



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ENFERMERÍA

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE
ECUADOR

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE LICENCIADA EN ENFERMERÍA

AUTORA: HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA

DIRECTOR: MD. XAVIER RODRIGO YAMBAY BAUTISTA, MGS

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: “PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE ECUADOR”, realizado por HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA con documento de identidad: 0350119376, previo a la obtención del título de Licenciada en Enfermería, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, noviembre de 2020

MD. XAVIER RODRIGO YAMBAY BAUTISTA, MGS

TUTOR/DIRECTOR

0104672498

DECLARATORIA DE RESPONSABILIDAD Y AUTORIZACIÓN DE USO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA con documento de identidad: 0350119376, declaro que los conceptos, análisis y conclusiones del trabajo de titulación denominado: “PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE ECUADOR”, son de nuestra absoluta responsabilidad y propiedad, que no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional, respetándose íntegramente los derechos intelectuales de otras personas mediante el uso de citas.

Se autoriza a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA la publicación parcial o total de este trabajo y su reproducción sin fines de lucro.

Azogues, noviembre de 2020

HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA

0350119376

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de titulación a Dios, por haberme permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional y poder concluir con la meta planteada al inicio de esta ardua carrera, caracterizada por ser una de las profesiones más humanistas.

A mis padres por haber sido el pilar fundamental en todo el proceso, por su apoyo incondicional, por sus valores, sus consejos, y su constante motivación para ser una persona de excelencia.

A mis demás familiares y amigos por su compañía, palabras de aliento en los días más difíciles y siempre tener la disposición de ayuda.

Morelia Mejía

AGRADECIMIENTO

A mis padres y hermanos por la confianza brindada y apoyo, que sin lugar a duda fue parte indispensable para el crecimiento como persona.

A las personas que colaboraron con la ejecución de este proyecto de investigación al Md, Javier Rodrigo Yambay Bautista, Mgs, director del trabajo de titulación. Al Lcdo. Andrés Alexis Ramírez Coronel, asesor metodológico, por guiarme a través de sus conocimientos y experiencias.

A lo/as docentes y autoridades de la Carrera de Enfermería de la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues, por sus aportaciones académicas durante los años de estudio.

Finalmente, a mis familiares y amigos por su aliento y ayuda.

Morelia Mejía

ÍNDICE

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR	I
DECLARATORIA DE RESPONSABILIDAD Y AUTORIZACIÓN DE USO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	II
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO	IV
Índice	V
1. Resumen	0
2. <i>Abstract</i>	1
3. Introducción.....	2
4. Metodología.....	5
5. Resultados	7
6. Discusión.....	13
7. Conclusión.....	17
8. Referencias	18
Anexos	21
Anexo 1: Protocolo	21
Anexo 2: Certificación de antiplagio turnitin	32
Anexo 3: Certificación de autoría	37
Anexo 4: Certificación de no adeudar libros	38

TÍTULO: PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE ECUADOR

Hilda Morelia Mejía Velecela¹, Md. Xavier Rodrigo Yambay Butista¹, Lcdo. Andrés Alexis Ramírez Coronel.¹

¹Universidad Católica de Cuenca, hmmejia76@est.ucacue.edu.ec

1. Resumen

Introducción: La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera a la resistencia bacteriana como uno de los más importantes problemas de salud pública global en la actualidad, cuyo tratamiento se torna cada vez más difícil por sus elevadas tasas de resistencia y su incremento de costos. **Objetivo:** Analizar el perfil de resistencia bacteriana a los antimicrobianos de los hospitales del Ecuador. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de publicaciones indexadas en Pub-med, Scopus, Pro-quets, Lantindex, Dialent, Tailor and Francis, entre otras bases de datos, además se agregaron para la búsqueda de información páginas de repositorios universitario e instituciones de salud, desde el año 2016 hasta la actualidad. Se aplicó un protocolo de investigación siguiendo criterios de la guía PRISMA. **Resultados:** Se seleccionó 30 publicaciones que cumplían con los criterios de selección. Los mecanismos de resistencia bacteriana más común en el país fueron la inactivación del antibiótico por producción de las enzimas bacterianas, transmisión de genes y activación de bombas de flujo. Se identificó una prevalencia en bacterias Gram negativas 89.2%, en menor porcentaje bacterias Gram positivas 10.6%, los principales microorganismos encontrados fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con altas tasas de resistencia a antibióticos de primera línea principalmente betalactámicos, cefalosporinas y antimicrobianos de amplio espectro. **Conclusiones:** La alta tasa de resistencia bacteriana en los Hospitales de Ecuador es un problema creciente por la cual se requiere un refuerzo en su vigilancia epidemiológica en los ambientes intrahospitalarios.

Palabras Clave: Resistencia bacteriana, Ecuador, mecanismos, antibióticos, antimicrobianos.

Profile of bacterial resistance in hospitals the Ecuador

2. Abstract

Introduction: The World Health Organization (WHO), considers bacterial resistance as one of the most important global public health problems today, whose treatment is becoming increasingly difficult due to high rates of resistance and increased costs. **Objective:** To analyze the profile of bacterial resistance to antimicrobials in hospitals the Ecuador. **Methodology:** A systematic review of publications indexed in Pub-med, Scopus, Pro-quets, Lantindex, Dialent, Tailor and Francis, among other databases, was carried out, in addition pages from university repositories and health institutions were added for information searches, from 2016 to the present. A research protocol was applied following PRISMA guide criteria. **Results:** 30 publications were selected that me the selection criterio. The most common mechanisms of bacterial resistance in the country were the inactivation of the antibiotic by production of bacterial enzymes, gene trasmission and activation of flow pumps. It was identified a prevalence in Gram-negative bacteria 89.2%, in less percentage Gram-positive bacteria 10.6%, the main microorganisms found were: Eschericha coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus and Pseudomona aeuroginosa, with high rates of resistance to first line antibiotics, mainly betalactamics, cephalosporins, and antmicrobials of wide spectrum. **Conclusions:** The high rate of bacterial resistance in Ecuadorian hospitals is a growing problem, which requires a reinforcement in its epidemiological suerveillance in the intrahospital environments.

Keywords: *Bacterial resistance, Ecuador, mechanisms, antibiotics, antimicrobials.*

3. Introducción

La resistencia bacteriana es considerada como un proceso natural o adquirida, la cual se define como la capacidad que posee un microorganismo para contrarrestar o disminuir el efecto de un antimicrobiano⁽¹⁾. No obstante, este proceso se ha acelerado bruscamente debido al uso indiscriminado e irracional de los antibióticos, su venta a libre demanda, viajes internacionales y nacionales considerado como un factor para la transmisión de genes de resistencia ⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), reconoce a la resistencia bacteriana como un problema de salud pública a nivel mundial, ya que produce un incremento en la morbilidad y mortalidad por infecciones bacterianas, así como el aumento de costos hospitalarios⁽³⁾⁽⁴⁾.

Wozniak et al⁽⁵⁾, en su estudio, Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance: a systematic review, encontró que: en Estados Unidos el costo o los gastos totales de una hospitalización por Staphylococcus Aureus resistente a Metilicina (SARM) oscila entre los 31.338 dólares.

La elevada magnitud de este problema ha hecho que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la 68ª asamblea mundial de Salud del año 2015, elabore un Plan de acción de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos identificada por las siglas (RAM), de la que Ecuador forma parte. La cual establece como objetivos: mejorar la concienciación ante el uso de los antimicrobianos, reforzar conocimientos de investigación, reducir las infecciones e invertir en nuevos medicamentos para contrarrestar el problema⁽⁶⁾.

Si embargo, a pesar de la implementación de esta estrategia la resistencia a los antimicrobianos en la actualidad se considera una amenaza de salud global, es catalogada también como uno de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana. A partir de esto la OMS estima que la resistencia a los antimicrobianos podría causar 10 millones de muertes al año para el 2050⁽⁷⁾.

El ambiente hospitalario constituye un componente crítico para el aumento de la resistencia bacteriana, debido a la combinación de factores como la inmunidad de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), procesos invasivos, estancias por largos periodos de tiempo, uso prolongado de antibióticos, la presencia de infecciones cruzadas que pueden causar infecciones asociadas a la atención de salud (IASS) por bacterias resistentes⁽⁴⁾.

Por lo que, en los ambientes clínicos la resistencia a los antimicrobianos requiere ser monitoreada de manera continua, debido a que sus genes y la variedad de cepas bacterianas están en constante movimiento produciendo su propagación e incrementado sus tasas de manera acelerada⁽⁸⁾.

La organización Panamericana de la Salud (OPS) conjuntamente con la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboraron una lista de 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud que se dividen en 3 categorías: crítica, alta y media. El grupo de prioridad crítica incluyen las bacterias multirresistentes a nivel hospitalario: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. Coli*, *Serratia*, *Proteus*, estas provocan a menudo infecciones letales⁽⁹⁾.

