

UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

REPÚBLICA DEL ECUADOR

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA

TEMA:

Mecanismos de resistencia fenotípicos en microorganismos Gram negativos en urocultivos.

Autor:

M.Sc. María Teres López Estrella

Director:

Blga. Yessenia Sarango Ortega M.Sc.

Milagro, 2024

Derechos de autor

Sr. Dr.

Fabrizio Guevara Viejó

Rector de la Universidad Estatal de Milagro Presente.

Yo, María Teresa López Estrella en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de Magíster en Biotecnología, como aporte a la Línea de Investigación Salud Pública y Bienestar Humano de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada. Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Proyecto de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.



Firmado electrónicamente por:
MARÍA TERESA LOPEZ
ESTRELLA

Milagro, 20 de mayo del 2024

MsC. María Teresa López Estrella

Ci: 0503058158

Aprobación del Director del Trabajo de Titulación

Yo, **Yessenia Sarango Ortega** en mi calidad de director del trabajo de titulación, elaborado por **Msc. María Teresa López Estrella**, cuyo tema es **Mecanismos de Resistencia fenotípicos en microorganismos Gram negativos en urocultivos**, que aporta a la Línea de Investigación **Salud Pública y Bienestar Humano** previo a la obtención del Grado **Magíster en Biotecnología**. Trabajo de titulación que consiste en una propuesta innovadora que contiene, como mínimo, una investigación exploratoria y diagnóstica, base conceptual, conclusiones y fuentes de consulta, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal calificador que se designe, por lo que lo **APRUEBO**, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación de la alternativa de Informe de Investigación de la Universidad Estatal de Milagro.

Milagro, 09 de febrero del 2024



Firmado electrónicamente por:
**YESSENIA BEATRIZ
SARANGO ORTEGA**

Blga. Yessenia Sarango Ortega M.Sc.

C.I. 1105868150

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
DIRECCIÓN DE POSGRADO
CERTIFICACIÓN DE LA DEFENSA

El TRIBUNAL CALIFICADOR previo a la obtención del título de **MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA**, presentado por **LIC. LÓPEZ ESTRELLA MARÍA TERESA**, otorga al presente proyecto de investigación denominado "MECANISMOS DE RESISTENCIA FENOTÍPICOS EN MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS EN UROCULTIVOS", las siguientes calificaciones:

TRABAJO ESCRITO	49.67
SUSTENTACIÓN	32.17
PROMEDIO	81.83
EQUIVALENTE	Bueno



Mgr. FIALLOS CARDENAS MANUEL ALEJANDRO
PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL



Mgs VERA RODRIGUEZ JOSE HUMBERTO
VOCAL



Mgs RODAS PAZMIÑO KAREN ALEXANDRA
SECRETARIO/A DEL TRIBUNAL

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico a Dios quien ha sido mi guía y fortaleza, a mi familia quienes con su apoyo y ejemplo de perseverancia y profesionalismo, con sus valores como la dedicación y responsabilidad son parte de mi formación profesional. A SG por acompañarme en el camino.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la sabiduría para cumplir cada una de mis metas, a la UNEMI por la oportunidad académica de cuarto nivel, a mi tutora Blga. Yessenia Sarango Ortega M.Sc. por su ayuda y apertura al compartir sus conocimientos, por su paciencia, por su amplia experiencia para culminar la investigación con éxito.

RESUMEN

Introducción: La resistencia bacteriana es un problema de salud pública global, y su importancia también se aplica a Ecuador y a cualquier país. En Ecuador, como en otros países, es fundamental establecer sistemas de vigilancia efectivos para monitorear la resistencia bacteriana y guiar las políticas de uso adecuado de antibióticos. Además, se necesitan esfuerzos para promover la conciencia pública sobre la resistencia bacteriana y fomentar prácticas de uso responsable de los antibióticos. En este sentido, el paso fundamental para retrasar la aparición de resistencia es la vigilancia y monitoreo de los patrones de resistencia y susceptibilidad a los antibióticos en el ámbito hospitalario y ambulatorio. Por lo que la identificación de mecanismos fenotípicos como las BLEE, AmpC y carbapenemasas aportan clínicamente, estableciendo tratamientos adecuados y oportunos. **Objetivo:** Investigar y comprender mediante una revisión bibliográfica los mecanismos de resistencia fenotípica en microorganismos Gram negativos presentes en urocultivos. **Metodología:** El presente estudio se clasifica un diseño de investigación de una revisión bibliográfica como proyecto investigativo se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales. La metodología se basó en la revisión y análisis crítico de la literatura científica existente sobre el tema Mecanismos de Resistencia fenotípicos en microorganismos gram negativos en urocultivos. **Resultados:** Los porcentajes descritos en Europa 9%, Estados Unidos 25%, Asia 25% y en América del sur el 45% representan una alta frecuencia de aislamientos de bacterias productoras con diferentes tipos de mecanismos de resistencia, datos semejantes se presentan en todo el mundo. En Latinoamérica el 45 al 53% de aislados bacterianos son patógenos no susceptibles a diversos fármacos incluidos las cefalosporinas de tercera generación y carbapenemicos.

