathogenicity with the production of carbapenemases and BLEE as a mechanism of resistance.

CONCLUSIONS: The trend growth of resistance in gram-negative bacilli in hospital areas is increasingly significant and with high morbimortality rates due to the production of beta-lactamase enzymes of the BLEE and carbapenemases type, capable of hydrolyzing antibiotics and making antibacterial activity impossible.

KEYWORDS: Microbial drug resistance, multiple bacterial drug resistance, bacterial infections, gram-negative bacteria, enterobacteriaceae

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
I.1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
I.2. JUSTIFICACIÓN	5
I.2.1. PREGUNTAS CIENTÍFICAS	7
I.3. OBJETIVOS	7
I.3.1. Objetivo General	7
I.3.2. Objetivos Específicos.....	8
CAPÍTULO II	9
METODOLOGÍA.....	9
II.1. Diseño de investigación	10
II.2. Aspectos éticos.....	11
CAPÍTULO III	12
III. BACILOS GRAMNEGATIVOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA	13
III.1. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS.....	13
III.1.1. TAMAÑO.....	14
III.1.2. METABOLISMO BACTERIANO.....	14
III.1.3. MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA	15
III.1.4. MORFOLOGÍA MACROSCÓPICA.....	16
III. 2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS....	17
III.2.1. BACTERIAS NO FERMENTADORAS	17
III.2.2. BACTERIAS FERMENTADORAS.....	17

CAPÍTULO IV	18
IV. PRINCIPALES INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS	19
IV.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
IV.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	20
IV.3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20
IV.4. <i>Escherichia coli</i>	21
IV.5. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
IV.6. <i>Serratia marcescens</i>	23
CAPÍTULO V	24
V. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA	25
V.1. VIAS DE ADQUISICIÓN DE LA RESISTENCIA	25
V.2. LAS PRINCIPALES MULTIRRESISTENCIAS EN ENTEROBACTERIAS .	26
V.2.1. BETALACTAMASAS	26
V.2.4. CARBAPENEMASAS	29
CAPÍTULO VI	33
VI. 1. MECANISMO DE RESISTENCIA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS	34
VI.1.1. MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA DEL ANTIBIÓTICO.....	34
VI.1.2. ALTERACIONES DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR BACTERIANA.	34
VI.1.3. MODIFICACIÓN EN EL SITIO DE ATAQUE DEL ANTIBIÓTICO.....	34
VI.1.4. MECANISMO DE EFLUJO.....	35
VI.1.5. SOBRE-EXPRESIÓN DEL SITIO BLANCO.....	35
VI.2. CAUSAS DE LA RESISTENCIA DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS A LOS ANTIBACTERIANOS	36

VI.2.1. TIPOS DE RESISTENCIA.....	36
CAPÍTULO VII.....	38
VII. RESISTENCIA EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS	39
VII.1. BETALACTÁMICOS.....	39
VII.2. AMINOGLUCÓSIDOS.....	39
VII.3. GLUCOPÉPTIDOS.....	39
VII.4. MACRÓLIDOS.....	40
VII.5. QUINOLONAS.....	40
VII.6. TETRACICLINAS.....	40
VII.7. CLORANFENICOL.....	41
CAPÍTULO VIII.....	42
VIII. MÉTODOS PARA DETECTAR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.....	43
VIII.1. TÉCNICAS MOLECULARES.....	43
VIII.2. MICROARRAY.....	44
VIII.3. MÉTODOS COMERCIALES DE ANTIBIOGRAMA.....	44
VIII.4. TÉCNICAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS.....	45
VIII.5. MÉTODOS COLORIMÉTRICOS.....	45
VIII.6. MÉTODOS DE IMAGEN.....	45
VIII.7. NEFELOMETRÍA.....	45
VIII.8. ESPECTROMETRÍA DE MASAS MALDI-TOF.....	46
VIII.9. CITOMETRÍA DE FLUJO.....	46
VIII.10. QUIMIOLUMINISCENCIA Y BIOLUMINISCENCIA.....	46
VIII.11. MICROFLUIDOS.....	47

VIII.12. MÉTODO DE LISIS BACTERIANA	47
CAPÍTULO IX.....	48
IX. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS	49
CAPÍTULO X.....	54
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
X.1. CONCLUSIONES.....	55
X.2. RECOMENDACIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS REQUERIDOS	71

DEDICATORIA.

A toda mi familia, por su apoyo incondicional que me brindaron durante el transcurso de mi formación profesional, en especial a mis queridos padres Luis Japón y Vilma Gualán que siempre estuvieron en los buenos y malos momentos dándome su amor, comprensión y motivación constante. Gracias esta meta cumplida se la debo a ustedes.

A mi hijo Jadiel Isaac, por ser mi fuente de inspiración a ser mejor cada día y así tener un futuro bendecido. Te amo mi príncipe.

A mis hermanas y hermano por su cariño, por estar conmigo en todo momento, por ser parte de mi querida y hermosa familia.

¡Todo ha sido posible gracias a ustedes familia!

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente a Dios por permitirme tener salud y vida. Agradezco a toda mi familia por ser parte en el caminar de mi formación académica con sus sabios consejos y sus palabras de aliento a seguir adelante.

Gracias a mi Universidad Católica de Cuenca por abrirme las puertas y permitirme formar como persona y profesional. A las autoridades y docentes de la Carrera que apoyaron con gran entusiasmo impartiendo sus conocimientos de una manera desinteresada.

A mis compañeros por todos los momentos compartidos durante estos cinco años y por esa bonita amistad que supimos llevar dentro y fuera de la universidad.

Gracias a cada uno de ustedes, ha sido una gran satisfacción contar con su enseñanza y apoyo.

I. INTRODUCCIÓN

Desde siempre los individuos son vulnerables a padecer diversas infecciones ocasionadas por microorganismos, mismos que están relacionados con la muerte de millones de personas. El continuo incremento de ésta premisa ha generado déficit en la búsqueda de nuevas estrategias que ayuden a combatir, curar o prevenir la diseminación de las enfermedades transmisibles (1).

A mediados del siglo pasado el descubrimiento, comercialización e introducción de antibacterianos revolucionó el mundo de la medicina, produciendo cambios significativos en el paradigma terapéutico ante las enfermedades infecciosas. A pesar de ello, este avance volvió a verse amenazado por el deterioro de la eficacia de los antibióticos, ya que los microorganismos principalmente las bacterias gramnegativas fueron capaces de adaptarse, con la producción constante de mecanismos de resistencia que les permite evadir el efecto farmacológico y sobrevivir a la exposición de los fármacos. Por ello, es importante tener en cuenta que para combatir la resistencia bacteriana se debe contar con un enfoque global, multidisciplinar, basados en el apoyo, la orientación y la formación de las futuras generaciones profesionales, con el fin de que garanticen su control (2,3).

La prevalencia de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos ha incrementado constantemente con brotes en el ámbito hospitalario a nivel mundial, a más de ello han sido encontrados como colonizantes y contaminantes en individuos que se encuentran en las UCI, trabajadores de salud y el medio ambiente intra y extrahospitalario. La multiresistencia desarrollada por estos microorganismos está dejando prácticamente sin alternativas de tratamiento o curación (4).

El problema de mayor importancia clínica es la tendencia del incremento de la resistencia bacteriana, convirtiéndose en una amenaza de salud de gran magnitud a nivel mundial, puesto que provoca el descenso de seguridad en los procesos curativos y causa aumento en la morbimortalidad. La incidencia de la resistencia bacteriana también está relacionada con la prescripción y el consumo de los

antimicrobianos, pues se enuncia que de los pacientes ingresados a los hospitales el 40% recibe tratamiento antimicrobiano y se considera que el tratamiento es inapropiado en el 50% de los casos (5).

Por ende, la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifestó que la resistencia a los antimicrobianos se encuentra dentro de las diez principales amenazas de salud pública que los seres humanos enfrentan (6). Además, publicó el listado de patógenos que necesitan urgentemente nuevos antibióticos, con mayor prioridad se encuentran las bacterias gramnegativas multirresistentes entre ellas *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y la familia *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp. y *Proteus* spp. (7).

En Ecuador al igual que a nivel mundial la insalubridad, la utilización inadecuada y el abuso de los antimicrobianos son los principales responsables de la resistencia bacteriana que progresivamente se complejiza; teniendo mayor importancia médica y difícil de control debido a su multicausalidad. Estudios epidemiológicos aluden que, la principal causa de resistencia son los escasos recursos en la atención de infecciones patológicas ocasionadas por microorganismos resistentes y que tampoco existen planificaciones establecidas que regulen la utilización excesiva de los antimicrobianos dentro de los hospitales (5).

Por consiguiente, el objetivo principal de esta investigación bibliográfica es analizar la tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos, Ecuador, durante el periodo 2010 – 2020.

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO

I.1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Los bacilos gramnegativos son agentes causales de múltiples infecciones, incluso de mayor gravedad que las bacterias grampositivas, debido a su gran capacidad de diseminación. La resistencia a los antibacterianos es un problema emergente, sobre todo en los últimos años, porque a medida que se sintetiza nuevos fármacos, surgen nuevas cepas resistentes a los mismos (8,9).

El aumento de manifestación y propagación de resistencia microbiana a los antibacterianos constituye un problema de salud serio en la actualidad, detectando como causas principales el uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos en el hombre y en animales destinados para consumo humano, la carencia de antimicrobianos eficaces en poblaciones con escasos recursos, deficiencia de programas de vigilancia efectivos dentro de cada país y la falta de control en la venta de medicamentos en farmacias comunitarias, dejando prácticamente sin alternativas para el tratamiento de las infecciones, lo que provoca el riesgo de muerte, hospitalización por largo periodo de tiempo y altos recursos económicos hospitalarios (10–12).

La multiresistencia de los bacilos gramnegativos no solo está relacionada con las variaciones cromosómicas sino también por adquirir genes que son transferidos entre distintas especies (plásmidos y transposones), mismas que están en constante evolución (13).

Según los organismos internacionales de salud indican que la resistencia microbiana se ha incrementado significativamente durante estos últimos años convirtiéndose en una emergencia sanitaria. Por ello, la OMS mediante distintas organizaciones internacionales promueven activamente el desarrollo y fortalecimiento de métodos de atención encaminados a la detección de microorganismos emergentes, brotes nosocomiales, modificaciones en los patrones de resistencia y principalmente en la formación de estrategias para prevenir y controlar infecciones, así como de apoyo en los modelos de campañas para el

manejo adecuado de los antibióticos, de esta manera asegurar un cambio significativo para la lucha contra la resistencia antimicrobiana (7,8).

Sin embargo, la resistencia bacteriana, aún cuando se implementen distintas estrategias, la profilaxis personal, medidas adecuadas para precautelar el contacto, las actividades de instrucción al profesional de salud, entre otras estrategias continúan siendo crítico (14).

Los antibióticos que se utilizan en los tratamientos de infecciones ocasionadas por patógenos gramnegativos resistentes, son generalizados y en América Latina constituye un gran problema de salud, razón por la cual se busca conocer las principales causas de resistencia a los antibacterianos y la resistencia que producen por el desarrollo de mecanismos, analizados mediante revisión bibliográfica en Ecuador, durante el periodo 2010 – 2020 (13,16).

I.2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente el presente tema de investigación, posee una significativa importancia en área de la salud, ya que según estudios realizados existen cepas bacterianas con modificaciones de su mecanismo de resistencia, disminuyendo las probabilidades de encontrar un antimicrobiano válido que pueda combatirlos (17). Las infecciones causadas por los bacilos gramnegativos especialmente en pacientes inmunocomprometidos tienen un alto grado de resistencia a diferentes antibióticos (18).

Por otra parte, en los países en desarrollo y desarrollados el mayor problema se encuentra en la resistencia bacteriana dentro de los hospitales, especialmente en pacientes que presentan patologías crónicas e inmunosuprimidos (15). La aparición y propagación rápida de las bacterias resistentes a los antibióticos en los hospitales, así como el incremento de riesgo en la selección inadecuada de los antimicrobianos (8).

El problema de la resistencia no solo es asunto de los microorganismos, sino también está inmerso en el ámbito comunitario, monetario y gubernamental por la falta de la implementación de medidas adecuadas (19), por tanto, mediante el presente trabajo de investigación se busca proporcionar información útil y veraz sobre la tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos en Ecuador, asociados como un problema de salud pública a nivel mundial. La importancia que posee esta investigación radica en que la información puede ser utilizada para conocer las principales causas que se asocian a la resistencia bacteriana, así como también al uso adecuado de los antibióticos.

- **Significado o importancia de la solución del problema**

El panorama actual de resistencia antimicrobiana es bastante claro; los microorganismos especialmente los bacilos gramnegativos se encuentran en continua evolución de mecanismos de resistencia frente a los antibióticos empleados para el tratamiento, por lo que es importante concientizar al individuo y al personal de salud acerca del uso y manejo adecuado de los antimicrobianos, con el fin de contrarrestar el nivel de resistencia bacteriana en la actualidad (19).

Además, es necesario tener en cuenta que la resistencia no depende únicamente de la evolución y adaptación de los microorganismos, sino también está relacionado con el consumo inapropiado de los antibacterianos, mismo que no solo es responsabilidad de quienes prescriben, dispensan, administran y consumen, ya que esto depende de las acciones de cada uno de los actores de la sociedad: empresas farmacéuticas, médico, farmaceuta, agricultor, veterinario y en general todos los individuos de la comunidad (19).