Ecuador como todos los países de Latinoamérica de ingresos medianos a bajos es propenso a presentar altas tasas de resistencia bacteriana⁽¹⁰⁾. Un artículo publicado en el año 2020 así lo confirma, en el cual se muestra un incremento considerable de la tasa de resistencia bacteriana desde el año 2017 a 2018 de un 33% debido al incremento de beta lactamasas de espectro extendido⁽¹¹⁾.

El país forma parte de la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos el cual esta precedida por el Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública (INSPI). La red de sistema de vigilancia RAM está conformada por 44 hospitales pertenecientes al Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Instituto de Seguridad Social de Fuerzas Armadas (ISSFA), Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional (ISSPOL) y la red privada complementaria⁽¹²⁾.

El INSPI reporta datos de los años 2015-2016 sobre mecanismos de resistencia a Carbapenemasas de tipo KPC y NDM en el país, siendo las más frecuentes: *K. Peumoniae*, *E. coli*, *K oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* y *Preteus miraballis*⁽¹³⁾.

En el año 2018, se notificó un hallazgo de *Raoultella ornithinolytica* productora de OXA-48 a nivel hospitalario, considerada una bacteria ambiental hasta ese momento⁽¹⁴⁾.

Ecuador al momento no cuenta con estudios científicos de datos globales sobre el perfil de resistencia bacteriana, ya que existe escasas publicaciones en el ámbito hospitalario enfocadas a una infección en especial. Por lo cual esta investigación genera un gran impacto, pues tiene como objetivo general analizar el perfil de resistencia bacteriana en los hospitales del país, a partir de esto se plantea como objetivos específicos establecer los principales mecanismos de

resistencia, clasificar géneros y especies bacterianas resistentes y determinar los fármacos antimicrobianos a los que presentan mayor resistencia bacteriana.

La importancia de este trabajo resalta, ya que con las estadísticas recolectadas se podrá convertirse en una fuente de futuras investigaciones y ser útil para la toma de decisiones oportunas a nivel nacional. Además, contribuye al segundo objetivo del plan de acción mundial contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM), la misma que fomenta en reforzar los conocimientos a través de la investigación para una mejor vigilancia epidemiológica.

En cuanto al área de enfermería esta investigación toma énfasis, ya que se considera que las enfermeras son el mayor grupo de profesionales de la salud que interactúan con los pacientes, demostrando funciones integrales desde la preparación, administración de los antibióticos, hasta el control de efectos de los antimicrobianos.

Por último, como estudiante el beneficio es mejorar los conocimientos teóricos y lograr la culminación de mis estudios universitarios.

4. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, la cual consiste en una estrategia de obtención de información de una manera organizada, cuyos resultados están relacionados con un tema específico para lograr la construcción de conocimientos. Además, es un estudio no experimental, de cohorte transversal, de tipo cualitativo y cuantitativo. Para asegurar su correcta estructura y contenido se basó a través de la declaración PRISMA⁽¹⁵⁾.

Esta revisión sistemática fue guiada y orientada por la siguiente pregunta considerando el problema de interés mundial en el contexto del estudio: ¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana en los hospitales de Ecuador?

Para la ejecución de esta investigación se realizó a través de las siguientes fases:

Primera fase: En esta fase de revisión general se realizó la búsqueda de información en las bases de datos electrónicas especializadas y multidisciplinarias de gran impacto: PUB-MED, SCOPUS, PRO-QUETS, LANTINDEX, DIALENT, TAILOR AND FRANCIS, SPRINGER, SCIELO, WEB OF SCIENCE, LILACS y paginas institucionales de OMS, INSPI, repositorios universitarios de: U. San Francisco de Quito, U. Cuenca, U. Santiago de Guayaquil y U. Central del Ecuador.

A partir de la consulta de descriptores de Ciencias de la Salud DECS y MESH las palabras claves utilizadas para las bases de datos fueron: “resistencia/bacteriana”, “resistance/bacterian”, “hospital”, “Ecuador”, “drug/resistance”, “mecanismos/mechanisms”, “antibioticos/antibiotic” y “antimicrobial”. Para la intersección de las palabras de utilizo los conectores AND Y OR. La búsqueda ha sido realizada tanto en español e inglés a partir del año 2016 hasta la actualidad.

Segunda fase: En esta etapa se realizó la lectura de los títulos y resúmenes de las publicaciones y a partir de esto se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: que fuesen artículos originales, revisiones bibliográficas, tesis de grado y maestría que correspondan a estudios realizados sobre el tema en el Ecuador, libros, informes del OMS y reportes de datos de resistencia a los antimicrobianos del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública del Ecuador (INSPI).

Las publicaciones seleccionadas fueron excluidas dependiendo los siguientes criterios: que no estén disponibles gratuitamente, cartas al editor, artículos que no sean vinculados en el ámbito

de salud, artículos en donde la investigación no se haya realizado en un ambiente hospitalario, artículos de periódico y documentos duplicados, se obtuvo un total de 408 artículos en las bases de datos y 58 documentos en las páginas institucionales, obteniendo un total de 466 documentos, como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 1: Selección de publicaciones mediante criterio de inclusión y exclusión.

#	Base de datos	Palabra clave	Numero	Tipo de documento	Fecha de búsqueda
1	Pub-med	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia bacteriana ▪ Resistance ▪ Bacterial ▪ Drug ▪ Atimicrobial 	91	Artículo original: 57 Articulo revisión: 34	5/6/2020
2	Scopus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drug resistance, ▪ Resitance ▪ Bacterial ▪ mechanisms 	36	Articulo original: 36	5/6/2020
3	Pro-quets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia bacteriana ▪ Ecuador 	53	Articulo original: 32 Articulo revisión: 21	11/6/2020
4	Lantindex	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia bacteriana ▪ Ecuador ▪ Antimicrobial 	25	Articulo original: 25	12/6/2020
5	Dialent	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistancia bacteriana ▪ Ecuador 	42	Articulo original: 42	26/6/2020
6	Tailor and Francis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antimicrobial resistance ▪ Mechanisms 	28	Articulo original: 18 Articulo revisión 10	27/6/020
7	Spinger	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resisntance bacterial ▪ mechanisms 	22	Articulo revisión: 19 Libro: 3	3/7/2020

8	Scielo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia bacteriana ▪ Mecanismos 	65	Artículo revisión: 65	3/7/2020
9	Web of Sciene	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resitencia bacteriana ▪ Resistance bacterial 	13	Artículo original: 13	3/7/2020
10	Lilacs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resistencia ▪ Bacteria ▪ Antibióticos 	33	Artículo original: 33	9/7/2020
TOTAL: 408					
11	Repositorios Universitarios	Búsqueda manual	44	Tesis de grado: 29 Tesis de maestría: 15	25/7/2020
12	OMS		5	Página web: 5	25/7/2020
13	INSPI		9	Informes: 9	25/7/2020
TOTAL: 58					
TOTAL DE PUBLICACIONES: 466					