Los antibióticos para Enterobacterias tienen una sensibilidad a cefalosporinas en el 70 %, mientras que la fosfomicina y gentamicina el 62 y el 60%. La sensibilidad para quinolonas es del 40%, SAM alcanza el 37%, gentamicina 75% y quinolonas el 50%. Los antibióticos con mayor evidencia de resistencia son la AMP con un alto porcentaje 79.8%, seguido de SAM con un 57.5% y AMC con 62.6%. *E. coli* presenta un elevado porcentaje 84,5%, *Proteus spp.* 6,9%, *K. pneumoniae* 5.2%, *P. aeruginosa* en menor porcentaje 5.0% pero de igual importancia clínica. **Conclusion:** Los mecanismos de resistencia con mayor frecuencia identificados en bacterias Gram negativas son las BLEE, seguido de bacterias productoras de AmpC y las productoras de carbapenemasas, esta detección hace que el tratamiento sea el adecuado evitando índices altos de mortalidad el ser tratado con fármacos que presentan sensibilidad identificada a tiempo.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, mecanismos fenotípicos, infecciones de tracto urinario.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance is a global public health problem, and its importance also applies to Ecuador and any country. In Ecuador, as in other countries, it is essential to establish effective surveillance systems to monitor bacterial resistance and guide appropriate antibiotic use policies. Additionally, efforts are needed to promote public awareness of bacterial resistance and encourage responsible antibiotic use practices. In this sense, the fundamental step to delay the emergence of resistance is the surveillance and monitoring of resistance and susceptibility patterns to antibiotics in the hospital and outpatient setting. Therefore, the identification of phenotypic mechanisms such as ESBL, AmpC and carbapenemases contributes clinically, establishing appropriate and timely treatments. **Objective:** To investigate and understand, through a bibliographic review, the mechanisms of phenotypic resistance in Gram-negative microorganisms present in urine cultures. **Methodology:** This study classifies a research design of a bibliographic review as a research project, a bibliographic review of original articles was carried out. The methodology was based on the review and critical analysis of the existing scientific literature on the topic Phenotypic Resistance Mechanisms in gram-negative microorganisms in urine cultures. **Results:** The percentages described in Europe 9%, the United States 25%, Asia 25% and in South America 45% represent a high frequency of isolations of producing bacteria with different types of resistance mechanisms, similar data are presented throughout the world. In Latin America, 45 to 53% of bacterial isolates are pathogens not susceptible to various drugs, including third-generation cephalosporins and carbapenems. Antibiotics for Enterobacteriaceae have a sensitivity to cephalosporins of 70%, while fosfomicin and gentamicin have a sensitivity of 62 and 60%. The sensitivity for quinolones is 40%, SAM reaches 37%, gentamicin 75% and quinolones 50%. The antibiotics with the greatest evidence of resistance are AMP with a high percentage

of 79.8%, followed by SAM with 57.5% and AMC with 62.6%. E. coli has a high percentage of 84.5%, Proteus spp. 6.9%, K. pneumoniae 5.2%, P. aeruginosa in a lower percentage 5.0% but of equal clinical importance. **Conclusion:** The resistance mechanisms most frequently identified in Gram-negative bacteria are ESBLs, followed by AmpC-producing bacteria and carbapenemase-producing bacteria. This detection makes the treatment appropriate, avoiding high mortality rates when treated with drugs that they present sensitivity identified in time.

Keywords: Bacterial resistance, phenotypic mechanisms, urinary tract infections.

CONTENIDO

Aprobación del tribunal calificador.....	iv
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
CONTENIDO	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I.....	4
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.1.1. Delimitación del problema	4
1.1.2. Formulación del problema.....	5
1.1.3. Preguntas de investigación.....	5
1.1.4. Determinación del tema	5
1.2. OBJETIVOS	6
1.2.1. Objetivo general	6
1.2.2. Objetivos específicos	6
1.3. HIPOTESIS	6
1.4. VARIABLES	6
1.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	7
1.6. JUSTIFICACIÓN	8
CAPÍTULO II.....	10
2.1. MARCO TEÓRICO	10
2.1.1. ITU y la resistencia antimicrobiana en microorganismos	10
2.1.2. Importancia de los urocultivos en la detección de infecciones del tracto urinario.....	12
2.1.3. Microorganismos asociados a infecciones urinarias	13
2.1.4. Consecuencias clínicas de las infecciones resistentes.....	14
2.1.5. Tipos de Resistencia Fenotípica	15
2.1.6. Factores Contribuyentes a la Resistencia Fenotípica.....	16
2.1.7. Mecanismos Específicos de Resistencia en Microorganismos Gram Negativos	18
2.1.8. Mecanismos de Resistencia	18
2.1.9. Pruebas de susceptibilidad y mecanismos de resistencia	22
2.1.10. Resistencia a Antibióticos Comunes	25
2.1.11. Implicaciones y consecuencia Clínicas de la Resistencia Fenotípica	26

CAPITULO III.....	28
3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	28
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	28
3.2.1 Características de la población.....	28
3.2.2 Delimitación de la población	28
3.2.3 Tipo de muestra.....	28
3.2.4 Tamaño de la muestra.....	29
3.2.5 Procesos de selección	29
3.3. MÉTODOS Y TÉCNICAS	29
CAPÍTULO IV	30
4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	30
CAPÍTULO V.....	33
5.1. CONCLUSIONES	33
5.2. RECOMENDACIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública global, y su importancia también se aplica a Ecuador y a cualquier país. La resistencia bacteriana limita la efectividad de los antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Esto puede resultar en una mayor duración de la enfermedad, un mayor riesgo de complicaciones y un aumento de la mortalidad. En Ecuador, al igual que en otros países, el aumento de la resistencia bacteriana dificulta el tratamiento exitoso de infecciones comunes, como las infecciones del tracto respiratorio, del tracto urinario y de la piel (Silvas, 2023). La resistencia bacteriana se ve agravada por el uso inadecuado de antibióticos, incluyendo la automedicación y la prescripción inapropiada. En Ecuador, como en muchos otros países, el acceso a los antibióticos puede ser relativamente fácil, lo que aumenta el riesgo de un uso inadecuado y el desarrollo de resistencia bacteriana. Se estima que el 50% de todos los antimicrobianos (ATM) que se prescriben son innecesarios o se usan de manera inadecuada (Lazovski et al., 2018).