- **Aporte**

Los datos recopilados en esta investigación servirán de información base para nuevas investigaciones a realizar en el futuro, las cuales ayudarán a profundizar el tema y ampliar nuevos conocimientos en el campo de estudio relacionado con la resistencia en bacilos gramnegativos a los antibióticos.

- **Beneficios**

Los resultados obtenidos contribuirán con información a profesionales especialmente a aquellos del área de salud (médicos, laboratoristas clínicos y todo el personal que se involucra dentro de esta área), ya que estos datos servirán de guía para un diagnóstico, prevención, control y disminución de la resistencia antimicrobiana.

- **Beneficiarios directos e Indirectos**

Los beneficiarios indirectos de este estudio son los profesionales que laboran en el área de la investigación, así como los estudiantes que deseen profundizar sus conocimientos acerca de la tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Referente a los beneficiarios directos, se destaca a la autora de la presente investigación, cuyo resultado final permitirá obtener el crédito académico que se requiere para la obtención del título de Química Farmaceuta.

I.2.1. PREGUNTAS CIENTÍFICAS

- ¿Por qué es un problema la resistencia a los antimicrobianos?
- ¿Por qué hasta la actualidad la resistencia a los antimicrobianos sigue incrementando?

I.3. OBJETIVOS

I.3.1. Objetivo General

Mediante revisión bibliográfica analizar la tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos, Ecuador, durante el periodo 2010 – 2020.

I.3.2. Objetivos Específicos

- ✓ Determinar las infecciones más frecuentes causadas por bacilos gramnegativos.
- ✓ Identificar las principales causas que conllevan a la resistencia de bacilos gramnegativos a los antibióticos.
- ✓ Describir los principales mecanismos de resistencia en bacilos gramnegativos.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

II.1. Diseño de investigación

Tipo de investigación

El estudio es de tipo documental descriptivo, realizado mediante revisión bibliográfica informativa, fundamentada en publicaciones de artículos de investigación relacionados a la “tendencia actual de la resistencia a los antibacterianos en bacilos gramnegativos”.

Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra

Para la recolección de información se basará en artículos publicados en bases de datos como: PubMed, Scopus, Redalyc, Google Académico, Web of Science, Springer, sitios web y biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca.

Se incluirán artículos en español como en inglés publicados durante el período 2010-2020.

Criterios de inclusión:

- ✓ Artículos publicados durante el período 2010-2020.
- ✓ Artículos originales y meta-análisis en español e inglés.
- ✓ Artículos originales de origen nacional e internacional.

Criterios de exclusión:

- ✓ Artículos publicados fuera del período de estudio.
- ✓ Artículos que no se relacionen con la resistencia de bacterias a los antimicrobianos

Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Se emplearon las palabras clave: *Farmacorresistencia Microbiana*, *Farmacorresistencia Bacteriana Múltiple*, *Infecciones Bacterianas*, *Bacterias Gramnegativas*, *Enterobacteriaceae*.

Para una búsqueda más precisa se utilizó operadores booleanos, mismos que permitieron relacionar de una forma lógica la variable principal en este caso *Bacilos gramnegativos* con otras palabras clave de la revisión utilizando “AND, OR, NOT”.

Se utilizó AND para tener una mayor especificidad a la búsqueda, OR para unir variables con el mismo significado y NOT para evitar confusiones en el buscador de la base de datos. Se emplearon los buscadores propios de las bases de datos mencionados anteriormente.

En la búsqueda de información se encontró 150 artículos, tales que 135 fueron selectos para posteriormente ser empleados en la investigación y los 15 restantes fueron excluidos por no contar con el idioma español/inglés o estuvieron repetidos. Los estudios selectos fueron almacenados en el gestor bibliográfico Zotero, los cuales se emplearon para la correspondiente citación bibliográfica en la normativa Vancouver.

II.2. Aspectos éticos

El actual trabajo no se basa en contradicciones bioéticas, sin embargo, cabe destacar que cada uno de los conceptos, datos, tablas y descripciones de la investigación fueron realizadas en base a la veracidad, ética y moral de acuerdo al manejo adecuado de la información establecida en esta investigación, misma que se desarrolló con el fin de dar respuesta a la investigación y que fue monitoreada por el docente tutor y la estudiante responsables de dicha investigación.

CAPÍTULO III

III. BACILOS GRAMNEGATIVOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

Los bacilos gramnegativos multirresistentes son agentes causantes de una variedad de infecciones producidas a nivel hospitalario y comunitario en todo el mundo (20). Razón por la cual, con la incidencia creciente se tiene la obligación de contar con técnicas de vigilancia epidemiológica, como el software WHONET mismo que fue desarrollado por la OMS como método práctico para la monitorización de cambios en la sensibilidad de cualquier microorganismo, permitiendo identificar los perfiles fenotípicos de resistencia a los antibióticos (21).

Los principales agentes responsables de causar graves patologías infecciosas y con tasas altas de morbimortalidad son los bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con índices altos de resistencia a betalactámicos y con producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mientras que entre los bacilos no fermentadores de lactosa de mayor relevancia clínica se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* indicando resistencia bacteriana a carbapenémicos. Estos microorganismos han demostrado multiresistencia, extremodrogoresistencia e inclusive pandrogoresistencia, ya que conlleva a un grave problema global de salud (22–24).

III.1. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS

Las bacterias son microorganismos unicelulares, pertenecientes al grupo de los procariotas, mismas que no cuentan con un núcleo definido por una membrana y de mitocondrias. La estructura superficial que dispone, rodea la membrana celular para darle rigidez, la cual también es conocida como pared celular bacteriana, se reproducen por fisión binaria, poseen material genético, sistemas encargados de la producción de energía y sistemas biosintéticos indispensables para su desarrollo y reproducción. Una gran parte de estos microorganismos están presentes en la naturaleza como suelo, agua, aire y como parte de la microbiota del hombre (25,26).

Las bacterias gramnegativas están constituidas por membrana citoplasmática interna, peptidoglicano, fosfolípidos, proteínas, espacio periplasmático, membrana externa, lipoproteína, lipopolisacáridos y porinas, como se visualiza en el gráfico 1.

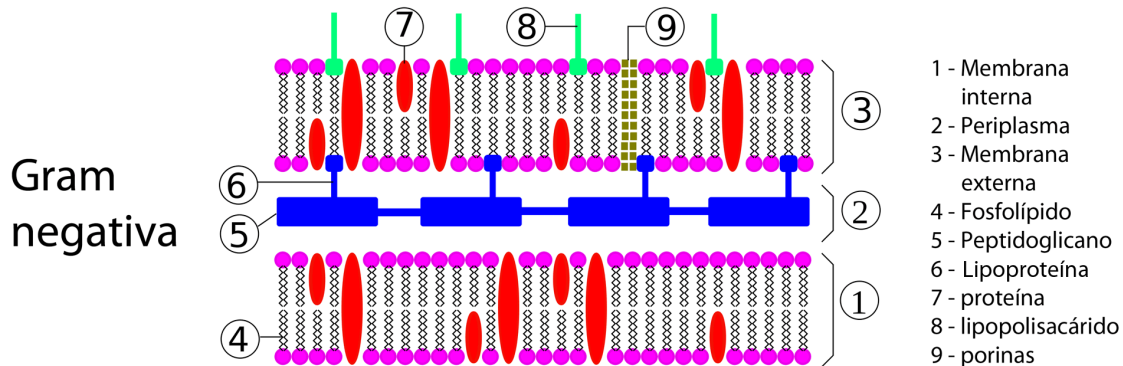


Gráfico 1. Estructura bacteria gramnegativa. Mora X., 2012 (27).

III.1.1. TAMAÑO

Se determina genéticamente y depende del género y especie de las bacterias, debido a que está relacionado por una serie de condiciones ambientales, sin embargo, por lo general poseen un tamaño que va de 0,5 a 5 micrómetros de longitud, por lo que se puede visualizar a través de un microscopio óptico o electrónico (25,26).

III.1.2. METABOLISMO BACTERIANO

Es el proceso por el cual los microorganismos adquieren energía y nutrientes esenciales para vivir y reproducir. El metabolismo se produce en las células por medio de reacciones químicas, cumplen funciones importantes como: adquirir energía química del ambiente y almacenarla para que posteriormente sean utilizadas en funciones celulares, en la formación y degradación de moléculas importantes en el desarrollo de funciones celulares específicas (movimiento y captación de nutrientes) (28).

Debido a que las transformaciones químicas en las células liberan o consumen energía, el metabolismo se divide en dos categorías catabólicas y anabólicas. Las

catabólicas generan energía o degradan enzimas de macromoléculas como lípidos, carbohidratos y proteínas que son obtenidas del lugar donde se desarrollan o de las propias sustancias de reserva, mientras que las anabólicas consumidoras de energía o biosintéticas obtienen materias primas y energía necesaria de las reacciones catabólicas (29).

Para que exista el crecimiento de un microorganismo es necesario la presencia de nutrientes que les permita formar su material celular y obtener energía. Un medio de cultivo está compuesto por un 80 a 90% de agua y la porción restante está compuesta por distintos elementos, dentro de los cuales los más esenciales son los macronutrientes como oxígeno, carbono, nitrógeno, fósforo, azufre, sodio, potasio, hierro, calcio, magnesio que requieren todos los microorganismos y los micronutrientes como zinc, manganeso, níquel, cobre, cloro, boro, silicio, selenio, entre otros, pero en cantidades menores (30,31).

Respiración: Es un proceso indispensable para la existencia de diferentes microorganismos. La respiración celular se puede dividir en dos tipos:

Aerobios: son aquellos microorganismos que necesitan la presencia del oxígeno para la respiración celular y para oxidar sustancias que sirven en la obtención de energía (32,33).

Anaerobios: estas bacterias no requieren de oxígeno para crecer y proliferarse, ya que pueden adquirir energía libre y sintetizar todos sus componentes estructurales sin contar con la presencia del oxígeno, por lo general obtienen energía a través de procesos de fermentación (33,34).

III.1.3. MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA

La forma bacteriana está definida por la rígida pared celular y generalmente se clasifican en tres formas principales en bacilos con forma de bastones, rectos o curvos; en espiroquetas en forma de espirales y en cocos en forma esférica u ovaladas; sin embargo estos últimos se subclasifican de acuerdo a la presencia de uno o más tabiques divisorios por tanto existen en cadenas (estreptococos), racimos (estafilococos) y pares (diplococos). Los bacilos generalmente no forman

agrupaciones, pero existe una variación en el tamaño denominándolos como bacilos cortos, delgados o alargados. La morfología es identificada con el microscopio óptico empleando técnicas de tinción para una mejor visualización (35,36).

III.1.4. MORFOLOGÍA MACROSCÓPICA

Por lo general los microorganismos reproducen rápidamente y se observan como colonias en medios de cultivos adecuados. Para su crecimiento es necesario incubar durante un lapso de 24 horas en un ambiente y temperatura adecuadas, que ayuden a su desarrollo. Estas colonias tienen un tamaño que varía desde 0.5 milímetros que puede ser de forma circular e irregular, cuyos bordes pueden ser ondulados o lisos. Muchas de las bacterias se las puede identificar por poseer características como la pigmentación, apariencia (brillante u opaca) o por los olores específicos de ciertos microorganismos (35).

III.1.5 TINCIÓN

Para teñir los preparados de las bacterias se requiere de tres tipos de coloraciones, mismos que se dividen en simples, diferenciales y especiales. Las simples permiten apreciar la presencia de los microorganismos, su agrupación, su forma, la existencia de esporas y otros tipos de células; mientras que las diferenciales a más de lo antes mencionado, ayudan en la diferenciación de las bacterias ya que presenta un cambio de coloración dependiendo del microorganismo. Las especiales permiten visualizar estructuras como cápsula, núcleo, flagelos, esporas, entre otros (35).

Aunque, como se mencionó anteriormente existen distintas técnicas de tinción, sin embargo, la más utilizada en bacteriología, es la técnica de Gram, método descubierto en 1884, considerado como coloración diferencial empleada para indicar las propiedades tintoriales de cualquier bacteria, es así que permite diferenciar a las bacterias en grampositivas que presentan un color violeta debido a que retienen el colorante de cristal violeta y en gramnegativas se tiñen de rosa debido a su incapacidad de retener el colorante cristal violeta luego de la decoloración (36,37).

III. 2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

III.2.1. BACTERIAS NO FERMENTADORAS

Las bacterias no fermentadoras se definen como un grupo de bacterias aerobias, que se caracterizan por ser incapaces de degradar distintos hidratos de carbono, principalmente la glucosa, como fuente de energía. Es importante mencionar que son considerados como agentes oportunistas y pueden producir infecciones graves. Dentro de las bacterias gramnegativas no fermentadoras de importancia clínica se encuentra *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Streptotrophomonas maltophilia* (38).

III.2.2. BACTERIAS FERMENTADORAS

Dentro de este grupo de mayor relevancia clínica son las bacterias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*, al igual que los anteriores son reconocidos como oportunistas y causantes de infecciones graves. Esta familia de bacterias son aerobias y anaerobias facultativas, fermentadoras de glucosa, producen gas, oxidasa negativa, catalasa positiva y reducen nitratos y nitritos (39).