Fuente: Elaborado por el autor

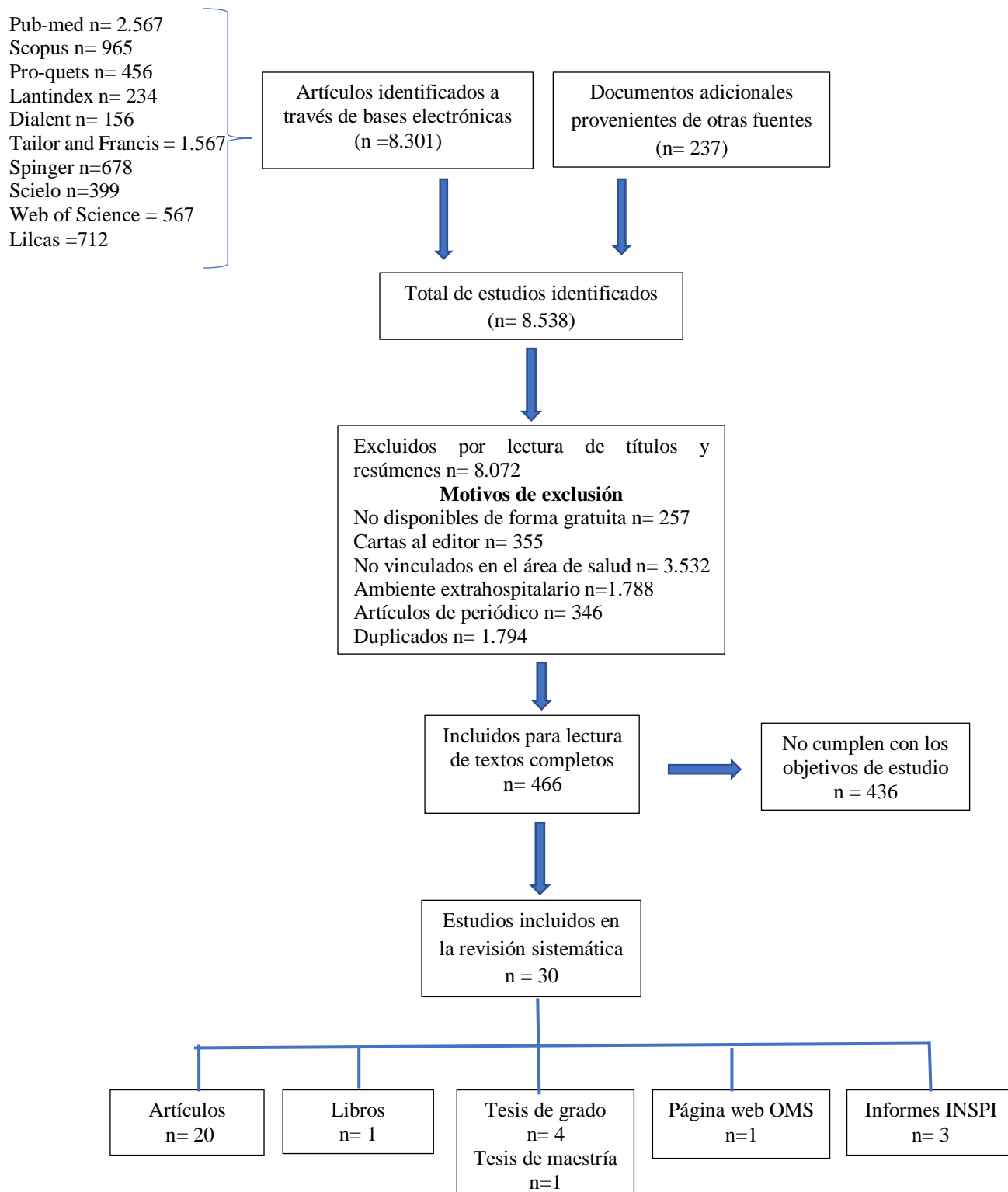
Tercera fase: Posteriormente se realizó una lectura de textos completos, se eliminó publicaciones al no cumplir con los objetivos de estudio quedando un total de 30 documentos para la revisión sistemática.

El análisis de los resultados se realiza de manera descriptiva presentando una síntesis de los estudios.

5. Resultados

En total, tras los criterios de inclusión, se encontraron 8.538 estudios (artículos de bases electrónicas 8.301 y documento de otras fuentes 237), de los cuales 257 su disposición no fue de manera gratuita, 355 pertenecían a cartas al editor, 3.532 no estaban vinculados al ámbito de salud, 1.788 no se realizaron en un ambiente hospitalario, 346 artículos de periódico y 1.794 fueron duplicados. Por lo tanto, se excluyeron 8.072, quedando 466 estudios para ser leídos en su totalidad. En base a la lectura 436 no cumplían con los objetivos del estudio planteado y por lo tanto, solo 30 fueron incluidos para su análisis (figura 1).

Figura 1: Flujograma de búsqueda y selección de estudios.



Fuente: Elaborado por el autor

Se identificó que, la base de datos con mayores publicaciones fue PUB-MED con el 13%, seguida de SCOPUS 10%, PROQUETS, LANTINDEX, DIALENT, TAILOR AND FRANCIS y SPRINGER representan un (6.6%) cada uno respectivamente. En relación al tipo de documento, el 46.6% fueron artículos originales, 20% revisiones bibliográficas, y 13% tesis de grado. Respecto a las revistas el 20% se publicaron en revistas nacionales, entre ellas: Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas y Practica Familia Rural. En el año 2018 se encontró 33.3% de las publicaciones, un 20% en el 2019, y 16.6% en 2020. Conjuntamente, con la base de datos, tipo de documento, revista y año de publicación, los estudios también se caracterizaron en base al autor y título del artículo, como se ejemplifica en la tabla 2.

Tabla 2: Caracterización de estudios incluidos en relación a la base de datos, tipo de documento, revista (artículo), autor/año de publicación y título.

#	Base de datos	Tipo de documento	Revista	Autor/año de publicación	Título
1	DIALENT	Artículo original	Ecuatoriana de medicina y ciencias biológicas.	Yauri, M. et. al. ⁽¹⁶⁾ (2016).	Caracterización de la región variable de los integrones clase 1 en aislamientos clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a carbapenemes.
2	REPOSITORIO U. GUAYAQUIL	Tesis de maestría	-----	Ramirez, D. ⁽¹⁷⁾ (2016)	Resistencia bacteriana en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Provincial Docente Ambato.
3	REPOSITORIO U. DE CUENCA	Tesis de grado	-----	Valdiviezo, D. ⁽¹⁸⁾ (2016).	Resistencia bacteriana en muestras de pacientes hospitalizados por servicios del hospital Vicente Corral Moscoso Enero-diciembre 2015-2016.
4	INSPI	Informe	-----	INSPI ⁽¹³⁾ (2016)	Carbapenemasas en bacilos Gram-negativos situación actual en Ecuador.
5	DIALENT	Artículo original	Ecuatoriana de medicina y ciencias biológicas.	Armendariz, I. et. al. ⁽¹⁹⁾ (2017).	Analysis of Efflux Pump Genes in B-lactam Resistant Clinical Isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from a Tertiary Level Hospital in Ecuador.

6	LILACS	Artículo original	Medicina y laboratorio.	Giovanetti, M. Alonso, G. ⁽⁴⁾ (2017).	Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar Colombia.
7	SCIELO	Revisión bibliográfica	International Journal of Morphology	Pavez, M. et. al. ⁽²⁰⁾ (2017).	Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica.
8	PAGINA WEB	Publicación	-----	OMS ⁽²¹⁾ (2017).	Global priority list of antibiotic resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.
9	INSPI	Informe	-----	INSPI ⁽²²⁾ (2017).	Identificación de bomba de flujo tipo AdeABC como mecanismo de resistencia a tigeciclina en <i>Acinobacter baumannii</i> .
10	LATINDEX	Artículo original	Practica familia rural.	Ross, J. et. al. ⁽²³⁾ (2018).	Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en <i>Escherichia coli</i> en una zona rural del Ecuador.
11	PROQUETS	Artículo original	Med	Duran, J. et. al. ⁽²⁴⁾ (2018).	Resistencia y sensibilidad bacteriana en urocultivos en una población de mujeres de Ecuador.
12	SCOPUS	Artículo original	Archivo Venezolano de Farmacología y Terapéutica.	Palacios, M. et. al. ⁽²⁵⁾ (2018).	Caracterización clínico demográfica y resistencia bacteriana de las infecciones del tracto urinario en el Hospital básico de Paute, Azuay, Ecuador.
13	SCOPUS	Artículo original	Microbial Drug Resistance.	Soria, C. et. al. ⁽²⁶⁾ (2018).	High Prevalence of CTX-M-1-Like Enzymes in Urinary Isolates of <i>Escherichia coli</i> in Guayaquil, Ecuador.
14	PUB-MED	Revisión bibliográfica	Medwave	Latorre, M. et. al. ⁽¹⁰⁾ (2018).	β -lactam antibiotics resistance in Latin American countries.
15	PUB-MED	Artículo original	Antimicrob Resist Infect Control.	Agyepong, N. et. al. ⁽²⁷⁾ (2018).	Multidrug resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana

16	REPOSITORIO U. DE CUENCA	Tesis de grado	-----	Aguirre, R. Verdugo, A. (²⁸)(2018).	Microorganismos aislados y su resistencia antimicrobiana en la neumonía asociada a ventilador mecánico, en adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del hospital Vicente Corral Moscoso 2014-2016.
17	REPOSITORIO U. DE SFQ	Tesis de grado	-----	Icaza, A. (²⁹)(2018).	Perfil de resistencia bacteriana en el Hospital de los valles en el periodo 2017-2018.
18	REPOSITORIO U. CENTRAL DEL ECUADOR	Tesis de grado	-----	Toscano, C. Proaño, S. (³⁰)(2018)	Perfil de resistencia antimicrobiana en muestras de áreas clínicas del Hospital General Docente de Calderón, en el periodo marzo 2017-marzo 2018.
19	INSPI	Informe	-----	INSPI (¹²) (2018).	Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador 2014-2018.
20	PUB-MED	Artículo original	Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	Fupin, H. et. al. ⁽³¹⁾ (2019)	Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018.
21	PUB-MED	Artículo original	World journal of Clinical Cases.	Huai, W. et. al. ⁽³²⁾ (2019).	Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in emergency patients.
22	SPRINGER	Revisión bibliográfica	Journal of Molecular Evolution.	Christaki, E. et. al. ⁽³³⁾ (2019).	Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence.
23	SCIELO	Revisión bibliográfica	Universidad y Salud.	Maldonado, G. et. al. ⁽³⁴⁾ (2019).	Multiresistencia bacteriana: Reto terapéutico en trasplante renal.
24	PROQUESTS	Revisión bibliográfica	Antibiotics.	Eichenberger, E. Thaden, J. (³⁵)(2019).	Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram negative bacteria.