Los hospitales y centros de atención médica son entornos propicios para la propagación de bacterias resistentes. La falta de cumplimiento de las medidas de control de infecciones, la prescripción excesiva de antibióticos y la transmisión de bacterias resistentes entre pacientes pueden contribuir al problema de la resistencia bacteriana en los entornos de atención médica en Ecuador. Cabe destacar la importancia de cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de degradar la penicilina y la posterior aparición de esta misma bacteria con resistencia a la meticilina. *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad a nivel mundial por un agente infeccioso. Este patógeno puede causar una amplia variedad de enfermedades, que van desde infecciones cutáneas moderadamente graves hasta neumonía y sepsis mortales. El tratamiento de las infecciones se complica por la resistencia a los antibióticos. En un principio, la problemática se abordó mediante el hallazgo o la creación de compuestos

novedosos capaces de gestionar la proliferación bacteriana, dando lugar a la aparición de fármacos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos (Cheung, 2021).

La resistencia bacteriana requiere un enfoque integral que incluya la vigilancia de la resistencia a los antibióticos y el desarrollo de estrategias de control. En Ecuador, como en otros países, es fundamental establecer sistemas de vigilancia efectivos para monitorear la resistencia bacteriana y guiar las políticas de uso adecuado de antibióticos. Además, se necesitan esfuerzos para promover la conciencia pública sobre la resistencia bacteriana y fomentar prácticas de uso responsable de los antibióticos. En este sentido, el paso fundamental para retrasar la aparición de resistencia es la vigilancia y monitoreo de los patrones de resistencia y susceptibilidad a los antibióticos en el ámbito hospitalario y ambulatorio, aspecto que es escasamente reportado en nuestra región. La resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos es un problema creciente en las últimas décadas, con implicaciones epidemiológicas en casi todos los países del mundo y un mayor costo para los sistemas de salud, especialmente de los países pobres (Carrasco et al., 2021).

Dado que la resistencia bacteriana es un problema global, la colaboración internacional es crucial para abordar este desafío. Ecuador puede beneficiarse de la participación en redes de vigilancia y colaboración con otros países para compartir información y mejores prácticas en la lucha contra la resistencia bacteriana. La Organización Mundial de la Salud advierte sobre la llegada de una era postantibiótica, donde infecciones comunes o anteriormente de fácil tratamiento pueden ocasionar muertes como resultado de la resistencia bacteriana a los diferentes grupos de antibióticos. La resistencia antimicrobiana es un desafío significativo en

el siglo XXI, lo que ha llevado a la advertencia de la Organización Mundial de la Salud sobre la llegada de una era postantibiótica, donde las infecciones comunes podrían volverse intratables con los antibióticos convencionales (Vanegas & Jiménez, 2020).

Las Infecciones del Tracto Urinario se producen cuando las bacterias del tracto gastrointestinal se introducen en el espacio periuretral y posteriormente migran a través de la uretra hasta la vejiga. Las ITU afectan hasta el 50% de las mujeres. Las ITU se diagnostican basándose en los síntomas clínicos, el urocultivo es el estándar de oro. El urocultivo permite identificar los organismos y sus mecanismos de resistencia causantes para adaptar mejor la terapia. Se ha demostrado que obtener un análisis de orina tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 70%, pero el factor limitante es garantizar que los pacientes puedan proporcionar una muestra de orina no contaminada. Debido a que el análisis de Las ITU recurrentes se diagnostican después de 2 o más ITU comprobadas por cultivo en 6 meses o 3 o más ITU en 1 año, con cada ITU separada por un mínimo de 2 semanas de la siguiente. La nitrofurantoína, el TMP-SMX o la fosfomicina son tratamientos antibióticos eficaces de primera línea para las infecciones urinarias. El microorganismo más frecuente en ITU y rUTI es *E. coli* que es responsable del 80 % al 95 % de las ITU. Los otros microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%) y *Proteus mirabilis* (4%) (Da Cunda et al., 2023).

CAPITULO I

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia antimicrobiana es un problema de gran importancia a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que para el año 2050, la resistencia bacteriana ocasionará 10 millones de muertes. Esta situación representa una amenaza significativa para la eficacia de la prevención y el tratamiento de una amplia gama de infecciones causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos (Giono-Cerezo et al., 2020). La resistencia a los antibióticos sigue siendo uno de los más importantes problemas de salud global a la fecha. La resistencia a los antibióticos en América Latina, representa uno de los grandes retos de la medicina actual debido a los diversos mecanismos de resistencia bacteriana y el incremento de los mismos a nivel mundial (Latorre-Barragan et al., 2019). Estudios proporcionan una visión de la prevalencia de la resistencia bacteriana en Ecuador, destacando la importancia de implementar medidas para abordar este desafío en el país. La resistencia bacteriana representa una seria amenaza para la salud pública a nivel mundial y en nuestro país, y se requieren esfuerzos continuos y sostenibles para abordar esta problemática y garantizar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

1.1.1. Delimitación del problema

- **DELIMITACION ESPACIAL:** Se revisó investigaciones acerca del tema en diferentes provincias del Ecuador, en zonas rurales y urbanas como Ambato, Pichincha etc. Además de diferentes países de América del Sur y en Europa.
- **DELIMITACION TEMPORAL:** El tiempo en el que se llevó a cabo la revisión bibliográfica fue de 6 meses
- **DELIMITACION POBLACIONAL:** Se realizó la revisión de 45 artículos y 6 tesis.