Estos agentes causan enfermedades infecciosas en pacientes inmunodeficientes y hospitalizados, además pueden estar colonizados en pacientes que están con tratamiento farmacológico, produciendo enfermedades a nivel digestivo, aparato genitourinario y piel (39).

CAPÍTULO IV

IV. PRINCIPALES INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS

En Estados Unidos se calcula que en el ámbito de salud, el 60% de infecciones son ocasionadas por bacterias gramnegativas multirresistentes, lo que significa que en países de bajos y medianos recursos las cifras son mucho más elevadas. Estos microorganismos pertenecientes a distintas familias y géneros, son muy frecuentes en patologías médicas, ya que están relacionados con infecciones graves que causan problemas para establecer un tratamiento adecuado y efectivo, la fácil diseminación de la multirresistencia y la falta de nuevos antibióticos activos contra estos agentes causales (40,41).

Actualmente las patologías ocasionadas por bacterias gramnegativas se las considera como un problema de gran importancia universal, como consecuencia de un pronóstico inadecuado, ya que en algunas ocasiones se proporcionan tratamientos antimicrobianos antes de obtener los resultados microbiológicos que orienten o confirmen la verdadera causa, lo cual conlleva al aumento de resistencias antibacterianas y a la disminución de opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades infecciosas (40).

IV.1. Pseudomonas aeruginosa

Bacteria gramnegativa, oxidasa positiva, aerobia con fibrinas en la superficie celular las cuales facilitan la adherencia a las células epiteliales del hospedador provenientes del agua, suelo, animales y cantidades mínimas como microflora normal del intestino y piel del ser humano. Este patógeno se encuentra ampliamente distribuido causando enfermedades en el individuo y en algunos animales, plantas e insectos (33).

P. aeruginosa es un microorganismo responsable de ocasionar una gran diversidad de enfermedades infecciosas tanto en el ámbito comunitario como hospitalario especialmente en pacientes con un sistema inmune debilitado. Por lo general la *P. aeruginosa* causa infecciones pulmonares, respiratorias, urinarias, tejidos o sangre (sepsis), ya sea por el uso de catéteres intravenosos, sondas u otros (39,42).

Las infecciones causadas por este agente conllevan a un problema importante, ya que es el principal responsable del 10% al 20% de bacteriemias por bacterias gramnegativas adquiridas en el nosocomio, sobre todo en individuos con tratamiento antibacteriano inapropiado o en pacientes con infecciones respiratorias, la mortalidad es de 30% a 40% dentro de las primeras 24 y 48 horas de presentar sintomatología (42,43).

IV.2. *Acinetobacter baumannii*

Es un gramnegativo aerobio, que normalmente está presente en el suelo y agua, poseen un aspecto cocobacilar, oxidasa negativa, capaz de colonizar piel, mucosas, sangre, esputo, líquido pleural, orina y secreciones por el uso de dispositivos invasivos en el ámbito intrahospitalario (39).

Por otro lado, *A. baumannii* se caracteriza por su amplia resistencia natural a diferentes antimicrobianos, razón por la cual, es importante realizar pruebas de sensibilidad bacteriana con distintos antibióticos para una selección específica de tratamiento (33).

En los hospitales la *A. baumannii* produce bacteriemias, meningitis, neumonías, infecciones de vías urinarias, infecciones causadas por la utilización de catéteres intravasculares, abscesos abdominales y heridas quirúrgicas (44).

IV.3. *Stenotrophomonas maltophilia*.

Originalmente fue conocida como *Pseudomona maltophilia* y posteriormente se designó *Xanthomonas maltophilia*, es un bacilo gramnegativo no fermentador, aerobio, de metabolismo oxidativo, poco exigente, con olor característico a amoníaco y que generalmente habita en el agua; actualmente es considerado como patógeno nosocomial oportunista de emergencia clínica. Aunque es considerado como una agente de baja virulencia, al momento que produce infección puede ser difícil de tratar, por lo que posee resistencia intrínseca a una multitud de antibióticos (45).

S. maltophilia fue aislada a nivel hospitalario de distintos objetos como equipos de medir la presión arterial, tubos recolectores de muestras de sangre, máquinas de

diálisis, equipos de terapia para inhalación, nebulizadores, entre otros. Se manifiesta por neumonías, bacteriemias, endocarditis y meningitis; la colonización e infección causada por dicho patógeno principalmente en pacientes inmunodeprimidos, esta relacionado con factores tanto intrínsecos (enfermedades hematológicas, patologías crónicas, fibrosis quística, cáncer o neutropenia) como extrínsecos (catéteres venosos, permanencia en UCI y hospitalización prolongada) (45–47).

En los últimos 10 años se ha encontrado con mayor frecuencia la presencia de *S. maltophilia* en pulmones de pacientes con fibrosis quística (48).

IV.4. *Escherichia coli*

Inicialmente fue aislada y descrita por el pediatra alemán Theodore Escherich en el año de 1885, quien indicó la existencia de dicha bacteria en el intestino humano sano como huésped habitual. La nombró *Bacterium coli commune* que significa bacteria común del colon. Mientras que 1919 Castellani y Chalmers lo llamaron *Escherichia* en honor a Escherich (49,50).

E. coli bacilo gramnegativo que integra la familia *Enterobacteriaceae*, móvil, anaerobio facultativo, no posee esporas, reductor de nitritos, fermentadora de glucosa y lactosa con producción de gas y al igual que todas las bacterias gramnegativas consta de una membrana citoplasmática, membrana externa y entre las dos forman un espacio periplasmático constituido por peptidoglucano (49,50).

Pertenece a la microflora normal del intestino grueso de individuos y animales de sangre caliente y que tanto el huésped como *E. coli* obtienen un mutuo beneficio. Generalmente las cepas de *E. coli* viven y no hacen daño en la luz intestinal, a pesar de ello al momento de que traspasa las barreras gastrointestinales incluso las cepas no patógenas pueden causar enfermedades intestinales y extraintestinales tanto en individuos inmunodeprimidos como sanos (51,52).

Dentro de las Enterobacterias, *E. coli* actualmente es la principal responsable de ocasionar tanto infecciones nosocomiales como comunitarias, a más de su amplia capacidad para adquirir resistencia a los antimicrobianos. Las infecciones

producidas por este agente patógeno puede limitarse en las superficies mucosas o proliferar por todo el cuerpo; comúnmente se encuentran en zonas como: vías urinarias, sistema vascular, pulmón, glándula prostática, huesos o meninges; también puede presentar septicemia por la presencia de bacterias, debido a las defensas inadecuadas del huésped, siendo los más susceptibles los recién nacidos (39,52).

Las manifestaciones clínicas dependen de las cepas de *E. coli*, es así que la diarrea del viajero es producida por *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), la colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico ocasionada por *E. coli* enterohemorrágico (EHEC), diarrea persistente causado por *E. coli* enteroagregativa (EAEC) y diarrea acuosa de bebés causado por *E. coli* enteropatógena (EPEC) (52,53).

IV.5. *Klebsiella pneumoniae*

Se encuentra dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, de las cuales está en segundo lugar en relevancia clínica después de *E. coli*, ya que es el principal responsable del origen causal de enfermedades infecciosas oportunistas (54).

Se caracteriza por ser una bacteria gramnegativa de forma bacilar, anaerobia facultativa, inmóvil y por poseer una cápsula de polisacáridos que cumple la función de proteger al patógeno de la fagocitosis mediada por los neutrófilos y de la muerte bacteriana provocada por el sistema de complemento (55).

Este patógeno se encuentra ampliamente diseminado en el ambiente, en el huésped, coloniza piel, nasofaringe y tracto gastrointestinal, siendo las manos contaminadas uno de los vehículos responsables de brotes epidémicos en el ámbito hospitalario incluso en recién nacidos, y en consecuencia la presencia de infecciones invasoras como bacteriemias o septicemias. Además, en la actualidad es considerada como el principal agente causal de neumonías que priman en pacientes masculinos alcohólicos crónicos mayores a 40 años, clínicamente se asocia con la producción de esputo espeso y sanguinolento (56,57).

IV.6. *Serratia marcescens*

Antiguamente llamado *Bacillus prodigiosus*, por lo natural habita en el suelo y el agua. *S. marcescens* integra al grupo de la familia *Enterobacteriaceae*, es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, fermenta la glucosa con producción de gas, oxidasa negativa, se desarrolla con facilidad en medios húmedos y comestibles especialmente en almidones y carbohidratos, formando colonias pigmentadas rojas producidas por la prodigiosina (58).

Este microorganismo se transfiere de persona a persona, es considerado como un patógeno oportunista, asociado a una variedad de patologías que incluso pueden conducir a la muerte. Se los puede encontrar a nivel ambiental como en agua, cañerías e insumos intrahospitalario, por lo que es importante tener en cuenta la higiene adecuada tanto de las manos como en instrumentos hospitalarios (59,60).

En mayor proporción afecta a pacientes en áreas UCI, especialmente a pacientes con enfermedades como diabetes, neoplasia e insuficiencia renal crónica. En los adultos los brotes están relacionados con infecciones respiratorias o urinarias, mientras que en neonatos con infecciones gastrointestinales (59,60).

CAPÍTULO V

V. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Cuando se habla de resistencia antimicrobiana, se trata de una transformación de la bacteria, lo cual impide ser destruida por los antibióticos, que al principio presentaba sensibilidad, debido a que las bacterias mutan o adquieren genes de resistencia. Siendo cada vez más recurrente y significativo problema de salud a nivel universal, conllevando a no contar con el manejo terapéutico efectivo de las enfermedades infecciosas (61,62).

Los microorganismos (bacterias, virus, parásitos, hongos) tienen la capacidad de contrarrestar o resistir a las funcionalidades de los antimicrobianos (antibióticos, antiparasitarios, antivirales y antifúngicos), la resistencia puede ser de tipo natural o adquirida. La natural o intrínseca es una propiedad específica de cada uno de los microorganismos, misma que aparece antes del uso de los antimicrobianos y la resistencia adquirida aparece como consecuencia del mecanismo que obtienen los microorganismos por medio de procesos bioquímicos al ser expuestos a la presencia de los antibióticos (63–65).

La resistencia bacteriana en la actualidad viene dada como una amenaza creciente, por lo que a pesar de ello se sigue investigando antibióticos nuevos activos contra bacterias multirresistentes. Esta situación hoy por hoy es bastante alarmante para toda la población ya que, a causa de una combinación de beneficios decrecientes, mecanismos regulatorios y el uso irracional e inadecuado de los antibióticos ha provocado que algunas infecciones no puedan ser tratadas. El momento que un microorganismo presenta resistencia, es cuando se adaptan y crecen en presencia de los antibióticos (66,67).

V.1. VÍAS DE ADQUISICIÓN DE LA RESISTENCIA

Las bacterias adquieren resistencia por mutaciones en el cromosoma y por el intercambio del material genético con otras bacterias a través de diferentes mecanismos como (61):

- **Transformación:** se denomina a la transferencia o incorporación de segmentos de ADN cromosómico a una bacteria, misma que proviene de la rotura de la membrana celular de otras bacterias (64,68).

- Transducción: se da a través de un bacteriófago (virus que contaminan bacterias), cuando la bacteria donante transfiere el ADN cromosómico o plasmídico a la bacteria receptora (64).
- Transposición: produce cuando el segmento de ADN que posee genes de resistencia a los distintos antimicrobianos cambia de dirección, la transposición se basa en que la nueva copia se inserte en una posición diferente a la original (64,68).
- Conjugación: proceso en el cual dos bacterias al estar en contacto físico, intercambian el material genético por medio de plásmidos (64).

V.2. LAS PRINCIPALES MULTIRRESISTENCIAS EN ENTEROBACTERIAS

V.2.1. BETALACTAMASAS

Son enzimas de gran prevalencia, están localizadas en el espacio periplasmático ubicado en el espacio entre la membrana externa y la citoplasmática, mismas que se caracterizan por ser capaces de hidrolizar el anillo betalactámico que contienen los antibióticos, con el fin de imposibilitar su actividad antibacteriana. Estas enzimas por medio de la hidrólisis inactivan el anillo del antibacteriano antes de la llegada al sitio de acción, en las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP, por sus siglas en inglés) (69,70).

Las betalactamasas constituyen el mecanismo más importante de resistencia de las bacterias gramnegativas, los genes responsables de codificar a las enzimas se pueden encontrar en los cromosomas o en los plásmidos. Dentro de las principales se encuentran las enterobacterias como *K. pneumoniae* y *E. coli* y los bacilos no fermentadores como *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Los cuales son microorganismos capaces de inactivar a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, dicho de otro modo son resistentes a todos los betalactámicos (70,71).

V.2.2. BETALACTAMASAS TIPO AmpC

Denominadas también cefalosporinas, son enzimas activas frente a cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de betalactamasas. Dichas enzimas se pueden codificar a nivel cromosomal como el caso de AMPCES (*Aeromonas spp*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* indol positivo, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp* y *Serratia spp*) y a nivel plasmídico como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp* (4,72).

V.2.3. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Los bacilos gramnegativos son responsables de producir enzimas Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), las cuales se encargan de inactivar antimicrobianos como cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos, dichas enzimas se localizan en los plásmidos y derivan de otras betalactamasas producidas por las mismas bacterias. Debido a que es mediada por plásmidos cuenta con una característica extraordinaria en la capacidad de propagarse entre distintas especies, por otra parte, el mismo plásmido portador del gen de resistencia de estas enzimas puede codificar resistencia a otros antimicrobianos como aminoglucósidos, trimetropim/sulfametoxazol y tetraciclinas (73).