25	SPINGER	Libro	-----	Sagar, S. et. al. ⁽³⁶⁾ (2019).	Anticiotic resistant Bacteria: A Challenge to Modern Medicine.
26	LANTIDEX	Artículo original	Practica familia rural.	Ross, J. et. al. ⁽¹¹⁾ (2020).	Evolución de la resistencia a los antibióticos en una zona rural del Ecuador.
27	SCOPUS	Artículo original	Heliyon.	Yang, W. Ji, X. ⁽³⁷⁾ (2020).	Analysis of the microbial species, antimicrobial sensitivity and drug resistance in 2652 patients of nursing hospital.
28	WEB OF SCIENCE	Artículo original	Journal of Infection and Public Health.	Tawfiq, J. et. al. ⁽³⁸⁾ (2020).	Antimicrobial resistance of gran-negative bacteria: A six year longitudinal study in a hospital in Saudi Arabia.
29	TAILOR FRANCIS	Artículo original	Expert Review of anti-infective Therapy.	Stelling, J. et. al. ⁽³⁹⁾ (2020).	Surveillance of antimicrobial resistance and evolving microbial populations in Vermont: 2011-2018.
30	TAILOR FRANCIS	Revisión bibliográfica.	Expert Review of anti-infective Therapy.	Therriault, N, et. al. ⁽⁴⁰⁾ (2020).	Global travel and Gram negative bacterial resistance: implications on clinical managemen.

Fuente: Elaborado por el autor

El análisis temático produjo la siguiente información:

1. Mecanismos de resistencia bacteriana.
2. Identificación de bacterias resistentes según género y especie.
3. Fármacos antimicrobianos y resistencia bacteriana.

6. Discusión

Mecanismos de resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública a nivel mundial, que compromete gravemente la capacidad de tratar las infecciones en el ámbito hospitalario, los microorganismos existentes en este ambiente han desarrollado diversas adaptaciones, denominados mecanismos de resistencia que ocurre a través de diferentes procesos naturales o adquiridos⁽²⁰⁾.

Entre uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana que describen diversos estudios se encuentra, la inactivación de los antibióticos por enzimas bacterianas. Ocurre cuando las enzimas producidas por las bacterias inactivan un antimicrobiano generalmente actuando en la síntesis de la pared celular, la producción de betalactamasas es la principal causa de resistencia contra los antibióticos betalactámicos mediante este mecanismo⁽²⁰⁾⁽³³⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾. Un estudio realizado en un hospital de Guayaquil por Soria, C. et al⁽²⁶⁾, así lo confirma en donde se muestra en aislamientos de *E. coli* un 94.68% presentó ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamasas) identificándose con ello resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

La transmisión horizontal de genes es otro mecanismo de resistencia, se sitúa a nivel intracelular en las estructuras de las bacterias que poseen material genético, traspasan genes de resistencia para tener una gran adaptación al medio y asegurar su supervivencia⁽¹⁰⁾⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾. Según la investigación de Yauri, M. et al⁽¹⁶⁾, este mecanismo se encontró en 26 de 30 aislados de *Klebsiella pneumoniae* de pacientes atendidos en hospitales de Quito y Guayaquil presentando una tasa del 98% en transmisiones de genes clonales.

Otro mecanismo encontrado en esta revisión es la alteración de las bombas de flujo o efluvo, se produce cuando el antibiótico ingresa al espacio intracelular de la bacteria, esta posteriormente tiene la capacidad de expulsarlo a través de las bombas de flujo impidiendo que se cumpla la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) del antimicrobiano causando resistencia bacteriana⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾. En este contexto, un estudio realizado en el Hospital Jorge Andrade Marín en Quito- Ecuador, demostró que el 95% de las muestras aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron este mecanismo de resistencia⁽¹⁹⁾. Confirmando de esta manera que la situación del Ecuador no se diferencia del panorama mundial en relación a los mecanismos de resistencia bacteriana.

Bacterias más resistentes identificadas según su género y especie

La organización mundial de la salud ha elaborado una lista de patógenos prioritarios que necesitan urgentemente nuevos antibióticos en los cuales se encuentran en mayor parte bacterias Gram negativas colocándolas en una prioridad crítica a nivel de hospitales: *Acinobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriae* y en una prioridad alta en relación al grupo de bacterias Gram positivas está el género *Staphylococcus*⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽⁴⁰⁾.

Los hallazgos en 9 publicaciones en diversos hospitales públicos y privados del Ecuador demostraron que el 89.2% de bacterias identificadas son Gram negativas y el 10.6% corresponde a patógenos Gram positivos⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. En cuanto a estudios analizados internacionalmente en países como Colombia, Estados Unidos, China, Shanghai, Ghana y Arabia Saudita, también se encontró mayor prevalencia para microorganismos Gram negativos entre el 53% al 98%, las bacterias Gram positivas oscilan en el 15% a 33% demostrando un porcentaje ligeramente superior al del Ecuador⁽⁴⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

En diversos estudios⁽¹⁸⁾⁽²³⁾⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾, y en el informe del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública quien reporta los datos de resistencia a los antimicrobianos de 44 hospitales desde el año 2014 al 2018 del Ecuador, analizó un total de 152.056 aislamientos representando el 61% para el género *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* 21%, *Staphylococcus aureus* 10% y *Pseudomonas aeruginosa* 8%, todos los microorganismos presentaron un aumento del número de aislamiento cada año⁽¹²⁾. En relación a un estudio de China en donde participaron el mismo número de hospitales con 244.843 de aislados clínicos, se demostró que las dos especies principales fueron similares a las del Ecuador (*Escherichia coli* 46.6% y *Klebsiella pneumoniae* 21.1%), no obstante, las siguientes fueron diferentes al ubicarse en tercer lugar a *Pseudomonas aeruginosa* 17%, seguida de *Acinobacter baumannii* 8.5%⁽³¹⁾.

Durante muchos años las bacterias Gram negativas han demostrado una gran prevalencia, siendo causantes de infecciones difíciles de tratar incrementado la morbilidad y mortalidad a nivel mundial, pero no se debe dejar de lado los recientes estudios en donde se demuestran un alto porcentaje de producción de bacterias Gram positivas⁽⁴⁰⁾. En este contexto, en un estudio internacional publicado en el año 2019 se evidencia que *Staphylococcus aureus* se encuentra en segundo lugar entre las bacterias más predominantes⁽³²⁾. Con respecto a Ecuador se confirma iguales resultados en una publicación del año 2020 en donde se analiza la evolución de la resistencia bacteriana en una zona rural del país⁽¹¹⁾.

Fármacos y resistencia bacteriana

Escherichia Coli

Según el INSPI los datos hospitalarios de resistencia anual (2016-2017) de *Escherichia coli* a cefalosporinas como ceftazidima, ceftriaxona, cefatolina y cefepime presentan porcentajes de resistencia del 50%. A comparación de antibióticos carbapenémicos demuestran resultados inferiores al 0.30% hasta el 1.20%, la resistencia a otras familias de antibióticos representa el 70% para quinolonas y sulfamidas⁽¹²⁾. En 6 estudios nacionales también se muestran altas tasas de resistencia a otros antimicrobianos como las penicilinas: ampicilina desde un 51% hasta el 95%, ampicilina/ sulbactam 44% al 56%, dicloxacilina un 100%⁽¹¹⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. En relación a los estudios internacionales se identifica similitud de porcentajes en los antibióticos que presentan mayor resistencia⁽⁴⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

Klebsiella pneumoniae

Se considera una bacteria oportunista por causar infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAS), su tasa de resistencia nacional a cefalosporinas de tercera y cuarta generación es alta manteniéndose entre el 50% al 70% como indica los resultados obtenidos en el reporte de resistencia a los antimicrobianos, los carbapenémicos como el imipenem y meropenem presentan resultados entre el 20% al 35%⁽¹²⁾. De acuerdo a los resultados de Icaza, A.⁽²⁹⁾, en el 2018 los antibióticos como la ampicilina, ampicilina/ sulbactam, tetraciclina, amoxicilina presentan entre un 50% a 70% de resistencia. Una publicación ejecutada en China se encontró resultados opuestos a los de Ecuador, en donde se describe que la tasa de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* al imipenem y meropenem es de 18.6% al 64.1% en muestras de líquido cefalorraquídeo, las tasas de resistencia aumento 8 veces desde el 2005 al 2018⁽³¹⁾.