1.1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son los mecanismos fenotípicos de resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos en Ecuador?

1.1.3. Preguntas de investigación

- ¿Los pacientes con infecciones de vías urinarias y el personal de salud hacen uso correcto de los antibióticos?
- ¿Cuáles son las bacterias más frecuentes en Infección de vías urinarias?
- ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia bacteriana presentes con mayor frecuencia?
- ¿Cuáles son los principales mecanismos fenotípicos de resistencia que desarrollan los microorganismos Gram negativos en respuesta a los antibióticos utilizados en urocultivos?
- ¿Cómo varía la prevalencia de resistencia fenotípica en microorganismos Gram negativos en muestras de urocultivos a lo largo del tiempo y en diferentes regiones del Ecuador?
- ¿Cuáles son los perfiles de resistencia fenotípica más comunes observados en microorganismos Gram negativos aislados de urocultivos en pacientes con infecciones del tracto urinario?

1.1.4. Determinación del tema

La focalización del tema se dirige específicamente hacia el impacto de los mecanismos de resistencia fenotípica, dado que las infecciones bacterianas resistentes están experimentando un aumento significativo. Este fenómeno indica que las bacterias están en constante evolución, desarrollándose y propagándose en cepas más difíciles de combatir, lo que puede resultar en

enfermedades graves o incluso en fatalidades. Este enfoque permitirá investigar de qué manera los métodos fenotípicos aplicados a microorganismos Gram negativos contribuyen al diagnóstico, identificación y tratamiento oportuno y adecuado de las bacterias.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo general

Investigar y comprender mediante una revisión bibliográfica los mecanismos de resistencia fenotípica en microorganismos Gram negativos presentes en urocultivos.

1.2.2. Objetivos específicos

- Identificar y clasificar los antibióticos que presentan mayores niveles de resistencia en microorganismos Gram negativos presentes en urocultivos.
- Evaluar el impacto de la prevalencia de resistencia antibiótica en microorganismos Gram negativos en pacientes con infecciones urinarias.
- Caracterizar los fenotipos asociados a la resistencia en microorganismos Gram negativos a través de técnicas de detección fenotípica.

1.3. HIPOTESIS

Las Infecciones del tracto urinario causadas por diferentes microorganismos Gram negativos presentan diferentes tipos de mecanismos de resistencia bacteriana fenotípicos en muestras de urocultivo.

1.4. VARIABLES

Variable Dependiente: Resistencia

Variable Independiente: tipo de microorganismos, fenotipo, mecanismos de resistencia a que antibiótico.

1.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Definición conceptual	Dimensión	Naturaleza dependiente / independiente	Escala de medición Cuantitativa / nominal	Indicador	Escala
<p>Tipos de Microorganismos</p> <p>Las bacterias son organismos procariotas unicelulares capaces de causar infecciones</p>	Tipos	Independiente	Nominal	Patógenos en vías urinarias	Gram negativos Gram positivos
<p>Fenotipo</p> <p>Aspecto observable del mecanismo de resistencia bacteriano</p>	Tipos de resistencia	Independiente	Nominal	Producción de enzimas	BLEE AMPc Carbapenemasas
<p>Resistencia bacteriana</p> <p>Se produce cuando los microorganismos</p>	CLSI	Dependiente	Nominal	Presencia de casos de infecciones resistentes	Sensible Intermedio Resistente

ya no responden a los antibióticos comunes					
BACTERIAS son organismos procariotas unicelulares, que se encuentran en casi todas las partes de la Tierra.	Microbiología	Dependiente	Nominal	Bacterias más frecuente en vías urinarias	<i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Escherichia coli spp.</i> <i>Proteus spp.</i> Otros

1.6. JUSTIFICACIÓN

La OMS alerta que el desarrollo de nuevos antibióticos está estancado y es insuficiente para hacer frente a la creciente amenaza de la resistencia microbiana. Se necesitan inversiones urgentes y colaboración para superar la creciente pandemia de resistencia a los antimicrobianos y para enfrentar la vulnerabilidad a las infecciones bacterianas. La resistencia bacteriana es un desafío global que requiere esfuerzos coordinados y sostenibles para prevenir y controlar su impacto en la salud pública. La resistencia a los antimicrobianos demanda acciones concertadas por parte de todos los ámbitos gubernamentales y de la sociedad en su conjunto. Resulta esencial fomentar la prescripción responsable, llevar a cabo campañas educativas en la comunidad, realizar un monitoreo constante de la resistencia y de las infecciones vinculadas a la atención sanitaria, y garantizar el cumplimiento de las leyes relacionadas con el uso y la distribución de antimicrobianos.

Para hacer frente a esta problemática, se han establecido esfuerzos a nivel global. La OMS ha implementado un Plan de Acción Global que tiene como objetivos estratégicos mejorar la sensibilización y los conocimientos sobre la resistencia a los antimicrobianos, reforzar la vigilancia y la investigación, reducir la incidencia de las infecciones, optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos, y asegurar inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza para la efectividad de la prevención y el tratamiento de un espectro en constante aumento de infecciones causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos. Las acciones clave destinadas a contribuir a frenar la resistencia antimicrobiana comprenden la prescripción responsable, la educación en la comunidad, la supervisión de la resistencia y las infecciones vinculadas a la atención médica, así como el acatamiento de las normativas referentes al uso y la distribución de antimicrobianos.