Estas enzimas se caracterizan por ejercer hidrólisis frente a cefalosporinas de segunda y tercera generación, monobactámicos, por su incapacidad de hidrolizar a cefamicinas y carbapenémicos y por ser inhibidas por lo inhibidores de betalactamasas (4).

Las BLEE de mayor importancia clínica destacan TEM, SHV y CTX-M. Se las puede caracterizar debido al espectro de hidrólisis que presentan frente a cefalosporinas es así que, TEM y SHV hidrolizan con mayor eficacia a ceftazidima que a ceftriaxona o cefotaxima, mientras que CTX-M hidroliza cefotaxima, ceftriaxoma y cefepime con más frecuencia que a ceftazidima (3,74).

Las cepas que originan BLEE generalmente son enterobacterias principalmente *K. pneumoniae* y *E. coli* y bacterias no fermentadoras como *P. aeruginosa*. La

producción de dichas cepas tiene una mayor prevalencia a nivel hospitalario, debido a la estancia hospitalaria, lo cual conlleva a que los pacientes se vean afectados por enfermedades infecciosas instauradas por bacterias con mecanismos de resistencia (75).

Los primeros casos de betalactamasas fueron reportados en Europa, después en Estados Unidos y en los últimos veinte años este mecanismo de resistencia empleado por los microorganismos se ha ido expandiendo a nivel universal, cuya importancia radica en los bacilos gramnegativos (76).

En España en 2015, un estudio realizado en 83 hospitales sobre la epidemiología de las betalactamasas, aisló un total de 379 muestras de los cuales el 70,4% de bacterias fueron productoras de BLEE, siendo de mayor prevalencia *K. pneumoniae* seguida de *E. coli* (77).

En América Latina, en una investigación publicada en el 2019, se observó que los patógenos gramnegativos con mayor prevalencia de aislamiento son las enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con producción de BLEE y carbapenemasas causando multiresistencia a los antimicrobianos. Estos microorganismos fueron identificados principalmente en países como Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela. En este caso Ecuador como otros países americanos, es uno de los países en que a nivel de granjas agrícolas se ha identificado las enzimas BLEE, debido a problemas sanitarios (78).

En México, se publicó una investigación en 2016, de las BLEE producidas por enterobacterias identificadas en hemocultivos y urocultivos durante el periodo 2012, 2013, 2014. Los resultados presentados de hemocultivo por cada año fueron de 49, 71 y 59%, en cambio en urocultivos por año se tuvo una prevalencia de 28, 27 y 33% respectivamente. Los microorganismos de frecuencia clínica encontrados en esta investigación tanto en hemocultivo como urocultivo son de la familia *Enterobacteriaceae* entre ellas *E. coli*, *S. mercenscens* y *K. pneumoniae* (79).

En Cuenca, un estudio realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso en 2014 sobre la prevalencia de bacterias productoras de betalactamasas, de 160 pacientes

ingresados el 74,4% presentó BLEE, las más afectadas fueron pacientes femeninas mayores de 70 años. Los microorganismos productores de BLEE encontrados con mayor frecuencia en el hospital fueron *E. coli* con 74.79% y *K. pneumoniae* con 23.53%. Presentaron resistencia a cefalosporinas, penicilinas, amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobacatam y fueron sensibles a ciprofloxacina, amikacina y gentamicina (80).

Mientras que, otro estudio en el 2018, determinó que de los 261 pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias validados con urocultivos positivos, 107 reportaron resistencia bacteriana presentes en patógenos gramnegativos, *E. coli* productora de BLEE 48.6%, *K. pneumoniae* 20.6% productora de BLEE y carbapenemasas; presentando resultados de resistencia alta para gentamicina y estreptomycin (81).

Entre diciembre 2017 y abril 2018, en el Hospital General Isidro Ayora en Loja-Ecuador, se realizó un estudio de infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias con producción de betalactamasas, en el cual se determinó que de 208 muestras de orina, el patógeno más frecuentemente aislado fue *E. coli* con 73.2% y *K. pneumoniae* con 17.2%, mismos que presentaron la producción BLEE (69).

V.2.4. CARBAPENEMASAS

Las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) constituyen un problema de gran magnitud en todo el mundo, razón por la cual con la finalidad de vigilar la salud de la humanidad y batallar las infecciones provocadas por bacterias gramnegativas productoras BLEE, se vió la necesidad de introducir los carbapenémicos, mismos que son antibacterianos de preferencia para tratar enfermedades infecciosas producidas por los microorganismos tanto de la familia *Enterobacteriaceae*, así como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Por ello, debido al consumo excesivo de carbapenémicos se ve como la principal causa la aparición de enzimas productoras de carbapenemasas (82).

En 1980, se obtuvo conocimiento de las carbapenemasas tras la administración de imipenem en *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis* y *Stenotrophomonas maltophilia*. No obstante, en Japón a inicios de los años 90, se aislaron por primera vez enzimas de carbapenemasas producidas por enterobacterias. Desde entonces se presentaron nuevos casos pero con una prevalencia muy limitada (83).

Las carbapenemasas son betalactamasas que constituyen la familia más importante de amplio espectro, por ser un mecanismo de resistencia de mayor importancia clínica, ya que no solo muestran resistencia a imipenem y meropenem sino también a otros betalactámicos. Por lo que, a más de degradar carbapenémicos cumplen la función de reconocer e hidrolizar a una gran parte de betalactámicos y son capaces de manifestar resistencia a las funciones de los inhibidores de betalactámicos (20,84).

La gran mayoría de cepas productoras de carbapenemasas se han aislado de la familia *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* y *E. coli*), *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Las carbapenemasas identificadas con frecuencia son enzimas de tipo KPC, NDM-1, IMP, VIM, OXA-48 y OXA-181 (83,85).

Estas enzimas de carbapenemasas se incluyeron por primera vez en 1988, las cuales se clasifican de acuerdo a sus propiedades, entre ellas tenemos las funcionales propuesto por Bush donde las enzimas forman parte de los grupos 2df, 2f y 3. Por otro lado, Ambler de acuerdo a su clasificación molecular los deriva en 3 clases: clase A (penicilinasas), clase B (metaloenzimas) y clase D (oxacilinasas) (83,85).

Las clases moleculares A y D son betalactamasas con serina en el sitio activo y la clase molecular B son metalobetalactamas con actividad dependiente del zinc en el sitio de acción (86).

Las carbapenemasas de clase A son de importancia clínica por su amplia diseminación y por ser capaces de hidrolizar carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam, estas enzimas están presentes tanto en enterobacterias como en bacterias gramnegativas no fermentadoras, de las cuales la KPC

(*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa) es la responsable principal de la diseminación de brotes nosocomiales. Las enzimas de clase B cumplen la función de hidrolizar carbapenémicos a excepción de aztreonam. Por último, las carbapenemasas de clase D se encargan de hidrolizar a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, cuyas enzimas fueron obtenidas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y enterobacterias (20,85).

En Estados Unidos se registran anualmente alrededor de 2 millones de individuos que padecen graves infecciones por bacterias resistentes, de los cuales se identifica 23.000 muertes al año, mientras que en el continente europeo al año fallecen 25.000 personas como consecuencia de la resistencia desarrollada por el microorganismo (82).

En 2016, se llevó a cabo una investigación en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca-Ecuador en 15.000 pacientes ingresados durante un año, se reportaron 85 casos de pacientes infectados, mediante cultivos con resultado positivo para EPC, lo cual indica una prevalencia del 45% de EPC. De los microorganismos aislados el 81% corresponde a *K. pneumoniae* como la más representativa de enterobacterias, seguido con el 6% de *Enterobacter*, 4% de *K. oxytoca* y en menor frecuencia *E. coli* con un 3%. Los expedientes médicos de los pacientes mostraron que los antibióticos usados con mayor frecuencia fueron el meropenem, tigeciclina, colistina, piperacilina/tazobactam, vancomicina, ciprofloxacino, ampicilina y amoxicilina/ácido clavulánico (87).

Otro estudio realizado en la UCI del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito-Ecuador, 2017; analizó 266 muestras de pacientes ingresados, de los cuales 101 fueron reportados positivos para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas como mecanismo de resistencia. En este estudio se determinó que *K. pneumoniae* posee mayor resistencia con 35%, en comparación con *P. aeruginosa* que presentó 9% de resistencia (88).

La Universidad Central de Ecuador en 2019, publicó un estudio realizado en pacientes hospitalizados que presentaron cepas productoras de carbapenemasas con valoración del antibiograma del Hospital de Especialidades de las Fuerzas

Armadas en Quito-Ecuador, 2017- 2018. De los 95 pacientes estudiados 69 dieron positivos para (KPC), dando como resultados 72.6% de prevalencia en el hospital. Así mismo se identificó KPC según el agente causal, destacando a *K. pneumoniae* con 76.9% de prevalencia en los pacientes, *E. coli* con 8.7%, *S. marcescens* con 5.8% y otros agentes que se encontró por debajo del 5% pero positivo para KPC (89).

En 2019 el estudio sobre la prevalencia de EPC en pacientes de la UCI del Hospital General Docente de Calderón (HGDC), Quito-Ecuador, entre marzo 2017 y febrero 2018, determinó mediante la manipulación de datos de historias clínicas del laboratorio de microbiología, tres aspectos importantes:

- Primero de un total de 1128 muestras procesadas, 59 contenían EPC indicando una prevalencia del 5%.
- Segundo de 783 aislamientos realizados se obtuvo 63 EPC que corresponde al 8% de prevalencia.
- Tercero, de acuerdo a todas las enterobacterias aisladas, de 405 se tuvo 63 EPC con 16% de prevalencia. Las enterobacterias encontradas con mayor prevalencia fue *K. pneumoniae*, seguida por *E. coli*, *K. aerogenes* y en menor porcentaje *S. marcescens* (90).

El artículo publicado en 2020, *Enterobacteriaceae* productora de carbapenemasas en pacientes de un Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, menciona que se realizaron hisopados rectales a un total de 2710 pacientes, de los cuales 427 dieron positivos para KPC. El microorganismo de mayor prevalencia fue *K. pneumoniae* con el 95,50%, en segundo lugar se encuentra *E. coli* con 1,40%, en tercer lugar *E. cloacae* con 1.20% y *K. aerogenes* con 1.20% y finalmente *A. baumannii* con 0.70% (91).

CAPÍTULO VI

VI. 1. MECANISMO DE RESISTENCIA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS

VI.1.1. MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA DEL ANTIBIÓTICO

Los microorganismos productores de enzimas encargadas de realizar alteraciones en las estructuras de los antimicrobianos, provocando pérdida de su efectividad, dejándolos sin posibilidades de actuar sobre las bacterias, los catalizadores que destruyen la estructura química de mayor importancia como el mecanismo de resistencia antibiótica son las betalactamasas. Estas enzimas hidrolizan los antibióticos betalactámicos e impiden que el fármaco se acople a su PBP blanco. Además, existen enzimas específicas que transforman aminoglucósidos y cloranfenicol acetil-transferasa, mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación (72,92,93).

VI.1.2. ALTERACIONES DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR BACTERIANA.

Al producir modificaciones en el diámetro de las porinas que se ubican en las membranas externas de las bacterias, pueden imposibilitar el paso del antibacteriano, por lo tanto, dicho fármaco no logra introducirse en la superficie de la bacteria y llegar al núcleo celular del microorganismo. Es un mecanismo importante en las bacterias gramnegativas pues estas contienen proteínas llamadas porinas que forman canales hidrófilos que son los encargados de permitir o impedir el paso de moléculas hidrofóbicas. Por tanto, cualquier modificación realizada en estas proteínas puede conducir a una resistencia en los antibióticos (68).

VI.1.3. MODIFICACIÓN EN EL SITIO DE ATAQUE DEL ANTIBIÓTICO.

Los microorganismos poseen la capacidad de modificar el sitio en el que se enlazan el bacilo con el antimicrobiano para suspender su acción. Este mecanismo de resistencia bacteriana consiste en la alteración de sitios característicos como la pared celular, la membrana celular, las subunidades ribosomales 50S, 30S, entre otros. Dicho mecanismo es fundamentalmente empleado por los patógenos gramnegativos, mismos que realizan modificaciones estructurales en zonas de las

PBP que son los lugares específicos donde las drogas betalactámicas realizan su función (72,93). Aquí se puede mencionar alteraciones como:

- Alteración enzimática del sitio penicillin binding proteins.
- Modificación en el ADN girasa, con resistencia a quinolonas.
- Cambios a nivel ribosomal con resistencia a aminoglucósidos.
- Al intercambiar la D-alanina con D-lactato produce resistencia para vancomicina (94).

VI.1.4. MECANISMO DE EFLUJO

Expulsa el antibacteriano del interior de la célula sin producir cambios, y sin la efectividad del fármaco. En este mecanismo los microorganismos cuentan con bombas de eflujo multidrogas en la pared bacteriana que se encargan de la internalización y expulsión, sin embargo para realizar el proceso de eliminación de uno o varios antimicrobianos depende de la cantidad de energía que se pueda utilizar en dicho proceso. El mecanismo de eflujo proporciona resistencia hacia los antibióticos en patógenos gramnegativos y grampositivos. Este mecanismo presenta resistencia a tetraciclina, cloranfenicol, quinolonas, betalactámicos, eritromicina u otros compuestos (68,95,96).