Staphylococcus aureus

Investigaciones realizadas a nivel mundial coinciden en la alta tasa de resistencia a los siguientes antimicrobianos: penicilina 98%, levofloxacino 90%, clindamicina, eritromicina representan el 80% y gentamicina 70%⁽³¹⁾⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾. En los aislados hospitalarios de los 44 hospitales que forman parte de la vigilancia a la resistencia de los antimicrobianos (RAM) del país presento datos similares para penicilina, pero se evidencio que clindamicina y eritromicina presentaba un 20% y 40% de resistencia respectivamente, gentamicina no supera el 10% durante los años 2016 y 2017⁽¹²⁾. Además, a esto se suman estudios entre el 2018 a 2020 que coinciden con los resultados descritos por de la RAM⁽¹¹⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

Pseudomona aeuroginosa

Batería asociada a IASS, en el país se encuentra *Pseudomonas aeuroginosa* con la presencia de carbapenemasas VIM e IMP lo que dificulta establecer aún más su esquema terapéutico⁽¹³⁾. Desde el año 2015 a 2017 se hallan altas tasas de resistencia a los carbapenémicos más utilizados en la práctica médica como el imipenem (18% al 50%) y meropenem (23% y 47%), en relación a los antibióticos de primera línea se analizó un incremento considerable de resistencia para piperacilina/tazobactam, ceftazidima y cefepime en rangos desde el 15% al 23% aproximadamente⁽¹²⁾. Un estudio realizado en la ciudad de Ambato en una Unidad de cuidados intensivos mostro cifras alarmantes del 100% de resistencia a la ampicilina, piperacilina, amoxicilina, ampicilina/sulbactam, ertapenem, ciprofloxacino, levofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol y nitrofurantoina⁽³⁰⁾. En las publicaciones mundiales los datos son similares, en donde se observa más del 50% de resistencia para cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos⁽⁴⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ y la sensibilidad a tigeciclina representa el 100% siendo una opción para su tratamiento⁽³⁷⁾.

7. Conclusión

Esta revisión sistemática pone en manifiesto las altas tasas de resistencia bacteriana en los hospitales del Ecuador, que siguen los patrones de mundiales como el mal uso y abuso de los antibióticos y su venta a libre demanda, lo que complica la eficacia de los tratamientos médicos.

Los estudios han demostrado que existen diversos tipos de mecanismos de resistencia que poseen las bacterias para minimizar los efectos de los fármacos antimicrobianos, su escasa información de investigaciones a nivel nacional dificulta un análisis más amplio, pero se logra evidenciar que corresponde con la bibliografía mundial, lo que conlleva a relacionar que la migración o los viajes internacionales son un factor importante para la trasmisión de genes de resistencia.

Además, del perfil de resistencia a los antimicrobianos encontrado en las bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*) y Gram positivas (*Staphylococcus aureus*) según su género y especie, se concentra especialmente en las familias de antibióticos ya no solo los de primera línea: betalactámicos, cefalosporinas de hasta cuarta generación, quinolonas y carbapenémicos, lo que demuestra la necesidad de reforzar la vigilancia epidemiológica a nivel local, para que los establecimientos de salud puedan implementar políticas y medidas que logren un control de infecciones para reducir la trasmisión por parte del personal de salud, mediante medidas de bioseguridad más estrictas o una vigilancia de su cumplimiento, así como también la identificación de las áreas de trasmisión como Unidades de Cuidados Intensivos, igualmente en áreas de hospitalización la localización de pacientes de alto riesgo para la implementación de aislamientos pertinentes.

8. Referencias

1. Giono S, Santos J, Morfín M, Torres F, Alcántar M. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):171–8.
2. Wang W, Arshad M, Khurshid M, Rasool M, Nisar M, Aslam M, et al. Antibiotic resistance : a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11(1):1645–58.
3. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. 2018. Recuperado Julio 11, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
4. Giovanetti M, Morales G, Quintero C. Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar (Colombia). *Med y Lab.* 2017;23(7–8):387–98.
5. Wozniak T, Barnsbee L, Lee X, Pacella R. Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance : a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(26):1–12.
6. OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2016. Recuperado Julio 11, 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?ua=1>
7. Furuya L, Yakob L. Filling the gaps in global antimicrobial resistance research/surveillance. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):39.
8. Chalbaud A, Alonso G. Análisis y distribución de la resistencia a antibióticos en cepas bacterianas de origen hospitalario. *Acad Biomed Digit.* 2018;1(72):1–6.
9. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. 2017. Recuperado Agosto 4, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Latorre M, Zurita A, Gudiño M. β -lactam antibiotics resistance in Latin American countries. *Medwave.* 2019;19(10):7–29.
11. Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Taylor K, et al. Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *Pract Fam Rural.* 2020;5(1):29–39.
12. MSP, INSPI. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador 2014-2018. Recuperado Agosto 22, 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
13. INSPI. Carbapenemasas en bacilos gram negativos, situación actual en el Ecuador. 2016. Recuperado Agosto 22, 2020. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/07/LABORATORIO-7-JR.pdf>
14. OMS. Plan Nacional de la prevención y control de la resistencia antimicrobiana. 2020. Recuperado Agosto 22, 2020. Available from: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC-00011-2019 AGOSTO 07.PDF>

15. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
16. Yauri M, Alcocer I, Rodríguez M. Caracterización de la región variable de integrones clase 1 en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemes. *Rev Ecuat Med Cienc Biol*. 2016;37(2):31–8.
17. Ramírez D. Resistencia bacteriana en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Docente Ambato .Mestria.Universidad de Guayaquil; 2016.
18. Valdiviezo D, Vallejo R. Resistencias bacteriana en muestras de pacientes hospitalizados por servicios del Hospital Vicente Corral Moscoso Enero-Diciembre 2015-2016.Grado.Universidad de Cuenca.2016.
19. Armendáriz I, Grijalva M, Vallejo M, Jiménez P. Analysis of Efflux Pump Genes in β -lactam Resistant Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Tertiary Level Hospital in Ecuador. *Rev Ecuat Med Cienc Biol*. 2017;38(1):45–54.
20. Troncoso C, Salazar R, Barrientos L, Pavez M, Sntos A. Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. *Int J Morphol*. 2017;35(4):1214–23.
21. OMS. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2018. Recuperado Agosto 25, 2020.Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1
22. INSPI. Identificación de bomba de flujo tipo AdeABC como mecanismo de resistencia a tigecilina en *Acinobacter baumannii*. 2017.Recuperado Agosto 25, 2020. Disponible en:<https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wpcontent/uploads/2018/04/TGC-ABA.pdf>
23. Troya C, Herrera D, Gevara A, Obregón M, Gaus D. Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* en una zona rural de Ecuador: más allá del modelo biomédico. *Pract Fam Rural*. 2018;1(1).
24. Duran J, Perez A, Quispe D, Guaman W, Jaramillo M, Ormaza D. Resistencia y sensibilidad bacteriana en urocultivos en una población de mujeres de Ecuador. *Med*. 2018;26(2):22–8.
25. Palacio M, Mejia E, Alcivar R, Maldonado N, Medina M, Bermeo J, et al. Caracterización clínico-demográfica y resistencia bacteriana de las infecciones del tracto urinario en el hospital básico de Paute, Azuay-Ecuador. *Arch Venez farmacología y Ter*. 2018;37(2):5–9.
26. Soria C, Soria E, Cartelle M. High Prevalence of CTX-M-1-Like Enzymes in Urinary Isolates of *Escherichia coli* in Guayaquil, Ecuador. *Microb Drug Resist* . 2018;24(4):393–402.
27. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, Yusuf E. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(37):1–8.

28. Aguirre R, Verdugo A. Microorganismos aislados y su resistencia antimicrobiana en la neumonía asociada a ventilador mecánico, en adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del hospital Vicente Corral Moscoso 2014-2016. Grado. Universidad de Cuenca; 2016.
29. Icaza A. Perfil de resistencia bacteriana en el Hospital de los Valles en el periodo 2017-2018. Grado. San Francisco de Quito; 2018.
30. Proaño S. Perfil de resistencia antimicrobiana en muestras de áreas clínicas del Hospital General Docente de Carderón, en el periodo de marzo 2017 a marzo 2018. Grado. Universidad Central del Ecuador; 2018.
31. Hu F, Gou Y, Yang Y, Zheng Y, Wu S, Jiang X, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(12):2275–81.
32. Huai W, Ma Q, Zheng J, Zhao Y, Zhai Q. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in emergency patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(20):3175–84.
33. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020;88(1):26–40.
34. Maldonado G, Otalora A, Urbano E, Morales C. Multirresistencia bacteriana : Reto terapéutico en trasplante renal. *Univ y Slud*. 2019;21(1):72–87.
35. Eichenberger E, Thaden J. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*. 2018;8(2):37.
36. Sagar S, Kaistha S, Jyoti A, Kumar R. Antibiotic Resistant Bacteria : A Challenge to Modern Medicine. Springer US; 2019. 95,96,97,98.
37. Yang W, Ji X. Analysis of the microbial species, antimicrobial sensitivity and drug resistance in 2652 patients of nursing hospital. *Heliyon*. 2020;6(5):1–9.
38. Al-Tawfiq J, Rabaan A, Saunar J, Bazzi A. Antimicrobial resistance of gram-negative bacteria: A six-year longitudinal study in a hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):737–45.
39. Stelling J, Read J, Fritch W, Brien T, Clark A, Bokhari M, et al. Surveillance of antimicrobial resistance and evolving microbial populations in Vermont : 2011-2018. *Expert Rev Anti-infective Ther*. 2020;00(00):1–7.
40. Theriault N, Tillotson G, Sandrock C. Global travel and Gram-negative bacterial resistance; implications on clinical management. *Expert Rev Anti-infective Ther*. 2020;4(6):46–56.