CAPÍTULO II

MARCO REFERENCIAL

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1. ITU y la resistencia antimicrobiana en microorganismos

Las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) se inician con la colonización del introito vaginal y el meato uretral por uropatógenos, principalmente derivados del intestino, los cuales pueden ascender a la vejiga a través de la uretra. La ITU se caracteriza por la presencia de bacterias en el tracto urinario, generando cambios funcionales y morfológicos. Mediante el análisis de orina, es posible identificar bacteriuria significativa, definida como >100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en muestras recolectadas por micción espontánea en dos ocasiones consecutivas, o >1.000 UFC/ml en muestras obtenidas mediante cateterismo vesical, o si la muestra se recolectó por punción suprapúbica. El urocultivo facilita la identificación del patógeno presente, mientras que el antibiograma proporciona información sobre la sensibilidad bacteriana. En resumen, las ITU se originan por la colonización de uropatógenos, y su diagnóstico se realiza a través del análisis de orina, el urocultivo y el antibiograma que evalúan la presencia, identificación y sensibilidad de las bacterias en el tracto urinario (Pigrau, 2020).

El médico rural alemán Robert Koch, en 1881, propuso un avance al utilizar un medio sólido en placas en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento bacteriano. Koch demostró que un solo tipo de bacteria, aislada y reinoculada, producía la misma enfermedad que la que había dado origen al aislamiento. En la misma década el danés Hans Christian Gram desarrolló la técnica de la tinción bacteriana la cual permitió la identificación más eficaz de las bacterias y cuyo uso persiste hasta nuestros días (ZURITA, 2019). Gracias a las investigaciones

de Alexander Fleming se obtuvo el primer antibiótico de la historia, la penicilina. Se creyó entonces que aquello supondría el fin de las infecciones y de muchas epidemias. Sin embargo, 60 años después los agentes patógenos que las provocan han aprendido a combatir estos fármacos. Esta situación plantea la desconcertante posibilidad de que llegará un momento en que los antibióticos no funcionen como sistema terapéutico convirtiéndose en una amenaza global a la salud pública y a la salud individual de los pacientes (Oteo, 2019).

En 1947, S.A. Waksman acuñó el término "antibióticos" para describir sustancias capaces de destruir, impedir o retrasar el crecimiento bacteriano. Estos compuestos, también llamados antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios, se clasifican según su estructura química, espectro de acción y vía bioquímica de interferencia. La resistencia bacteriana impide la eficacia de los medicamentos utilizados en el tratamiento, siendo definida como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a concentraciones terapéuticas específicas. A nivel genético, se han identificado procesos asociados al intercambio de información entre bacterias, contribuyendo a la resistencia y complicando el tratamiento de enfermedades infecciosas, presentando un desafío para los médicos Principio del formulario (Silvas, 2023).

La resistencia bacteriana surge debido a la existencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas que proporcionan resistencia a penicilinas y cefalosporinas. Estas enzimas son predominantemente producidas por bacilos gramnegativos, lo que constituye un desafío terapéutico considerable debido a su alta agresividad y capacidad de resistencia (Urbina-Daza et al., 2018). La propagación de bacterias con BLEE ocurre mayormente en entornos hospitalarios y de atención a largo plazo, pudiendo causar infecciones graves y potencialmente mortales si no son tratadas adecuadamente. Las personas con mayor riesgo de infección por BLEE incluyen profesionales de la salud y visitantes en contacto con pacientes infectados. La acción de ciertos inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico,

puede frenar las BLEE. Es esencial destacar que las BLEE desactivan las cefalosporinas hasta de tercera generación y aztreonam, pero permanecen sensibles a inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico (Pacherres et al., 2019).

Los seis principales patógenos causantes de muertes asociadas con la resistencia bacteriana son *Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, responsables de muertes atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a los fármacos como las fluoroquinolonas y a los antibióticos β -lactámicos como los carbapenémicos, cefalosporinas y penicilinas, antibióticos a menudo considerados de primera línea para el tratamiento empírico de infecciones graves, representan un alto porcentaje de muertes atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos (Murray, 2022).

2.1.2. Importancia de los urocultivos en la detección de infecciones del tracto urinario

Las infecciones de tracto urinario forman parte de las enfermedades infecciosas más comunes en la comunidad, así como en los hospitales. De manera estadística se cuenta con datos de incidencia de 2 a 3 casos de infecciones urinarias por cada 100 habitantes al año a nivel mundial. Esto representa un serio problema de salud pública que conlleva un impacto sobre el sector económico de cada país. *Escherichia coli* es considerado como el uropatógeno más frecuentemente encontrado en las infecciones de tracto urinario. Para lo cual se prescribe un tratamiento empírico hasta contar con los resultados de identificación y sensibilidad antimicrobiana, se ha evidenciado últimamente que esta bacteria presenta altos niveles de resistencia a múltiples fármacos debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) para lo cual se requiere de nuevos enfoques para su identificación y tratamiento (Quispe, 2022).

Estas infecciones (ITU) representan un problema común de salud, son las responsables de visitas a los hospitales y clínicas, ocasionando que la sensibilidad antimicrobiana en infecciones sea un proceso de desarrollo dinámico y el que el uso frecuente de antibióticos que en su gran mayoría se utilizan indiscriminadamente sea alto, ya sea por prescripción médica o por automedicación. Las ITU se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, estimándose una alta incidencia de infecciones por año. La resistencia bacteriana de patógenos se relaciona con el consumo de éstos, favorece la creación, adaptación y diseminación de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos cuya prevalencia creciente hace imprescindible orientar racionalmente el tratamiento de la infección urinaria. Por lo que es de gran importancia identificar los microorganismos causantes de la infección del tracto urinario y sus mecanismos de resistencia por medio de urocultivos y antibiogramas (Baque-Pibaque & Choez-Cañarte, 2019).