VI.1.5. SOBRE-EXPRESIÓN DEL SITIO BLANCO

Este mecanismo de sobre-expresión del sitio blanco se observa únicamente en aislamientos hospitalarios de micobacterias. Se dice que probablemente la producción de este mecanismo se debe a los promotores responsables de la transcripción de genes (29, 36).

VI.2. CAUSAS DE LA RESISTENCIA DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS A LOS ANTIBACTERIANOS

La resistencia de las bacterias gramnegativas ocurre naturalmente con el tiempo, por medio de cambios genéticos expresados básicamente por mecanismos de enzimas betalactamasas y enzimas modificantes, las cuales facilitan la degradación de los antibacterianos. El mayor problema que atribuye la resistencia microbiana se debe al mal y excesivo uso de antibióticos en seres humanos y animales (98,99).

Por otra parte, los medicamentos inadecuados, diagnósticos sin un examen previo, prescripción incorrecta, falta de control y vigilancia en las enfermedades infecciosas conllevan a la manifestación y diseminación de microorganismos con farmacorresistencia. Las bacterias resistentes a los antibióticos se encuentran en individuos, animales y ambiente (99,100).

VI.2.1. TIPOS DE RESISTENCIA

- Multidrogoresistencia

Se dice multidrogoresistencia (MDR), cuando una bacteria presenta resistencia a más de un antibiótico, un microorganismo puede tener varios genes de resistencia de los cuales cada uno proporciona resistencia únicamente a un antibacteriano en específico de al menos tres familias de antimicrobianos. Los genes con ausencia de sensibilidad se encuentran en fragmentos pequeños de ADN denominados como plásmidos que se pueden diseminar entre bacterias (101).

Dentro de las bacterias gramnegativas con MDR se encuentran *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias como *K. pneumoniae* y *E. coli* productor de BLEE (102,103).

- Resistencia extensa

Resistencia extensa (XDR), es un término aplicado especialmente en especies bacterianas de relevancia clínica. Aquella resistencia que presenta a por lo menos un fármaco de todas las familias antimicrobianas empleadas en el tratamiento de

infecciones bacterianas, con excepción de una o dos. Aquí se encuentran la *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp (103).

- Pandrogoresistencia

El término “pan” es un prefijo griego llamado como un “todo”, por lo tanto es definido como la resistencia a todos los antimicrobianos aprobados, dicho de otro modo significa que no hay hasta el momento ningún antibiótico capaz de tratar infecciones causadas por éstos agentes microbianos (103,104).

Al agrupar los genes de resistencia en los integrones, transposones y plásmidos facilita la multirresistencia para las bacterias, ya que con la acumulación de dos o tres plásmidos multirresistentes y un par de alteraciones cromosómicas es suficiente para generar pandrogoresistencia (PDR). Los microorganismos sobresalientes son *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* (105).

CAPÍTULO VII

VII. RESISTENCIA EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS

VII.1. BETALACTÁMICOS

Esta familia de medicamentos está constituida por penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Mismos, que corresponden al 50% del total de prescripciones a nivel global, a pesar de ello, los microorganismos han obtenido mecanismos de resistencia con el propósito de aniquilar a los más actuales antibióticos que pertenecen a estas familias (106).

La resistencia de bacilos gramnegativos a los betalactámicos se debe a que éstos producen enzimas betalactamasas, lo cual contribuye en disminuir la eficacia de estos antimicrobianos. Los genes que se encargan de codificar estas proteínas se encuentran localizadas en el plásmido o en el cromosoma de las bacterias. Las BLEE, reportadas con mayor prevalencia en enterobacterias, son las responsables de hidrolizar y ocasionar resistencia o causar una mínima sensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (21, 40 ,41).

VII.2. AMINOGLUCÓSIDOS

La resistencia a estos antibióticos en bacilos gramnegativos es mediada generalmente por mecanismos enzimáticos. Los aminoglucósidos son de amplio espectro y sobre todo útiles para tratar ciertas afecciones y también cuando se usa de forma sinérgica con otros antibióticos como los betalactámicos (66,94).

VII.3. GLUCOPÉPTIDOS

Son bactericidas que cumplen la función de inhibir la síntesis del peptidoglucano en la pared bacteriana, los bacilos gramnegativos son resistentes, ya que no permiten pasar moléculas por la membrana externa, lo cual impide el paso al sitio de acción. Sin embargo, para los microorganismos grampositivos multirresistentes son considerados como tratamiento de elección (108,109).

La vancomicina pertenece a la familia de los glucopéptidos, uno de los antimicrobianos empleados en la práctica clínica que, actúa principalmente rompiendo la pared de la bacteria, lo que implica su inactivación, aunque son fármacos modificados con una nueva versión más fuerte y que dificulta la

resistencia, estos patógenos siguen obteniendo mecanismos de resistencia contra estas drogas (110).

Los nuevos antibióticos como carbomicina y complestatina se obtienen de glucopéptidos y se caracterizan por poseer una manera exclusiva de atacar a los microorganismos al bloquear la acción producida por la pared celular bacteriana (111,112).

VII.4. MACRÓLIDOS

Son antibacterianos originados de forma natural o semisintética, los cuales son utilizados como antibióticos de segunda línea únicamente cuando los pacientes presentan reacciones adversas a las penicilinas. Aunque estos fármacos no son muy efectivos, se ha identificado dos importantes mecanismos de resistencia microbiana a los macrólidos relacionados con la metilación del ARN ribosomal y al sistema de bombas de eflujo, como mecanismo de alteración del blanco. Los bacilos gramnegativos han presentado resistencia a eritromicina y clindamicina (113,114).

VII.5. QUINOLONAS

Las quinolonas son bactericidas sintéticos, integradas por el ácido nalidíxico y quinolonas fluorados como norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina y mixofloxacina. La característica funcional de las quinolonas se confiere en los patógenos gramnegativos (61).

Los microorganismos presentan resistencia a esta familia de antimicrobianos, por el desarrollo de mutaciones a nivel de las subunidades de la DNA girasa cromosomal y no transferible. Actualmente se conoce tres mecanismos de resistencia provenientes de los plásmidos entre los cuales se destacan las proteínas de resistencia a quinolonas, la enzima modificante de aminoglucósidos y el sistema de eflujo (94).

VII.6. TETRACICLINAS

Es una glicilciclina utilizada en el tratamiento de distintas infecciones bacterianas, excepto para *Pseudomona* spp., ya que no posee actividad contra este patógeno. Las enterobacterias expresan resistencia debido a la expulsión activa y a las

modificaciones de enzimas citoplasmáticas que imposibilitan que las moléculas se adhieran al ribosoma, estos mecanismos de resistencia son específicos para tetraciclinas debido a que, ciertas proteínas citoplasmáticas alteran el antibiótico impidiendo el efecto que éste puede producir (66,114).

VII.7. CLORANFENICOL

Es un antimicrobiano que no se utiliza como de primera línea en tratamientos, sin embargo, se puede optar por ellos en casos especiales cuando los pacientes presenten alteraciones a la presencia de otros antimicrobianos (115). Son los encargados de inhibir la integración de ácido para-aminobenzoico con ácido tetrahidropterico. La resistencia de los microorganismos ante estos antibióticos es dado principalmente por la modificación enzimática denominada acetilación, además se ha encontrado alteraciones a causa de la permeabilidad en la parte externa de la membrana bacteriana (94,109).

CAPÍTULO VIII

VIII. MÉTODOS PARA DETECTAR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.

VIII.1. TÉCNICAS MOLECULARES

Las técnicas moleculares son utilizadas para el análisis de material genético como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), además permiten localizar y reconocer patógenos, genotipos de una misma especie y los genes que confieren resistencia durante el tratamiento antibacteriano presentes en las bacterias, con altos niveles de especificidad, sin embargo las desventajas principales son que requiere altos niveles de recursos económicos y contar con laboratorios especializados (116).

Dentro de las técnicas moleculares que se adquiere con mayor valor como una de las herramientas para el diagnóstico se encuentra la PCR también conocida como reacción en cadena de la polimerasa, misma que posibilita la identificación certera de agentes infecciosos y caracteriza los genotipos de resistencia y virulencia de la bacteria. PCR convencional, multiplex y de tiempo real están creadas para determinar las variantes genéticas de resistencia producida por los microorganismos (117).

PCR convencional requiere de doce horas aproximadamente y se desarrolló en tres etapas, la primera se basa en extraer el material genético, la segunda por medio de un termociclador se amplía el ADN varias veces duplicando siempre las moléculas del producto o amplicones, lo cual ayuda a detectar cantidades iniciales de ADN, por último la tercera con una electroforesis en gel de agarosa se procede a detectar a los amplicones (116).

La PCR multiplex permite ampliar varios fragmentos de ADN simultáneamente, también es considerado como una de las técnicas rápidas, por lo que se obtiene resultados en menos de cuatro horas (86). Por otro lado, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real ayuda a observar de manera instantánea cada uno de los ciclos de amplificaciones, al percibir una señal de fluorescencia y de esa manera identificar la concentración de ADN en la muestra; esta técnica es diseñada para obtener resultados cuantitativos calculando el número de copias de ADN y detectar

la presencia o ausencia de fragmentos de ADN y ARN, esto al compararse con una curva estándar indica la cantidad de microorganismos presentes en una muestra (118,119).

VIII.2. MICROARRAY

Microarrays o microarreglos de ADN es un método creado con el fin de analizar múltiples genes al mismo tiempo, consta de una sonda unida a una secuencia de ADN de la muestra colocado sobre una base sólida. Con esta técnica se puede apreciar múltiples genes de resistencia de varios patógenos en el mismo estudio, esto se manifiesta al momento que la sonda emite fluorescencia, así como también permite identificar genes relacionados con los factores de virulencia y genes que producen resistencia al tratamiento antibacteriano (120,121).

Esta técnica indica la presencia o ausencia de los ácidos nucleicos, en un tiempo estimado de ocho horas, con resultados de sensibilidad y especificidad de 100%, técnica utilizada en el diagnóstico clínico, microbiología clínica y vigilancia epidemiológica (116).

VIII.3. MÉTODOS COMERCIALES DE ANTIBIOGRAMA

El antibiograma es utilizado para realizar pruebas de sensibilidad bacteriana hacia los antimicrobianos, cuya técnica se basa en cultivar una muestra en el agar de Mueller Hinton y luego depositar los discos impregnados con distintos antibióticos. Posteriormente dentro de un lapso de 24 horas de incubación, se puede apreciar los resultados al observar un halo de inhibición en la placa (122).

El crecimiento bacteriano y la inhibición bacteriana producida por la concentración del fármaco se realiza a través de la concentración mínima inhibitoria (CMI) adquirida por medio de técnicas de disolución. Para determinar la CMI se mide el diámetro en la zona de inhibición, mismo que será relacionado con el diámetro de inhibición estandarizado para cada uno de los antimicrobianos expresados en milímetros. Los resultados obtenidos se los puede interpretar como sensible, intermedia o resistente, ya que depende del tamaño que forma el halo de inhibición, esta interpretación fue determinada por Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (123).

VIII.4. TÉCNICAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS

La técnica de inmunocromatografía consiste en reacciones antígeno-anticuerpo, misma que en caso de que el microorganismo presente resistencia a los antibacterianos permite apreciar enzimas bacterianas responsables de la hidrólisis del antimicrobiano. La técnica se basa en colocar la bacteria en un diluyente, para luego colocar una gota de esta dilución en la parte extrema de la tira. Si en el resultado se obtiene una banda coloreada en la tira la prueba es positiva, ya que marca un anticuerpo que percibe el antígeno del patógeno. Esta técnica es ventajosa puesto que se necesita de unos 20 minutos para obtener los resultados, es económico y no requiere de instrumentos ni personal capacitado para la aplicación (86,116).

VIII.5. MÉTODOS COLORIMÉTRICOS

En la actualidad se ha comercializado varios Kits que indican resultados en dos horas con sensibilidad y especificidad del 100%. Consiste en incubar al microorganismo junto con el antimicrobiano y en caso que el patógeno disponga de genes de resistencia el antibacteriano se deteriora y provoca una modificación de coloración por el cambio de pH. Dicha técnica es empleada básicamente para la identificación de carbapenemasas de cualquier variante (116).

VIII.6. MÉTODOS DE IMAGEN

Mediante este método se puede apreciar diez especies y seis géneros bacterianos por hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Los resultados se obtienen mediante un antibiograma, al observar la presencia o ausencia bacteriana incubada en distintas concentraciones del antimicrobiano; y en cinco horas el equipo informa la CMI y la resistencia de fenotipos de los antibiogramas en distintas concentraciones (116).

VIII.7. NEFELOMETRÍA

La nefelometría es utilizada en diagnósticos de las infecciones de vías urinarias ocasionadas por los microorganismos, consiste en medir la intensidad de radiación dispersa, mediante la producción de un haz de luz, al momento que detecta una suspensión de partículas. Esta técnica se basa en que el sistema detecta la presencia de bacterias en el tubo que contiene un medio de enriquecimiento, cuyas

señales obtenidas son analizadas mediante un software que se encarga de vigilar las curvas de crecimiento, de esta manera, el sistema informa la concentración microbiana de la muestra (122).