Anexos

Anexo 1: Protocolo



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CUENCA**

Carrera de Enfermería Azogues

Tema:

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE
ECUADOR

Protocolo del trabajo de investigación

Autor: Hilda Morelia Mejía Velecela

0350119376

Tutor: Dr. Xavier Rodrigo Yambay Bautista.

Asesor Metodológico: Lic. Andrés Alexis Ramírez Coronel, Mgs

Azogues – Ecuador

2020

A. DATOS GENERALES

TÍTULO

Perfil de resistencia bacteriana en hospitales del Ecuador.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Dominio, línea y ámbito de investigación

Dominio	Líneas de investigación institucionales	Ámbitos
Medicina preventiva, curativa y calidad de vida	Ciencias médicas y de la salud	Contaminación ambiental y saneamientos <input type="checkbox"/>
		Servicios de salud <input type="checkbox"/>
		Enfermedades no transmisibles <input type="checkbox"/>
		Enfermedades transmisibles <input type="checkbox"/>
		Alimentación y nutrición <input type="checkbox"/>
		Educación y promoción de la salud <input type="checkbox"/>
		Violencia, accidentes y trauma <input type="checkbox"/>
		Ciclos de vida <input type="checkbox"/>
		Discapacidades <input type="checkbox"/>
		Cuidados paliativos <input type="checkbox"/>
		Epidemiología <input checked="" type="checkbox"/>
Salud sexual y reproductiva <input type="checkbox"/>		

Fuente: Universidad Católica de Cuenca

B. RESUMEN EJECUTIVO (150 a 200 PALABRAS)

Introducción: La Organización mundial de la Salud (OMS) reconoce que la resistencia bacteriana constituye un problema creciente a nivel mundial, provocando una amenaza para la salud pública. El uso desmedido e irracional de los antibióticos constituye su principal causa de desarrollo, produciéndose infecciones difíciles de tratar lo cual aumenta los costos para la salud y la mortalidad.

Objetivo General: Analizar el perfil de resistencia bacteriana a los antibióticos de los hospitales del Ecuador.

Método: Se realizará una revisión sistemática. Para la búsqueda se empleará palabras claves en base a categorización DeCs y MeSH. La información será recolectada través de las bases de datos de: Pub-Med, Dialent, Lantindex, Pro-quets y Scopus; desde el año 2017 hasta la actualidad.

Finalidad: Contribuir con evidencia científica a un problema de salud mundial, a nivel nacional se provee facilitar información actualizada sobre la resistencia bacteriana del país para los profesionales de la salud, instituciones, y en consecuencia lograr coordinar esfuerzos y responder de manera efectiva a un desafío global. Como estudiante me permitirá cumplir con el requerimiento de investigación para culminar mis estudios universitarios.

C. DESCRIPCIÓN

DEFINICIÓN DE LA PROBLEMÁTICA

Hace más de 60 años las enfermedades infecciosas han sido causa de altas tasas de mortalidad y morbilidad (1). El descubrimiento de microorganismos fue en el año 1674 a través de una gota de agua, posteriormente Otto Müller los definió como bacterias, las mismas que eran causantes de grandes males de esa época. Sin embargo, no fue hasta 1948 que se descubrió el primer antibiótico llamada penicilina, se menciona que incluso antes de su aparición ya se había registrado las primeras cepas resistentes (2)(3).

La resistencia bacteriana es la capacidad que posee un microorganismo de neutralizar o limitar el efecto de un antimicrobiano (4)(5). Este fenómeno es natural, pero se ha incrementado bruscamente debido al uso indiscriminado e irracional de antibióticos, su venta a libre demanda y los viajes internacionales, este último facilita la circulación de genes de resistencia a nivel mundial (6)(7).

El ambiente hospitalario es un componente crítico, en donde la combinación de factores como: la inmunidad de pacientes críticos, procesos invasivos, estancia de largos periodos de tiempo, uso prolongado de antibióticos, la presencia de infecciones cruzadas pueden llevar a las IASS por microorganismos resistentes (8)(9)(10). Esta situación ha provocado un gran impacto mundial, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2015 elabora

un plan de acción mundial contra la resistencia a los antimicrobianos incluyendo a Ecuador (11).

La ONU, considera que la resistencia bacteriana es una de las amenazas principales para la salud, poniendo en peligro el desarrollo de las humanidades, afectando el ingreso económico de todo el mundo (4). Un claro ejemplo se encuentra en un artículo de revisión sistemática realizado durante los años 2012 a 2016, en relación a los costos de la resistencia antimicrobiana indicando que: en E.E.U.U el costo o los gastos totales de la hospitalización por *Staphylococcus Aureus* Resistentes a Metilcina (SARM) oscilan entre 31.338 dólares (12).

En la actualidad la OMS considera que la resistencia a los antibióticos es una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial (13). Se estima que la resistencia a los antimicrobianos (RAM) podría causar 10 millones de muertes al año para el 2050 a nivel mundial si no se emplea medidas necesarias (14).

Ecuador como todos los países de Latinoamérica de ingresos medianos o bajos es muy propenso a presentar altas tasas de resistencia bacteriana (15). Un artículo publicado el 2020 así lo confirma, en el cual se obtuvo un incremento considerable de la tasa de resistencia desde el año 2017 a 2018 de un 33% debido al incremento de aislamiento de beta lactamasas espectro extendido (6). En este contexto el presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática sobre el perfil de resistencia bacteriana de los hospitales de Ecuador.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antibióticos es un proceso biológico normal, el cual se transforma un problema de salud para toda la humanidad de manera creciente, a pesar de las estrategias implementadas (16), de esta manera se considera que es el tercer problema más importante que afecta a la salud mundial (11).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboraron una lista de 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana que se dividen en 3 categorías: prioridad crítica, alta y media. El grupo de prioridad crítica incluyen bacterias multirresistentes en los hospitales: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsella*, *E. coli*, *Serratia* y *Proteus*, estas provocan a menudo infecciones letales (17)(18).

Según estudios realizados en el año 2014 Ecuador muestra datos epidemiológicos de resistencia bacteriana a nivel hospitalario: *E. Coli* con un 77% en ampicilina, *Staphylococcus aureus* el 41% en oxacilina, *Klebsiella pneumoniae* el 65% en cefatoxima, *Enterobacter spp* 67% para ampicilina sulbactam, *Acinetobacter baumannii* el 68% en trimetropin/sulfametoxazol y ciprofloxacino con el 64%, *Pseudomona aeruginosa* el 55% para gentamicina y el 54% ciprofloxacino (16).

Ecuador cuenta con pocos estudios de datos globales sobre el perfil de resistencia bacteriana, ya que existen escasas publicaciones en el ámbito hospitalarias enfocadas a una infección en

especial. Por lo cual esta investigación pretende generar un gran impacto, pues tiene como propósito investigar el perfil de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en los hospitales del país, así como clasificar los géneros y especies bacterianas resistentes a los antimicrobianos mayormente de importancia para la salud pública.

El presente proyecto de investigación es importante porque con las estadísticas recolectadas se podrá convertirse en una fuente de consulta para futuras investigaciones y la toma de decisiones oportunas a nivel nacional. Además, contribuye a uno de los objetivos del plan de acción de la RAM la misma que fomenta a reforzar los conocimientos a través de la investigación, para una mejor vigilancia epidemiología a nivel mundial.

Como estudiante el beneficio es de mejorar conocimientos teóricos y lograr la culminación de mis estudios universitarios.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el perfil de resistencia bacteriana a los antibióticos en los hospitales del Ecuador.

Objetivos Específicos

1. Establecer los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.
2. Clasificar los géneros y especies bacterianas resistentes a los antimicrobianos, identificadas en los hospitales del Ecuador.
3. Determinar los fármacos antimicrobianos mayormente resistidos por las bacterias en los hospitales del Ecuador.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana a los antibióticos en los hospitales del Ecuador?

¿Cuáles son los principales mecanismos de resistencia bacteriana?

¿Cuáles son los géneros y especies bacterianas de mayor resistencia a los antibióticos, identificadas en los hospitales de Ecuador?

¿Cuáles son los antibióticos mayormente resistidos por las bacterias en los hospitales del Ecuador?

ESTADO DEL ARTE O ANTECEDENTES

Antecedentes

Las bacterias se consideran como las primeras formas de vida, tiene una gran capacidad de adaptación y supervivencia en distintos huéspedes, tales como el ser humano, animales y el ecosistema (19). Poseen material genético, el mismo que puede ser transferido de una célula madre a una célula hija (20).