2.1.3. Microorganismos asociados a infecciones urinarias

Las ITU constituyen un problema de salud pública por su elevada incidencia, morbilidad, alto costo de manejo, recurrencia y la afectación de la calidad de vida de las pacientes tras cada nuevo episodio pudiendo desarrollar complicaciones como infecciones recurrentes, ITU altas, cicatrización o daño renal permanente, abscesos intrarrenales, abscesos perinefríticos, pionefrosis en especial cuando no se instaura un tratamiento oportuno. El agente patógeno más prevalente causante de ITU son *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus spp.* las mismas que presenta resistencia a diferentes fármacos. Por lo que es necesario el diagnóstico adecuado y oportuno mediante la identificación bacteriana y el antibiograma para poder establecer un tratamiento apropiado (Chávez et al., 2018).

Los uropatógenos más frecuentes identificados son bacterias Gram negativas pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae. La más común es la *Escherichia coli*, seguida

por *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, y *Pseudomonas spp*, cuya relevancia clínica se asocia a infecciones nosocomiales. Estos microorganismos son capaces de producir enzimas denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, que les proporciona resistencia a ciertos antibióticos del grupo betalactámico y carbapenémicos. Es fundamental vigilar la resistencia bacteriana a nivel de comunidad, además de actualizar los patrones de resistencia a los diferentes antibióticos y poder sugerir estrategias para poder identificar los patógenos en ITU y sus mecanismos de resistencia (Quishpe et al., 2023).

En una región rural de Ecuador las bacterias más comúnmente identificadas fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa*. Estas cuatro especies presentan patrones de resistencia a más de antibiótico, debido al incremento de aislamientos de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en las cuales antibióticos de primera línea para su tratamiento presentan altos niveles de resistencia. Por lo que se evidencia una importante tasa de resistencia a los antibióticos en la zona rural de Ecuador, evidenciando la necesidad de estudios acerca de este tema de importancia mundial (Ross et al., 2020).

2.1.4. Consecuencias clínicas de las infecciones resistentes

La formación de biofilms es uno de los problemas graves, principalmente en infecciones asociadas a la atención en salud. Las bacterias gramnegativas aumentan la resistencia a los diferentes tipos de antibióticos luego de la exposición a cantidades mínimas del mismo, se genera la expresión de diferentes genes con mecanismos que disminuyen la penetración y destrucción de los antibióticos. La formación de estos biofilms conduce a infecciones recurrentes, crónicas complicando la salud del paciente (Bolívar-Vargas et al., 2021). La prevalencia de la resistencia fenotípica y molecular a los fármacos de último recurso como el

colistin y la alta prevalencia del gen *mcr-1* en *E. coli* es considerada preocupante. El uso indebido de antibióticos ha contribuido con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, por lo que es necesario estudios que indiquen la resistencia actual a los diferentes antibióticos y las técnicas para identificarlas es imprescindible (Bastidas-Caldes et al., 2023).

De esto surge la necesidad médica de la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos y técnicas de identificación para tratar infecciones con patógenos resistentes de importancia clínica y por otro lado la inversión necesaria de las diversas compañías farmacéuticas, lo que para estas no resulta rentable, por lo que la industria ha disminuido la investigación en este campo inclinándose por fármacos más rentables como para enfermedades no transmisibles. Por lo que es necesario la investigación de los diferentes tipos de resistencias que se presentan y nuevos fármacos ya que la información existente en la actualidad en el Ecuador es escasa, y a la vez es necesaria para generar un perfil clínico-epidemiológico propio, que permita la implementación de medidas terapéuticas adecuadas a la realidad local, y a la vez contribuya a la disminución de la resistencia bacteriana (Fernández et al., 2021).

2.1.5. Tipos de Resistencia Fenotípica

La resistencia a los antimicrobianos se refiere a los procesos que presentan los microorganismos como bacterias, virus, hongos o parásitos, que inciden y hacen ineficaces a los medicamentos utilizados en su tratamiento. A nivel genético se han identificado diferentes procesos para el intercambio de información entre bacterias como la conjugación que es el intercambio de material genético entre dos bacterias mediante contacto físico, la transformación que consiste en la incorporación por una bacteria de ácido desoxirribonucleico (ADN) libre en el medio, como resultado de la lisis de otras bacterias y la transducción que es la transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra, utilizando como

vehículo un bacteriófago (Ricaldi, 2022).

En lo que se refiere al fenotipo de resistencia se lo puede definir como el conjunto de datos del antibiograma que incluyen valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) o halos de inhibición y su interpretación como sensible, intermedio y resistente. La lectura interpretada del antibiograma es el proceso mediante el cual se analizan los fenotipos de resistencia con el objeto de deducir los mecanismos de resistencia, incluidos los de bajo nivel de expresión; determinar la interpretación que sea incongruente con el mecanismo de resistencia detectado, y deducir la sensibilidad o la resistencia de antimicrobianos no incluidos en el antibiograma. Este proceso es clínicamente necesario, ya que contribuye a la mejor adecuación de los tratamientos y al conocimiento de la epidemiología de la resistencia (Espinoza, 2021).

Los fenotipos más comunes son los BLEE y Amp-C, los cuales son altamente sensibles fundamentalmente a carbapenems como el imipenem y meropenem, aminoglucósidos como la amikacina y nitrofurantoína. Considerando el interés e implicancia clínica, describimos los siguientes fenotipos de betalactamasas: Betalactamasas de espectro ampliado cuyos genes son TEM-1 y TEM-2, betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA), betalactamasas tipo Amp-C (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX), carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM. Además se cuenta con Sistemas automatizados para la detección fenotípica de betalactamasas (Huaco, 2020).