VIII.8. ESPECTROMETRÍA DE MASAS MALDI-TOF

La espectrometría de masas con desorción/ionización láser asistida por una matriz asociada a tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS) permite identificar de forma rápida a los microorganismos patógenos (bacterias, levaduras y hongos), por medio de un examen del perfil de enzimas ribosomales de una muestra determinada, con espectros de masas especiales para cada una de las especies y géneros. Mientras que en el antibiograma el sistema MALDI-TOF en tres horas predice si los microorganismos contienen enzimas que causan hidrólisis del antibiótico. Este método tiene ventajas por ser económico, rápido y muy fácil de usar (124–126).

VIII.9. CITOMETRÍA DE FLUJO

Técnica de importancia para el diagnóstico clínico, que consiste en el análisis y cuantificación de varias características celulares o partículas por medio de muestras biológicas como sangre, médula ósea o líquido cefalorraquídeo. Esta técnica se fundamenta en estudiar las partículas o células en un medio líquido que es capaz de organizar en fila el flujo de células de forma individual al interceptar con una fuente de luz, una vez ocurrido esto facilita caracterizar, separar y cuantificar los parámetros de una sola célula; y con la utilización de fluorocromos permite analizar el potencial de la membrana, la acción proteica, el tamaño de la célula, la integridad de la membrana celular y la concentración bacteriana, mismos que contribuyen información sobre la sensibilidad de las bacterias hacia los antimicrobianos (122,127).

VIII.10. QUIMIOLUMINISCENCIA Y BIOLUMINISCENCIA.

La quimioluminiscencia es la emisión de radiación causada por la producción de alteraciones químicas, al momento que las moléculas estimuladas cambian a su forma característica. La viabilidad de los agentes microbianos se presenta al comparar la señal quimioluminiscente entre cepas incubadas con antibacterianos y cepas incubadas sin antibacterianos. En este caso si la cepa indica una sensibilidad

al antibiótico, se proporcionará una señal mucho menor que la del cultivo sin antibiótico, en cambio sí es resistente, tanto en los cultivos incubados con presencia o ausencia del antibacteriano las señales obtenidas serán idénticas (116).

La bioluminiscencia es una forma de quimioluminiscencia que se aprecia en los organismos vivos como efecto de una reacción química, como es el caso de la luciérnaga. Para determinar la sensibilidad bacteriana por medio de esta técnica se basa en medir la adenosín trifosfato (ATP) bacteriana de origen intra o extra celular o total, a través del cálculo de CMI obtenida por bioluminiscencia provenientes de bacterias incubadas con antimicrobianos y bacterias incubadas sin antimicrobianos que viene a ser el grupo control. En el cual, si se mide ATP en el espacio intracelular de las bacterias con sensibilidad a antibacterianos indican una menor bioluminiscencia; en cambio al medir ATP en el espacio extracelular de los microorganismos sensibles se obtendrá un aumento de bioluminiscencia de ATP, y al medir ATP total de los patógenos sensibles se producirá un aumento de la señal de ATP. Si en esta técnica las bacterias son resistentes a los antimicrobianos, los resultados obtenidos serán similares en los medios con o sin antibiótico (122).

VIII.11. MICROFLUIDOS

El desarrollo de la nanotecnología ha facilitado la detección de la resistencia a los antibacterianos con el uso de plataformas o chips y sobre todo se requiere de cantidades reducidas de muestras y reactivos. También permite realizar algunos otros ensayos como cultivo microbiano, ruptura celular, hibridación y amplificación de ADN y ARN (122).

VIII.12. MÉTODO DE LISIS BACTERIANA

Para el análisis de sensibilidad bacteriana por este método, se sigue el siguiente procedimiento: se inicia con la incubación de la bacteria en presencia del antimicrobiano, para posteriormente inmovilizar al microorganismo con el microgel de agarosa y luego exponer a la bacteria a una solución de lisis, la cual ayuda a liberar el ADN, finalmente se incuba con fluorocromo SYBR Gold para ser observada al microscopio de fluorescencia con el fin de analizar la integridad del ADN (116).

CAPÍTULO IX

IX. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS

La OMS en el año 2019 mencionó que la mortalidad producida por bacterias gramnegativas sobrepasa los cuatro mil quinientos pacientes y ha puesto en alerta que a partir del año 2050 podrían morir aproximadamente diez millones de seres humanos al año a causa de la resistencia a los antimicrobianos (128).

En Europa, específicamente España es un caso bastante alarmante por ser uno de los países de consumo excesivo de antimicrobianos y padecientes de enfermedades infecciosas producidas por bacterias MDR. En 2017 se estima que 4564 pacientes fallecieron a causa de infecciones nosocomiales por patógenos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos (GNRC). Los tres patógenos responsables de esta mortalidad son *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, cuyas infecciones se relacionan con procedimientos invasivos de uso en infecciones de vías respiratorias, urinarias, procesos quirúrgicos y bacteriemias por catéteres vasculares (128).

Un estudio realizado en 21 hospitales de México determinó que la prevalencia de infecciones nosocomiales en niños es de 9.8%, siendo afectados con mayor porcentaje los pacientes hombres de 4 meses de edad. Además, indicó que los factores de riesgo relacionados con las infecciones nosocomiales son: ventilación mecánica, catéter intravenoso, diálisis peritoneal, nutrición parenteral, catéter urinario, cirugía y sonda nasogástrica, mismos que fueron los principales responsables de causar neumonía, sepsis, bacteriemia e infección de vías urinarias. Los microorganismos encontrados con mayor relevancia fueron *K. pneumoniae* 31%, *E. coli* 10% y *Pseudomonas spp* 8.2%; el porcentaje total de pacientes fallecidos fue de 4.8% (129).

En Cuba se realizó un estudio de infecciones nosocomiales en pacientes ingresados a UCI de adultos, donde se determinó que la tasa de infecciones causadas a nivel hospitalario fue de 34.1%, siendo provocadas principalmente por patógenos gramnegativos, de los que se aislaron con mayor frecuencia: *A. baumannii* con 29.3%, *P. aeruginosa* con 16.7%, *K. pneumoniae* con 13.5% y *E. coli* con 13.5%.

Las infecciones nosocomiales de mayor relevancia encontradas en este estudio fueron: neumonía asociada a la ventilación mecánica, seguida de bacteriemia por el uso de catéter endovenoso e infecciones de las vías urinarias; así mismo se determinaron los perfiles de susceptibilidad de las bacterias aisladas mediante el método Kirby Bauer, usando discos en placas de agar Mueller-Hinton, obteniendo como resultados que los microorganismos con producción de BLEE fueron *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* (130).

Las infecciones de patógenos gramnegativos en Colombia en pacientes mayores de 18 años ingresados a UCI, con evidencia de infecciones y aislamiento microbiológico de microorganismos productores de carbapenemasas (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Acinetobacter spp*) diagnosticados en muestras biológicas. Para especificar el patógeno productor de carbapenemasas se utilizó el método BactAlert/Vitek 2 y para los ensayos de sensibilidad a antibióticos se utilizó las guías de Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. En dicho estudio la mortalidad global es de 67,2%, de los cuales el 55,17% fallecieron en las UCI y el 12,06% hospitalizados en la sala general (131).

Rodríguez A, realizó una investigación en el Hospital Padre Carollo “Un canto a la vida” en Quito, durante el periodo 2012 – 2013, el tema se denominó resistencia bacteriana en urocultivos de pacientes hospitalizados con infecciones urinarias. En este periodo 3925 pacientes fueron hospitalizados, de los cuales se analizaron 351 muestras seleccionadas de forma aleatoria, en los mismos se determinó que el patógeno aislado con mayor prevalencia fue *E. coli* 47.58%, seguido de *Klebsiella spp* 2.85% y otros microorganismos pero con menor frecuencia. Además, se indica que 82.62% de los pacientes fueron de sexo femenino y que *E. coli* presentó resistencia para timetropin sulfametoxazol, ciprofloxacina y amoxicilina/ácido clavulánico (132).

Huilcatanda C y Mocha J, realizaron un estudio en 160 pacientes con infecciones por bacterias con producción de betalactamasas como mecanismo de resistencia del microorganismo a los antimicrobianos en 2014 Cuenca-Ecuador, constatadas con mayor frecuencia mediante cultivos de orina y secreción de heridas,

encontrando con mayor prevalencia a *E. coli* y *K. pneumoniae* con producción de betalactamasas. Observando que del total de pacientes estudiados 24 presentaron desenlace mortal (80).

En 2014, Espinoza C, Cando V y Acosta L; ejecutaron un estudio de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y uso de antibióticos en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos de la clínica DAME en Quito, donde se estudió 279 muestras biológicas y se comprobó que los microorganismos que causan infecciones nosocomiales con mayor frecuencia son las enterobacterias con multirresistencia entre ellas: *E coli* 47.4%. *K. pneumoniae* 29.5% y *P. aeruginosa* 2.6%. Los antibióticos a los cuales presentaron mayor resistencia fue a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a sulfatrimetoprim (133).

Altamirano I, et al realizaron un estudio en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil-Ecuador, de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en pacientes con trauma cráneo encefálico del servicio de terapia intensiva, durante el año 2016, en un total de 81 pacientes, 66 pertenecían al sexo masculino y 15 al femenino; mismos que presentaron infecciones nosocomiales diagnosticados con muestras de secreción bronquial, siendo aisladas con mayor prevalencia *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. También se encontraron *A. baumannii* y *E. coli* pero con menos frecuencia, durante este periodo se obtuvo como resultado de mortalidad el 12% (134).

Hidalgo B, en Quito 2017, determinó la prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en pacientes hospitalizados en el Hospital General Enrique Garcés. Se estudió 657 cultivos positivos para bacilos gramnegativos, en el cual indicó que la prevalencia de bacilos gramnegativos fue 6.69%, afectando al género femenino principalmente a pacientes neonatos y de tercera edad. El microorganismo aislado con mayor incidencia y con resistencia a carbapenémicos fue *K. pneumoniae* 68.1%, seguido de *P. aeruginosa* 27.2%, mientras que *A. baumannii* y *Enterobacter cloacae* corresponden al 2.2%. Por otra parte, se identificó por antibiogramas la resistencia bacteriana a penicilinas, cefalosporinas

monobactámicos y carbapenémicos especialmente para imipenem y meropenem (33).

Bedoya R, Otero L, Moncada M y Estrada T; realizaron un estudio de incidencia de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) en el Hospital IESS Babahoyo-Ecuador durante el periodo 2017. En el estudio se identificó factores de riesgo asociados en servicios quirúrgicos como: catéter urinario, ventilación mecánica, cirugía, catéter venoso central y catéter venoso periférico. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados son afectados por las IAAS (135).

En Quito - Ecuador se realizó un estudio en dos años 2017 y 2018 respectivamente, en 88 pacientes adultos mayores de dieciocho años hospitalizados en UCI y que durante la estancia desarrollaron sepsis o choque séptico a causa de infecciones producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores o enterobacterias resistentes a carbapenémicos, los cuales se evidenciaron en antibiograma al observar la CIM. Los gérmenes identificados fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en 35,23%, 32,92% y 24,14% respectivamente con número global de fallecidos de 56.82% (136).

Tusa D, en la UCI del Hospital Norte de Quito 2018, estudió los indicadores de la resistencia antimicrobiana, de un total de 99 pacientes se obtuvo 169 cultivos positivos aislados con mayor prevalencia *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, mismas que mostraron genes de resistencia como betalactamasas y carbapenemasas. Tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* indicaron producción de BLEE y KPC como mecanismos de resistencia bacteriana; se obtuvo un porcentaje alto de resistencia para ceftriaxona, cefepime, ampicilina, ampicilina/sulbactam y tetraciclina (137).

En 2019, la investigación realizada en el Hospital del IESS de Machala, denominado "Epidemiología de infecciones nosocomiales por factores de riesgo", determinó que de 4554 pacientes del hospital, 56 presentaron infecciones nosocomiales mismos que también padecían comorbilidades. Los pacientes presentaron infecciones tanto del sitio quirúrgico superficial como profundo, infecciones urinarias, bacteriemias por catéter venoso central y neumonías asociadas a la atención de salud y al ventilador

mecánico. Las infecciones se evidenciaron en muestras de cultivos de hisopado rectal, sangre, heridas y aspirado traqueal; identificando frecuentemente *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia* spp y *A. baumannii*. De 56 pacientes 4 se reportaron como fallecidos (138).

Entre 2019 y 2020 Cruz K, estudió los agentes etiológicos frecuentes y resistencia antimicrobiana en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con VIH reactivos en el Hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” en Guayaquil. De acuerdo a los criterios de inclusión se trabajó con 40 pacientes de los cuales predominó el sexo masculino con 82.50%, los agentes etiológicos fueron aislados de aspiración bronquial, encontrando mayor prevalencia de *K. pneumoniae* 41.30% y *E coli* 6.52% (139).