Con la aparición de las bacterias surge con ellas el descubrimiento de los antibióticos (21). En 1928 Alexander Fleming descubrió accidentalmente la Penicilina producida por el hongo *Penicillium Notatum*, en donde observo que las bacterias no se desarrollaban cuando estaba en contacto con esta. Con lo cual se dio inicio a una solución para las infecciones bacterianas, de esta manera se convirtió en el primer antibiótico usado en la segunda guerra mundial (3)(22).

El año 1940, se define como la “Era dorada de los antibióticos”, por la producción máxima de la Penicilina y posteriormente la fabricación de nuevos antibióticos como la estreptomycin, cloranfenicol y aureomicina en 1948 (23). Sin embargo, en esta misma época Fleming observo mutantes de resistencia a la Penicilina en un laboratorio (19).

Para 1958, se introdujo la vancomicina como tratamiento alternativo para la resistencia del *Staphylococcus* a la metilcilina, en 1977 se notificó estafilococos resistentes a la vancomicina, diez años más tarde se encontró resistencia para enterococos (3).

Tras la extensión de la resistencia bacteriana a diversas familias de antibióticos se ha producido una velocidad de su uso a nivel hospitalario, dejando como elección a los antimicrobianos de última generación, es así que para el año 2000 se registró la elaboración de quinolas de amplio espectro, con el fin de combatir un problema a nivel mundial (23).

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es un fenómeno complejo, de evolución rápida y de un origen multifactorial por lo cual no solo afecta al ser humano, sino también al ambiente en el que se desarrolla (24).

Se produce cuando la bacteria causante de cualquier infección ya no es afectada por un antimicrobiano al que anteriormente si fue sensible (8)(6), esta característica de las bacterias es inevitable ya que poseen una capacidad natural para transferir información de manera vertical (20). Poseen también una forma resistencia adquirida, a través de mutaciones comosomales mediante el intercambio de material genético (25).

Mal uso y abuso de los antibióticos como factor contribuyente a la resistencia bacteriana

La resistencia a los antibióticos se acelera por el uso inadecuado de los mismos, se puede citar entre ello; la utilización de para infecciones víricas, recomendar el tratamiento individual a otros pacientes, medicamentos de mala calidad, prescripciones erróneas, falta

de información, venta libre sin prescripción médica y la combinación inapropiada por falta de experiencia (26).

Un estudio realizado en la ciudad de Cuenca sobre la automedicación de los antibióticos demuestra como resultado que un 49.4% se automedica. El tiempo de consumo de los antibióticos es de 1 a 3 días en un 40.81% de los participantes. El 34.37% refiere automedicarse con empleado de farmacia y el 17.42% por un familiar. En relación a la combinación de medicamentos el 25.30% de encuestados si lo hace. El 80.3% adquiere los antibióticos de manera libre en una farmacia. Con este estudio se demuestra los altos porcentajes mal uso de los antibioticos que contribuyen al incremento de la resistencia bacteriana en una ciudad del Ecuador (27).

Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos son sustancias de un origen natural, sintéticos o semisintéticos, su objetivo es la inhibición, eliminación o muerte bacteriana (5). A continuación, se describen los principales grupos antibacterianos:

- **Betalactámicos** (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemas y Monobetalactámicos)
- **Aminoglucósidos** (Gentamicina, Estreptomina, Espectomicina, Kanamicina y Neomicina)
- **Glucopéptidos** (Vancomicina, Teicoplanina, Daptomicina)
- **Tetraciclinas** (Doxiaciclina, Minociclina, Tetraciclina, Oxitetraciclina, Tergiciclina)
- **Macrólidos** (Eritromicina, Espiramicina, Midecamicina, Azitromicina, Claritromicina)
- **Quinolanas** (Ciprofloxacino, Ofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino)
- **Sulfamidas** (Sulfametoxazol, Trimetropin)
- **Lincosamidas** (Clindamicina)
- **Fenicoles** (Clorafenicol) (28).

Principales mecanismos de resistencia bacteriana

1. Inactivación de los antibióticos por enzimas bacterianas

Es el mecanismo de resistencia más común (29), las enzimas producidas por las bacterias tienen la capacidad de degradar el antibiótico o inactivarlo. El ejemplo más significativo son las Betalactamasas que actúan sobre la síntesis de la pared bacteriana, estas son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico del fármaco y lo inactiva (30).

Los betalactámicos son el grupo de antibióticos inactivados por este mecanismo, también se encuentra los aminoglucósidos (29), carbapenicos, macrólidos y glucopéptidos (31).

2. Cambios de la permeabilidad de la membrana celular (Porinas)

Las bacterias son capaces de generar alteración en la bicapa lipídica, produciéndose una alteración de la membrana (30), lo que origina un aumento del diámetro y número de las

porinas, lo que produce el bloqueo del ingreso de los antimicrobianos a la bacteria impidiendo que alcance el núcleo celular. Este mecanismo es habitual en las bacterias gram negativas que poseen canales proteicos denominados porinas (29)(31)(32) .

3. Modificación del sitio de acción diana

Este mecanismo de sitúa a nivel intracelular, en el citoplasma y ribosomas. En estos puntos la bacteria puede alterar o sintetizar nuevas sustancias que logren competir con los antibióticos reduciendo su acción. Los ribosomas por su importante síntesis proteica son una de las principales dianas contra la eliminación de bacterias, pero también han desarrollado tácticas defensivas.

Los antibióticos más comunes que son alterados por estos mecanismos o mutaciones genéticas son: macrólidos (50s), aminoglucósidos (30s), clindamicina, tetraciclinas, y cloranfenicol (31)(33).

4. Alteraciones de bombas de flujo

Se produce cuando el antibiótico ingresa al espacio intracelular de la bacteria, posteriormente se originan una expulsión hacia el exterior por la interacción de las proteínas de la membrana, esto reduce la actividad y aumenta las CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) de los antibióticos (30). En las bacterias grampositivas estas bombas se encuentran en la membrana citoplasmática y en las bacterias gram negativas están en el espacio de intermembrana (32).

Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) en el Ecuador

En el año 2015, en la 68ª Asamblea de la OMS estableció un Plan de acción global contra la resistencia a los antimicrobianos (RAM), en el cual participa Ecuador.

El sistema de vigilancia en el Ecuador está constituido por la Dirección Nacional epidemiológica, el Centro Nacional de Referencia de Resistencia a Antimicrobianos (CRN-RAM) del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública (INSPI). La red de vigilancia RAM está conformada por laboratorios de cada hospital cumpliendo con los criterios de inclusión requerida. Actualmente 44 hospitales en el Ecuador realizan la vigilancia RAM, pertenecientes al Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Instituto de Seguridad de Fuerzas Armadas (ISSFA), Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional (ISSPOL) y la red privada complementaria.

Para la obtención de datos de resistencia bacteriana los laboratorios de cada hospital cuentan con el sistema informático WHONET, el cual registra la información por cada servicio según normativas institucionales (34).

En el Ecuador las primeras enterobacterias productoras de carbapenemasas aparecen en el año 2010, en un paciente joven atendido en el Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues., fue aislado *Klebsiella Pneumoniae* productora de KPC tipo 2. Para el año 2015 se notificó casos de la misma especie en los hospitales de Guayaquil, Azogues, Cuenca y Quito (35).

Se ha identificado bacterias con mecanismo de resistencia KPC y NDM en el país, siendo las más frecuentes: *K. Pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter Cloacae* y *Proteus miraballis* según el (INSPI) (36).

En el año 2018, se notificó un hallazgo de *Raoultella ornithinolytica* productora de OXA-48 a nivel hospitalario, considerada una bacteria ambiental hasta ese momento (35).

PRINCIPALES RESULTADOS A OBTENER

Con la ejecución de esta revisión sistemática se espera obtener una actualización del perfil de resistencia bacteriana a los antibióticos de los Hospitales del Ecuador, ya que constituye un problema actual a nivel mundial, en especial en países de vías de desarrollo.

Se identificará las principales bacterias resistentes a diversos tipos de antibióticos a nivel hospitalario, lo cual favorecerá al manejo de tratamientos empíricos, disminución de estancias hospitalarias, reducción de costos, implementación de estrategias de manera de prevención y promoción de la Salud y lograr reducir las tasas de mortalidad.

La importancia de esta investigación resalta, ya que el Ecuador tiene escasa información de tipo revisión sistemática sobre resistencia bacteriana, con lo cual se pretende publicar los resultados en el repositorio digital de la Universidad Católica de Cuenca, así como en revistas científicas de gran impacto; contribuyendo de esta manera al segundo objetivo del plan de acción de la RAM a nivel mundial, en la que fomenta a reforzar conocimientos a través de la investigación para una mejor vigilancia epidemiológica.