2.1.6. Factores Contribuyentes a la Resistencia Fenotípica

La resistencia significativa de las enterobacterias a antibióticos en infecciones urinarias a nivel mundial genera inquietud. La constante presencia de variantes resistentes a múltiples fármacos y productoras de betalactamasas de espectro ampliado en pacientes, tanto en entornos

ambulatorios como hospitalarios, representa una seria amenaza para la salud pública. Dentro de los factores que contribuyen a la resistencia bacteriana podemos mencionar a mujeres sexualmente activas, en la posmenopausia, en pacientes con determinados trastornos urológicos, como la incontinencia urinaria o el cistocele y en pacientes tras cirugía ginecológica o con vejiga neurógena, diabéticos. Las ITU en el varón suelen estar relacionadas con enfermedad urológica, obstrucción por hipertrofia prostática o con una prostatitis crónica (Pigrau, 2020).

Otros de los factores asociados son el uso previo de antibióticos, hospitalización previa, infección urinaria previa hace que aumente la prevalencia de bacterias multirresistentes. Las atenciones médicas en Estados Unidos relacionadas con infecciones urinarias severas alcanzan el 13%, siendo la segunda causa más prevalente de infecciones en humanos, después de las del tracto respiratorio. Las cifras alarmantes evidencian un aumento global de cepas resistentes. La *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuentemente hallado en las ITU, siendo responsable de 80-90% de las infecciones comunitarias, y 30-50% de las infecciones nosocomiales (Carcausto-Huamaní & Rodríguez-Hurtado, 2022).

Las infecciones nosocomiales, representan un problema de salud pública debido a sus consecuencias, y ha aumentado la resistencia a antimicrobianos, costos significativos para el sistema de salud y muertes evitables. Entre las infecciones intrahospitalarias, la infección del tracto urinario es la más común de las IAAS, y el 75% de estas se relaciona con el uso prolongado de catéteres urinarios. Se evidencia que la estancia en UCI es un factor predisponente, el uso de más de 10 días de catéter urinario y la terapia antibiótica previa se suman a los principales factores asociados con la frecuencia de ITU, poniendo en riesgo la seguridad de los pacientes y aumentando tanto las tasas de morbi-mortalidad (Ortiz-Ramirez

et al., 2021).

2.1.7. Mecanismos Específicos de Resistencia en Microorganismos Gram Negativos

Algunos de los mecanismos más comunes de resistencia bacteriana son la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, algunas bacterias tienen la capacidad de producir enzimas que pueden inactivar o degradar los antibióticos. La modificación o alteración del blanco del antibiótico, las bacterias pueden modificar las estructuras de las proteínas diana a las que se unen los antibióticos. La disminución de la permeabilidad de la membrana celular, algunas bacterias pueden desarrollar mecanismos que reducen la entrada de los antibióticos a través de su membrana celular. Las bombas de eflujo, las bacterias pueden desarrollar bombas de eflujo, que son proteínas transportadoras que expulsan activamente los antibióticos. Adquisición de genes de resistencia, las bacterias pueden adquirir genes de resistencia a través de procesos como la transferencia horizontal de genes (Roldan, 2022).

2.1.8. Mecanismos de Resistencia

2.1.8.1. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

A nivel mundial, hay una alta prevalencia de resistencia a los antibióticos en las infecciones urinarias causadas por enterobacterias. En particular, se ha observado un interés clínico en un grupo de bacterias que producen una enzima llamada betalactamasa de espectro extendido (BLEE), la cual es resistente a las cefalosporinas de tercera generación. Estas betalactamasas son altamente eficientes en la regulación de genes que confieren resistencia a los antibióticos. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que proveen resistencia a una amplia gama de antibióticos betalactámicos de primera, segunda y tercera generación. Estas enzimas son codificadas en plásmidos y los grupos más comunes son TEM, SHV y CTX-M. Las betalactamasas tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas,

cefalosporinas y monobactámicos. Las bacterias que producen BLEE también pueden presentar resistencia cruzada a fluoroquinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos. Se han reportado más de 200 variantes de BLEE en casi todas las especies de enterobacterias asociadas con los genes CTX-M, SHV, TEM, PER y OXA (Mejía et al., 2021).

2.1.8.1.1. Detección fenotípica de BLEE

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tienen la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como monobactámicos, reduciendo la sensibilidad bacteriana a estos antibacterianos. Diversas pruebas fenotípicas, centradas en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico, han sido desarrolladas para detectar las BLEE. La técnica más utilizadas es la prueba de disco-difusión, cuando se sospecha de la presencia de una bacteria BLEE, se observa resistencia o disminución de los halos de inhibición de los antibióticos y un efecto sinérgico entre las cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico (Mendieta et al., 2021).

Es importante tener en cuenta que todas estas pruebas requieren al menos 48 horas para la identificación bacteriana. Existen técnicas que usan disco de cefalosporinas con ácido clavulánico y la técnica de microdilución que permiten determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las cefalosporinas solas y en presencia de inhibidores. Otra técnica es la de difusión en gradiente E-test con tiras combinadas de cefalosporinas con y sin inhibidor. Existen medios que nos permiten un aislamiento selectivo y una identificación más rápida de patógenos productoras de BLEE los cuales son medios cromogénicos como el agar ChromID ESBL, el Brilliance ESBL y el CHROMagar ESBL. Además, podemos mencionar un método llamado Cica-beta-Test que se utiliza para la detección rápida de las BLEE directamente desde las colonias aisladas (Göttig, 2020).