Por lo antes expuesto, se determinó que la prevalencia de las bacterias gramnegativas en Ecuador especialmente dentro del ámbito hospitalario, es ocasionada principalmente por heridas quirúrgicas, vías urinarias y respiratorias, además se indica que existe una alta prevalencia de infecciones hospitalarias en el área de UCI, sobre todo a pacientes inmunocomprometidos, ya que por lo general están expuestos a tratamientos mediante procedimientos invasivos como ventiladores mecánicos y catéteres intravenosos. Los agentes patógenos gramnegativos encontrados en Ecuador con alto potencial de prevalencia clínica se encuentra *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, sin embargo también se ha encontrado *A. baumannii*, *S. mercescens* pero con menor prevalencia. Por otra parte se identificó patógenos como *K. pneumoniae* y *E. coli* con mayor frecuencia de producir carbapenemasas y BLEE como mecanismo de resistencia a antibióticos.

CAPÍTULO X
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

X.1. CONCLUSIONES

- Mediante revisión bibliográfica se determinó el continuo crecimiento de la tendencia de resistencia en bacilos gramnegativos, dentro de las cuales se refleja la importancia en enterobacterias, siendo las de mayor relevancia clínica *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. marcescens*, además se encuentran a los no fermentadores como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*.
- Se determinó que las infecciones causadas con mayor frecuencia por agentes gramnegativos son las infecciones urinarias, respiratorias, del sitio quirúrgico y bacteriemias. Generalmente esto ocurre en pacientes hospitalizados en las UCI, ya que están estrechamente relacionados con procedimientos invasivos.
- La causa principal de la resistencia a los antimicrobianos es su uso excesivo e inadecuado tanto en el hombre como en los animales destinados al consumo humano, sin embargo también es importante mencionar que la falta de nuevos descubrimientos y la falta de disponibilidad de antimicrobianos efectivos especialmente en países de bajos recursos sigue incrementando el desarrollo y diseminación de las cepas bacterianas resistentes a antibacterianos.
- Se refleja que las bacterias gramnegativas que mayores tasas de morbimortalidad presentan son aquellas productoras de enzimas betalactamasas y carbapenemasas capaces de hidrolizar antibióticos e imposibilitar la actividad antibacteriana.

X.2. RECOMENDACIONES

- La falta de educación en la comunidad ganadera, agrícola y del ámbito de la salud ha propiciado el incremento del consumo inadecuado de antimicrobianos, por tanto, el educar a la población reduciría ampliamente el índice de resistencia bacteriana.
- Mantener una asepsia correcta de las manos y objetos a utilizar en procedimientos invasivos, especialmente en el ámbito intrahospitalario ya que cuentan con pacientes de sistema inmune débil y más vulnerable para contraer enfermedades infecciosas.
- Desarrollar un mayor número de investigaciones con las entidades de salud, en el caso concreto de mejora en estudios epidemiológicos, con la finalidad de tener un conocimiento acertado de los tipos de bacterias y mecanismo de resistencia que se presentan a nivel de casa de salud, regional y nacional, para con ello evitar la alta proliferación de cepas multidrogorresistentes y extremodrogorresistentes a nivel hospitalario y evitar que las mismas se presenten a nivel comunitario.
- Incrementar estudios experimentales que permitan dar a conocer la presencia y resistencia bacteriana en superficies inanimadas de las salas de mayor relevancia e importancia clínica y establecer la desinfección más adecuada para contrarrestar las altas tasas de morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohr KI. History of Antibiotics Research. En: Stadler M, Dersch P, editores. How to Overcome the Antibiotic Crisis : Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 13 de julio de 2021]. p. 237-72. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/82_2016_499
2. Asenjo A, Oteo-Iglesias J, Alós J-I. What's new in mechanisms of antibiotic resistance in bacteria of clinical origin? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de junio de 2021;39(6):291-9.
3. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2015;33(10):692-9.
4. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Cent Int Investig Médicas*. 2008;12(3):11.
5. Viamonte KR, Martínez MBB. Estudio de prescripción-indicación en pacientes con antimicrobianos de amplio espectro en medicina interna de un hospital de Ecuador. *Rev Cienc Salud*. 8 de febrero de 2019;17(1):53-69.
6. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
7. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
8. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Mota G, Correa A, Vallejo M, Villegas MV. Evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli from intensive care units in Colombia. *Biomédica*. abril de 2014;34:91-100.
9. Pérez-Delgado O. Resistencia antimicrobiana y nuevos principios bioactivos. *J Selva Andina Res Soc*. 10(1):1-3.
10. Granados-Ramírez MP. Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:13.
11. Gómez Duarte GE, Buena Mereles SM, Vega Bogado ME, Gómez Duarte GE, Buena Mereles SM, Vega Bogado ME. Resistance profile of microorganisms isolated in the Microbiology Service of the Hospital Nacional in the year 2017. *Rev Nac Itauguá*. diciembre de 2018;10(2):21-38.

12. Cáceres Rojas R, Galeano Burgos A, Legal Arias J, Monges Alonso C, Battaglia Petersen P, Santa Cruz Segovia F, et al. Sensitivity profile of Escherichia coli isolated from urinary tract infections of patients of the Regional Hospital of Villarrica from July 2013 to August 2015. An Fac Cienc Médicas Asunción. agosto de 2019;52(2):17-22.
13. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Soc Boliv Pediatría. 2012;51(2):109-24.
14. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al. Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. Biomédica. septiembre de 2010;30(3):371-81.
15. Simaluiza R, Toledo Z, Fernández H, Simaluiza R, Toledo Z, Fernández H. Prevalencia y caracterización del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de Campylobacter jejuni y Campylobacter coli en niños con diarrea de la ciudad de Loja, Ecuador. Rev Chil Infectol. abril de 2018;35(2):213-5.
16. Mabel González Alemán, de la Torre-Ramos MÁ. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. marzo de 2013;31(3):127-9.
17. Lesmes OAG. Resistencia Y Susceptibilidad De Microorganismos Aislados En Pacientes Atendidos En Una Institución Hospitalaria De Tercer Nivel, Villavicencio-Colombia, 2012. Rev Cuid. 2015;6(1):947-54.
18. Bou Arévalo G, Estévez Toranzo A. LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN BACILOS GRAM-NEGATIVOS. UN FENÓMENO QUE AMENAZA LA MEDICINA A CORTO PLAZO. En Santiago de Compostela; 2018. p. 81. Disponible en: https://academiadefarmaciadegalicia.gal/wp-content/uploads/docs/Discurso%20ingreso%20German%20Bou_AFG.pdf
19. Vanegas-Múnera JM, Jiménez-Quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? Rev Fac Nac Salud Pública. 2019;38(1).
20. López Velandia DP, Torres Caycedo MI, Prada Quiroga CF. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ Salud. 29 de abril de 2016;18(1):190-202.
21. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Mota G, Correa A, Maya JJ, De la Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Biomédica. 5 de noviembre de 2014;34(0):91.

22. Muguercia L, Mercedes H de las. Infección por bacilos gram-negativos no fermentadores: Problemática en las unidades de cuidados intensivos. Rev Habanera Cienc Médicas. diciembre de 2010;9:680-7.
23. Linzitto OR, Tunes M del L. Revisión sobre bacterias gram negativas de importancia clínica. Rev Enfermedades Infecc Emerg REIE. 2019;14.
24. Hart Casares M, Espinosa Rivera F. Resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos. Rev Cuba Med. diciembre de 2008;47(4):0-0.
25. Pérez C. morfología y estructura bacteriana [Internet]. Microbiología; 2002. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%209.pdf>
26. Garcés A, Saravia K. MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LOS MICROORGANISMOS [Internet]. Microbiology; 2008. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/08_Tema_2_morfologia.pdf
27. Mora X. DIFERENCIANDO BACTERIAS GRAM+ y GRAM- [Internet]. Seleccionesavicolas; 2012. Disponible en: <https://seleccionesavicolas.com/pdf-files/2012/2/6536-diferenciando-bacterias-gran-y-gram.pdf>
28. Varela G, Grotiuz G. Fisiología y metabolismo bacteriano [Internet]. TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA; 2008. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/FisiologiyMetabolismoBacteriano.pdf>
29. SITEMAP. MICROBIOLOGIA. METABOLISMO BACTERIANO [Internet]. [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.saberdeciencias.com/apuntes-de-microbiologia/167-microbiologia-metabolismo-bacteriano#google_vignette
30. Castillo Martinez LC. Identificación de bacilos gram negativo no fermentadores para aplicación en celdas de combustible microbianas y en bioremediación [Internet]. CENTRO DE INVESTIGACION EN MATERIALES AVANZADOS, S.C. POSGRADO; 2012 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/394/1/Tesis%20Luz%20Carmen%20Castillo%20Mart%C3%ADnez.pdf>
31. Benintende S, Sanchez C. Metabolismo Microbiano [Internet]. Microbiología; 2017 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: http://www.fca.uner.edu.ar/files/academica/deptos/catedras/microbiologia/unidad_2_metabolismo_microbiano.pdf
32. Sanjuan N. Introducción a la Microbiología [Internet]. 2019 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2020-03/SEMINARIO%201.pdf>

33. Hidalgo Alvear BMarcelo. Prevalencia de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos de pacientes hospitalizados en el Hospital General Enrique Garcés de Quito en el año 2017. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2018.
34. Corrales L, Antolinez Romero D, Bohórquez Macías J, Corredor Vargas A. Bacterias anaerobias: procesos que realizan y contribuyen a la sostenibilidad de la vida en el planeta. *Nova*. 2015;13(23):55-81.
35. Pérez M, Mota M. Morfología y estructura bacteriana [Internet]. 2008 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/MorfologiayEstructuraBacteriana.pdf>
36. Castro AM. Bacteriología médica basada en problemas. 2.^a ed. Mexico: El Manual Moderno; 2014.
37. García del Valle A, Zamudio Durán M de las M, González Meléndez RC, Millán M. Manual de Bacteriología y Micología Médicas [Internet]. 2020 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/8Manual_Bacteriologia_Micologia_Medicas.pdf
38. Jordi Vila FM. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2010;28(10):726-36.
39. Arcos Lara AI. Análisis de pacientes portadores colonizados con bacterias multirresistentes en UCI en un hospital del norte de Quito en 2017. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2019.
40. Fariñas MC, Martínez Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de junio de 2013;31(6):402-9.
41. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalence of Gram-negative bacteria harboring blaKPC gene in Colombian hospitals. *Biomédica*. 1 de abril de 2014;34:81-90.
42. Prado Montoro CD, Ruiz Aragón J, Martínez Rubio C, García Martín S, Freyre Carrillo C, Rodríguez Iglesias MA. Evaluación de la sensibilidad de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistentes frente a ceftolozano/tazobactam. *Rev Chil Infectol*. octubre de 2019;36(5):551-5.
43. Aloush V, Navon Venezia S, Seigman Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de enero de 2006;50(1):43-8.

44. Larrondo Muguercia H de las M. Infección por bacilos gram-negativos no fermentadores: Problemática en las unidades de cuidados intensivos. *Rev Habanera Cienc Médicas*. diciembre de 2010;9:680-7.
45. Cercenado Mansilla E. *Stenotrophomonas maltophilia* [Internet]. Control Calidad SEIMC; Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Smalto.pdf>
46. Carrillo Esper R, Lopéz Martínez JF, Mendoza García JG. Infección de tejidos blandos por *Stenotrophomonas maltophilia* en un paciente con anemia aplásica. *Med Int Mex*. 2012;28:6.
47. Corzo Delgado JE, Gómez Mateos JM. *Stenotrophomonas maltophilia*, un patógeno nosocomial de importancia creciente. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de enero de 2006;24(1):1-3.
48. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado 14 de julio de 2021];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009249.pub5/full/es>
49. Canet JJ. *Escherichia Coli*: características, patogenicidad y prevención (I) [Internet]. Blog sobre seguridad alimentaria. 2016 [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>
50. Fernández Ferrán R, Rodríguez Pérez C, Rodríguez Ribalta I de los A, Gómez Martínez F. *Escherichia coli* como causa de diarrea infantil. *Rev Cuba Pediatría*. septiembre de 2003;75(3):0-0.
51. Gomes TAT, Elias WP, Scaletsky ICA, Guth BEC, Rodrigues JF, Piazza RMF, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Braz J Microbiol*. 1 de diciembre de 2016;47:3-30.
52. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 2020;11(1):142-201.
53. Meng J, LeJeune JT, Zhao T, Doyle MP. Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. En: *Food Microbiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado 14 de julio de 2021]. p. 287-309. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555818463.ch12>
54. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol*. 2014;9(9):1071-81.

55. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(3):629-61.
56. Andrade V, Silva J. Caracterización de *Klebsiella pneumoniae* productora de la beta-lactamasa SHV-5, en una unidad de cuidados intensivos. *Salud Pública México.* diciembre de 2004;46:524-8.
57. Javier Zepeda CA. Bacilos Gram-negativos anotaciones de interés clínico. *REV,MEDICA HONDUR.* 1981;49.
58. Hume E, Willcox M. Aparición de *Serratia Marcescens* como un patógeno de superficie ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* octubre de 2004;79(10):475-81.
59. Patiño SL, Rodríguez L, Raquel Alarcon TR, Abitbol MP. Infección por *serratia marcescens*: caso clínico. *Rev Posgrado Catedra Med.* 2005;16-7.
60. Cervantes García E, García González R, Salazar-Schettino PM. Proteínas de membrana externa de *Serratia marcescens*. 2014;5.
61. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque «Una salud». *Rev Cubana Med Trop.* diciembre de 2017;69(3):1-17.
62. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* enero de 2015;32(1):139-45.
63. MSP. Resistencia antimicrobiana [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
64. Valdés S, Ángel M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Habanera Cienc Médicas.* junio de 2017;16(3):402-19.
65. OPS, OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
66. Gould I, Bal A. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. 2013;4:185-91.
67. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2015. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-sp.pdf?ua=1
68. Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD. 2016;7.