DISEÑO MARCO METODOLÓGICO

Tipo de investigación

Se realizará una revisión sistemática, la cual consiste es una estrategia de obtención de información de una manera organizada, cuyos resultados están relacionados con un tema específico para la construcción de conocimiento. Será un estudio no experimental de tipo cualitativo y cuantitativo de corte transversal, para la cual se seguirá recomendaciones de la declaración PRISMA (37).

Esta revisión sistemática será guiada y orientada por la siguiente pregunta, considerando los problemas que provoca a nivel mundial y del país: ¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana en los hospitales del Ecuador?

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizará en la siguiente base de datos especializadas y multidisciplinarias: Pub-Med, Dialnet, Lantindex, Pro-quets y Scopus; desde el año 2017 hasta la actualidad, en idiomas de español e inglés. A partir de la consulta de descriptores de Ciencias de la salud DECS y MESH, las palabras claves utilizadas serán: “Resistencia/bacteria”, “Resistencia Bacteriana/Hospital/Ecuador” “Resistencia/antibioticos/Ecuador” “Resistencia Bacteriana/Ecuador” “Antibiotic/resistance”, “Drug resistance/Ecuador”, “Klebsiella pneumoniae/resistance/Ecuador”, “Pseudomonas aeruginosa /resistencia/Ecuador”, “E.coli/resistencia/Ecuador”. Para la intersección entre las palabras claves se utilizará los booleanos AND Y OR.

Criterios de inclusión

Se incluirá artículos originales, tesis que correspondan a estudios realizados en Ecuador en los últimos 4 años, y reportes de datos de resistencia a los antimicrobianos del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública del Ecuador (INSPI).

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión corresponden a estudios que no contribuyan al logro del objetivo general de esta revisión sistemática, en este sentido se excluirán artículos que no traten exclusivamente del tema, cartas al editor, artículos que no sean del ámbito de salud y artículos en donde la investigación no se haya realizado en un ámbito hospitalario.

Procedimiento o fases

Para la siguiente investigación se ejecutará con los siguientes pasos.

1. Revisión de la bibliografía en las bases de datos de gran impacto sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos en Ecuador.
2. Aplicación para la selección de artículos con criterio de inclusión y exclusión de manera secuencial.
3. Elaboración de una base de datos en el Microsoft Excel con los artículos incluidos para un mejor manejo de la información.
4. Lectura y análisis en base a la información del título y resúmenes.
5. Análisis de información.

PROCEDIMIENTOS ÉTICOS

Se seguirán las pautas éticas para el USO DE DATOS OBTENIDOS EN ENTORNOS EN LÍNEA Y DE HERRAMIENTAS DIGITALES EN LA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016.

D. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Selección del tema	x	x																										
Presentación del tema a comisión de investigación de la carrera			x	x	x																							
Aprobación del tema previa solicitud a Consejo Directivo						X	x																					
Elaboración del protocolo									x	x	x	x																
Aprobación del protocolo previa sustentación y defensa del mismo ante la comisión de investigación													x	x														
Búsqueda bibliográfica detallada y amplia														x	x	x												
Selección de estudios que van a ser considerados en la investigación																	x	X										
Análisis de la calidad metodológica de los estudios seleccionados																			x	x								
Análisis de los datos y resultados de los estudios seleccionados																					x	x						
Interpretación de los resultados																							x	x				
Entrega del trabajo de titulación																									X	X		
Sustentación y defensa del trabajo de titulación																											X	X

Anexo 2: Certificación de antiplagio turnitin

Perfil de resistencia bacteriana en hospitales de Ecuador

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE
INTERNET

6%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

revistabiomedica.org

Fuente de Internet

1%

2

Leidy González, Jorge Alberto Cortés. "Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia", Biomédica, 2013

Publicación

1%

3

John Stelling, Jennifer S. Read, William Fritch, Thomas F. O'Brien et al. "Surveillance of antimicrobial resistance and evolving microbial populations in Vermont: 2011-2018", Expert Review of Anti-infective Therapy, 2020

Publicación

<1%

4

Jaffar A. Al-Tawfiq, Ali A. Rabaan, Justin V. Saunar, Ali M. Bazzi. "Antimicrobial resistance of gram-negative bacteria: A six-year longitudinal study in a hospital in Saudi Arabia", Journal of Infection and Public Health, 2020

Publicación

<1%

5	J. Zurita, F. Yáñez, G. Sevillano, D. Ortega-Paredes, A. Paz y Miño. " Ready-to-eat street food: a potential source for dissemination of multidrug-resistant epidemic clones in Quito, Ecuador ", Letters in Applied Microbiology, 2020 Publicación	<1 %
6	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1 %
7	Wu Yang, Xu Ji. "Analysis of the microbial species, antimicrobial sensitivity and drug resistance in 2652 patients of nursing hospital", Heliyon, 2020 Publicación	<1 %
8	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
9	Chiriboga, Sonia Ruiz. "Incremental Health System Reform Policy : Ecuador's Law for the Provision of Free Maternity and Child Care", Journal of Ambulatory Care Management, 2009. Publicación	<1 %
10	medicinaylaboratorio.com Fuente de Internet	<1 %
11	www.scielosp.org Fuente de Internet	<1 %
12	www.cambridge.org Fuente de Internet	<1 %

13 Nicolette Theriault, Glenn Tillotson, Christian E Sandrock. "Global travel and Gram-negative bacterial resistance; implications on clinical management", Expert Review of Anti-infective Therapy, 2020
Publicación

<1%

14 Claudia Yaneth Rodríguez-Triviño, Isidro Torrez, Zulma Dueñas. "Hypochloremia in patients with severe traumatic brain injury: as possible risk factor for increasing mortality", World Neurosurgery, 2019
Publicación

<1%

15 Hugo Fernando Romo-Castillo. "Uso de antibióticos en un hospital Ecuatoriano de tercer nivel, ocho años de seguimiento", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020
Publicación

<1%

16 revistanefrologia.com
Fuente de Internet

<1%

17 Robert Sweetow. "Efficacy of Individual Auditory Training in Adults: A Systematic Review of the Evidence", Journal of the American Academy of Audiology, 06/01/2005
Publicación

<1%

18 www.slideshare.net
Fuente de Internet

<1%

19	repositorio.unab.cl Fuente de Internet	<1 %
20	Guia, Cláudio Mares(Motta, Luiz Augusto Casulari Roxo da and Paula, Ana Patrícia de). "Análise da prevalência de osteoporose e fraturas atraumáticas em mulheres idosas da cidade de São Sebastião - DF", RIUnB, 2010. Publicación	<1 %
21	Ana Miqueleiz-Zapatero, Claudio Alba-Rubio, Diego Domingo-García, Rafael Cantón et al. "Primera encuesta nacional sobre el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori en los laboratorios de microbiología clínica en España", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2020 Publicación	<1 %
22	www.scielo.org.co Fuente de Internet	<1 %
23	www.medwave.cl Fuente de Internet	<1 %
24	Carmen Soria-Segarra, Claudia Soria-Segarra, Angel Catagua-González, José Gutiérrez-Fernández. "Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in intensive care units in Ecuador: Results from a multicenter study", Journal of Infection and Public Health, 2020 Publicación	<1 %

25 www.journaltoocs.hw.ac.uk <1%
Fuente de Internet

26 Juan Pablo Trámpuz, Daniel Barredo Ibáñez, Carlos Arcila Calderón, Eduar Barbosa Caro. "University Media in Ecuador", Proceedings of the Sixth International Conference on Technological Ecosystems for Enhancing Multiculturality - TEEM'18, 2018 <1%
Publicación

27 www.consiguेतupesoidéal.com <1%
Fuente de Internet

28 worldwidescience.org <1%
Fuente de Internet

29 MARCOS CUETO. "Appropriation and Resistance: Local Responses to Malaria Eradication in Mexico, 1955–1970", Journal of Latin American Studies, 2005 <1%
Publicación

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo

Anexo 3: Certificación de autoría

Yo, HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA con documento de identidad: 0350119376, declaro que los conceptos, análisis y conclusiones del trabajo de titulación denominado: “PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HOSPITALES DE ECUADOR”, son de nuestra absoluta responsabilidad y propiedad, que no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional, respetándose íntegramente los derechos intelectuales de otras personas mediante el uso de citas.

Se autoriza a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA la publicación parcial o total de este trabajo y su reproducción sin fines de lucro.

Azogues, noviembre de 2020

HILDA MORELIA MEJÍA VELECELA

0350119376

Anexo 4: Certificación de no adeudar libros



El Bibliotecario de la Sede Azogues

CERTIFICA:

Que, **MEJÍA VELECELA HILDA MORELIA**. Con cedula de ciudadanía **Nro. 0350119376** de la carrera de **ENFERMERÍA**.

No adeuda libros, a esta fecha.

Azogues, 29 de octubre del 2020.



Byron Alonso Torres Romo
BIBLIOTECARIO

Biblioteca Universitaria
MONS. "FROILAN POZO QUEVEDO"

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 **Azogues:** Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 **Cañar:** Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 **San Pablo de la Troncal:** Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 **Macas:** Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