69. Atancuri Barreiro ED. Enterobacterias productoras de betalactamasas causantes de infecciones de vías urinarias en usuarios del Hospital General Isidro Ayora Loja. [Loja-Ecuador]: Universidad Nacional de Loja; 2018.
70. Paciel DD, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J. Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa). Rev Tend. 2011;9.
71. Escalante Montoya JC, Síme Díaz A, Díaz Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Peru Epidemiol. 2013;17(1):7.
72. Moreno Monge KM. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. 2013;7.
73. López Pueyo MJ, Barcenilla Gaité F, Amaya Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med Intensiva. febrero de 2011;35(1):41-53.
74. López Cerero L, Pascual Á. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2007;25(2):23-8.
75. Pereira A, Fariña N, Vega M, González P, Rodríguez F, Figueredo L. Extended-spectrum- β -lactamases producing Enterobacteriaceae isolated from outpatient and hospitalized patients in a private laboratory in Asunción, Paraguay. Mem Inst Investig En Cienc Salud. 10 de mayo de 2016;14(1):17-24.
76. García Mostajo JA, Alva Díaz C, Rivera Morón P. Frecuencia de infección del tracto urinario intrahospitalaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y factores asociados en un hospital nacional. Rev Soc Peru Med Interna. 2015;28(3):113-20.
77. Ilduara Pintos P. Epidemiología, factor de adquisición, pronóstico y características de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias portadoras de carbapenemasas [Doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid Facultad de Medicina; 2019.
78. Latorre Barragan MF, Zurita Leal AC, Gudiño Gomezjurado ME. Resistencia de los antibióticos β -lactámicos en países latinoamericanos. Medwave [Internet]. 20 de noviembre de 2019 [citado 16 de julio de 2021];19(10). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act>
79. Morones Esquivel I, Salgado Muñoz T, Gonsaga López T, Matamoros Mejía A, Terán González J, Arteaga Vázquez S, et al. Enterobacterias con

betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos. *Med Int Mex.* 2016;32(4):381-7.

80. Huillcatanda Paucar CP, Mocha Guamanrrigra JG. Prevalencia de bacterias productoras de beta-lactamasas en el “Hospital Vicente Corral Moscoso” periodo enero-diciembre del 2014. [Cuenca-Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2016.
81. Bermejo Zari DL, Flores Chulli EP. Resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias del Hospital Vicente Corral Moscoso. Enero – diciembre, 2018. [Cuenca-Ecuador]: UNIVERSIDAD DE CUENCA; 2019.
82. Salgado Aranda P. Factores de riesgo de colonización intestinal por Enterobacterias productoras de carbapenemasas al ingreso en una Unidad de Cuidados Críticos [Doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid Facultad de Medicina; 2017.
83. Viña IP. Enterobacterias productoras de carbapenemasas: tipos, epidemiología molecular y alternativas terapéuticas [Doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
84. Castro LT, Torres MI, Castañeda LM aribel, López DP, Prada CF. Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. *Rev Investig En Salud Univ Boyacá.* 15 de diciembre de 2015;2(2):116-30.
85. Vera Leiva A, Barría Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chil Infectol.* octubre de 2017;34(5):476-84.
86. López Gutiérrez DÁ. Resistencia a carbapenémicos en bacilos Gram negativos, mediada por carbapenemasas. [Santander]: Universidad de Cantabria; 2018.
87. Davila Campoverde J. Prevalencia de infecciones producidas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (ECP) en el Hospital Vicente Corral Moscoso periodo enero-diciembre Cuenca-Ecuador. [Cuenca-Ecuador]: Universidad Católica de Cuenca; 2017.
88. Cevallos Mendoza MJ. Colonización rectal por Klebsiella productora de Carbapenemasas como factor de riesgo para el desarrollo de infección por patógenos multidrogoresistentes comparado con los no colonizados, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

de la ciudad de Quito – Ecuador, en el periodo de enero a septiembre del 2017 [Posgrado]. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2018.

89. Martínez Chamorro C. Valoración del antibiograma de cepas productoras de Carbapenemasas en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. durante el período 2015-2018. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2019.
90. Flores Sangacha J. Prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes de UCI DEL HGDC 2017- 2018. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2019.
91. Cuadrado P, Herrera J, Nuñez T, Tinoco E, Salgado P. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in patients of a third level hospital in the city of Guayaquil-Ecuador. J Med Case Rep Rev [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 17 de julio de 2021];3(08). Disponible en: <http://www.jmcrr.info/index.php/jmcrr/article/view/198>
92. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. 2008;(3):11.
93. Sussmann OA, Mattos L, Restrepo A. Resistencia Bacteriana. 2014;4.
94. Alberto Fica C. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2014;25(3):432-44.
95. Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. agosto de 2009;69(2):185-92.
96. Pérez Cano HJ, Robles Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Revista Medica. 2013;4(3):6.
97. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. Colomb Médica. 2007;38(2):149-58.
98. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de diciembre de 2015;33(10):692-9.
99. OMS. ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos? [Internet]. World Health Organization; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/75/es/>
100. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

101. Reactgroup.org. Multidrug-resistant bacteria – Antibiotic resistance [Internet]. ReAct. 2014 [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/multidrug-resistant-bacteria/>
102. Avery LM, Nicolau DP. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(4):325-38.
103. Pulido Sánchez S. Vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes [Doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2017.
104. SALUDNEWS24. Resistencia a los antimicrobianos: el drama del abuso - - Información Confiable [Internet]. Salud. 2011 [citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.saludnews24.com.ar/noticia/salud/1567-resistencia-a-los-antimicrobianos-el-drama-del-abuso>
105. Mingorance J. Panresistencia [Internet]. Microbichitos. 2017 [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2017/02/01/131844>
106. García Castellanos T, Castillo Marshal A, Salazar Rodríguez D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. *Rev Cuba Salud Pública*. marzo de 2014;40(1):129-35.
107. Amyes SGB. Resistance to β -Lactams - The Permutations. *J Chemother*. 18 de julio de 2013;15(6):525-35.
108. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de abril de 2009;27(4):236-46.
109. Daza Perez R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos. 2014;22:57-67.
110. Lucio CG. UN ANTIBIÓTICO CON «SUPERPODERES»: Modifican la estructura de un viejo fármaco llamado vancomicina para crear una versión más fuerte contra las resistencias bacterianas - ProQuest. *El Mundo Madr*. 2017;42.
111. Descubren antibióticos que acaban con la resistencia a los antimicrobianos: INVESTIGACIÓN ANTIBIÓTICOS - ProQuest. *EFE News Serv Madr*. 12 de febrero de 2020;
112. Salud. Descubren unos nuevos antibióticos que matan las bacterias con un enfoque diferente - ProQuest. *DPA Int Span Hambg*. 13 de febrero de 2020;
113. Vignoli R, Seija V. mecanismos de resistencia antibiótica. :14.

114. Jaramillo-Jaramillo AS, Cobo-Ángel CG, Moreno-Tolosa Y, Ceballos-Márquez A. Antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* of human and bovine origin - ProQuest. 2018;19.
115. Morales Y, Herrera C, Muñoz J. Cloranfenicol, un antibiótico clásico como alternativa en el presente. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2007;38(1):58-69.
116. March Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia bacteriana a antibióticos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de marzo de 2017;35(3):182-8.
117. Torres Espín VP. Determinación de características fenotípicas y genotípicas de carbapenemasas en el hospital pediátrico baca ortiz de quito en el año 2013. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.
118. Herrera Días J. PCR en tiempo real [Internet]. Facultad de Química. [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: <http://quimica.unam.mx/investigacion/servicios-para-la-investigacion/usaii/pcr-en-tiempo-real/>
119. Phandanouvong L V, Betancourt L L, Rodriguez V F. Determinación y cuantificación de bacterias acidolácticas por PCR en tiempo real. *Rev MVZ Córdoba*. 2010;15(1):1897-906.
120. Cabrera Monroy N. Métodos de detección rápida de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*. [La Laguna]: Universidad de La Laguna; 2020.
121. Diz Mellado OM. Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. *NPunto*. 2020;100(100):1-100.
122. March Rosselló GA, Bratos Pérez MÁ. Antibiograma rápido en Microbiología Clínica. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de enero de 2016;34(1):61-8.
123. Picazo JJ. Procedimientos en Microbiología Clínica [Internet]. Seimc.org; Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia11.pdf>
124. Contreras S, Rodríguez D, Vera F, Balcells ME, Celis L, Legarraga P, et al. Identificación de especies de micobacterias mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF). *Rev Chil Infectol*. junio de 2020;37(3):252-6.
125. Rocca MF, Almuzara M, Barberis C, Vay C, Viñes P, Prieto M. Presentación del sitio web de la Red Nacional de Identificación Microbiológica por

Espectrometría de Masas. Manual para la interpretación de resultados de MALDI-ToF MS. Rev Argent Microbiol. 2020;52(1):83-4.

126. Maldonado N, Robledo C, Robledo J. La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. Infectio [Internet]. 2017 [citado 1 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/703>
127. Ramírez Orellana M. Citometría de flujo: qué puede aportar al diagnóstico hematológico en pediatría. An Pediatría Contin. 2012;10(5):282-5.
128. Pulido S. La mortalidad por bacterias Gram negativas supera los 4.500 pacientes [Internet]. Gaceta Médica. 2019 [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/politica/la-mortalidad-por-bacterias-gram-negativas-supera-los-4500-pacientes-nb2267539/>
129. Avila Figueroa C, Cashat Cruz M, Aranda Patrón E, León AR, Justiniani N, Pérez Ricárdez L, et al. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. Salud Pública México. 2018;41:S18-25.
130. Pérez Estrada FA, Martínez Rdríguez I, Rojas Borroto CA, Mato Hernández Y, Pérez Román E. Infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Rev Cuba Med Intensiva Emerg. 2014;13(2):116-25.
131. Varón FA, Uribe AM, Palacios JO, Sánchez EG, Gutiérrez D, Carvajal K, et al. Mortalidad y desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia. Infectio. 2021;25(1):16-21.
132. Rodríguez Auqui A. Resistencia bacteriana en urocultivos, en pacientes del área de hospitalización del hospital un canto a la vida “padre carolo”, en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2013. [Quito-Ecuador]: Universidad Central del Ecuador; 2016.
133. Espinoza Chávez CE, Cando Brito VM, Acosta Acosta LS. Resistencia antimicrobiana de enterobacterias y uso de antibióticos en pacientes de uci clínica Dame 2014. Polo Conoc. 26 de abril de 2020;5(4):271.
134. Zurita Altamirano I, Morales Carrasco A, Agreda Orellana IS, Ochoa Crespo D, Gallegos Paredes M, Rodríguez Vela V, et al. Infección por bacterias multirresistentes en pacientes con trauma craneo encefálico del servicio de terapia intensiva del hospital Luis Vernaza, Ecuador. Arch Venez Farmacol Ter. 2020;39(6):9.

135. Bedoya Vásquez RM, Oteto Tobar LL, Moncada Herrera MF, Estrada Concha TI. Incidence of infections associated with health care during 2017, Babahoyo, Ecuador. Dilemas Contemp Educ Política Valores. 2018;
136. Cifuentes López P, González Romero D. Efectividad clínica de esquemas de tratamiento antibiotico para cepas de gram negativos productores de carbapenemasas aisladas en pacientes con sepsis y choque séptico, hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad de Quito. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020.
137. Tusa Torres DA. Indicadores de resistencia antimicrobiana en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en un hospital al norte de Quito 2018. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2019.
138. Chamaidan Loayza JD, Cobos Lara OI, Mercedes LVA. Caracterización epidemiológica de las infecciones nosocomiales (IN) por factores de riesgo en pacientes intrahospitalarios del IESS, machala, julio-diciembre 2019. [Machala-Ecuador]: Universidad Técnica de Machala; 2020.
139. Cruz Tixe KP. Agentes etiológicos frecuentes y resistencia antimicrobiana en neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes VIH reactivos. [Guayaquil-Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2020.

ABREVIATURAS

ATP: Adenosin trifosfato

BGN: Bacterias gramnegativas

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

CIM: Concentración mínima inhibitoria

EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas

GNRC: Gramnegativos resistentes a los carbapenémicos

HGDC: Hospital General Docente de Calderón

IASS: Infecciones Asociadas a la Atención de Salud

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

IMP: *Active on imipenem* (activo sobre imipenem)

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

MBL: Metalobetalactamasas

MDR: Multidrogoresistencia

NDM: *New Delhi metallo-beta-lactamase* (Nueva Delhi metalo beta-lactamasa)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OXA: Oxacilinas

PBP: *Penicillin binding proteins* (proteínas fijadoras de penicilinas)

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PDR: Pandrogoresistencia

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIM: *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase* (metalo-betalactamasa codificada por integrones de Verona)

XDR: Resistencia extensa

ANEXOS REQUERIDOS



Elvia Carmelina Japón Gualán portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1150717377**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Ecuador periodo 2010 - 2020”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **11 de octubre de 2021**

Elvia Carmelina Japón Gualán

C.I. 1150717377