2.1.8.2. Betalactamasas tipo AmpC

Las bacterias productoras de betalactamasas tipo AmpC presentan resistencia a

cefalosporinas de segunda y tercera y cuarta generación, monobactámicos y carbapenémicos sensibles como imipenem y meropenem, sinergia con Ac. Clavulánico/Sulb. Las betalactamasas de la clase molecular C de Ambler muestran actividad de hidrólisis principalmente en cefalosporinas de primera y segunda generación, abarcando las cefamicinas, y en menor medida en las de tercera generación. Sin embargo, su eficacia para hidrolizar cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos suele ser limitada. La cloxacilina y el aztreonam, así como el ácido borónico y sus derivados (ácido fenil-borónico), inhiben a las betalactamasas de tipo AmpC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos inhibidores (Tamma et al., 2019).

2.1.8.2.1. Detección fenotípica de betalactamasas tipo AmpC

Se utiliza la sensibilidad intermedia o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico y algunas cefalosporinas de tercera generación para la detección de la presencia de AmpC plasmídica. El método de sinergia de doble disco usando discos de cloxacilina o ácido fenil-borónico y discos de cefotaxina y ceftazidima y el método de discos combinados con inhibidores son los métodos fenotípicos más utilizados para la detección de AmpC plasmídicas. Otros métodos fenotípicos sensibles, pero más complejos o costosos, incluyen el test en 3D, el agar cefoxitina y el E-test de cefotetán/cefotetán más cloxacilina. Se ha descrito otro método simple para diferenciar las AmpC plasmídicas de las AmpC cromosómicas, que consiste en observar colonias dispersas en el borde de los halos de inhibición con discos de cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam (Meini, 2019).

2.1.8.3. Resistencia a carbapenémicos – carbapenemasas

La amplia propagación de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en los últimos años se ha convertido en un problema de salud pública mundial y una creciente preocupación por la dispersión de bacilos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos

debido a la producción de betalactamasas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos. Presentan resistencia a B-lactámicos, incluidos los carbapenémicos ETP (R), MEM (R/I), IMP (S) ETP (R), MEM (S), IMP (I/S), por pruebas en difusión en disco y MIC, además presentan resistencia a cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, monobactámicos, cefamicina (Zeng, 2023).

El grupo más importante de carbapenemasas son las metalo-betalactamasas. En cuanto a las carbapenemasas de clase D, también conocidas como OXA, se han descrito variantes que hidrolizan los carbapenémicos, como las variantes de los subgrupos OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 y, en menor medida, OXA-51. La detección fenotípica de OXA-48 es compleja, ya que la hidrólisis de los carbapenémicos es poco eficiente y prácticamente inexistente para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Estas enzimas no son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Es importante destacar que la resistencia a los carbapenémicos es un problema creciente en la salud pública y requiere una vigilancia y control adecuados para prevenir su propagación (Shio-Shin, 2022).

2.1.8.3.1. Detección fenotípica de carbapenemasas

Las pruebas fenotípicas positivas son APB/ EDTA, Carba NP / blue carba/ CIM. La prueba modificada de Hodge es una prueba fenotípica de confirmación recomendada por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Aunque tiene una sensibilidad elevada, no sirve para diferenciar el tipo de carbapenemasa. Además, existen medios cromogénicos que tienen una sensibilidad y especificidad elevada como el agar CHROMagar™ KPC para la detección de cepas con enzimas tipo VIM y KPC. Estos medios cromogénicos también pueden detectar microorganismos productores de BLEE, lo que limita su especificidad. La sensibilidad al aztreonam puede orientar hacia la detección de la presencia de las metalo-betalactamasas. Se puede confirmar mediante la sinergia entre los carbapenémicos y el EDTA o entre la

ceftazidima y el EDTA (Requena, 2021).

Se han diseñado pruebas de aproximación de discos, discos de carbapenémicos combinados con EDTA y tiras de E-test con un carbapenémico y EDTA para identificar fenotípicamente estas enzimas. Por lo tanto, se recomienda confirmar la presencia de estas enzimas mediante métodos moleculares. Es importante tener en cuenta que la detección fenotípica de las carbapenemasas puede variar según el laboratorio y los recursos disponibles (Carcausto Huamani & Rodríguez-Hurtado, 2021).

2.1.9. Pruebas de susceptibilidad y mecanismos de resistencia

2.1.9.1. Enterobacterales

2.1.9.1.1. B-lactamasas de espectro extendido BLEE

El mecanismo de resistencia a los betalactámicos en las bacterias gramnegativas es la producción de betalactamasas, las cuales son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico logrando inactivar los fármacos. El método utilizado para la detección de estos mecanismos de resistencia es el de difusión en disco, en la cual se observa sinergia entre el inhibidor de b-lactamasas y las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, y la sensibilidad a cefoxitina. La detección de betalactamasas se realiza utilizando discos de cefotaxima (CTX), Amoxicilina/Ac. Clavulánico (AMC), Ceftriaxona(CRO), aztreonam (ATM), en lugar de CTX se puede usar CRO y en lugar de AMC se puede utilizar SAM (Castañeda&Díaz, 2020).

Para bacterias como *Salmonella* spp. *Shigella* spp. productoras de BLEE se debe realizar la técnica de dilución en disco, se observa sinergia entre el inhibidor de B-lactamasas y las cefalosporinas hasta la cuarta generación y la sensibilidad a cefoxitina. Se deberá incluir carbapenémicos. Las quinolonas y fluoroquinolonas son usadas para controlar infecciones

provocadas por estos microorganismos principalmente Ciprofloxacina (CIP) y Ac. Nalidixico(NA) consideradas como esquemas terapéuticos, en pacientes pediátricos son restringidos. El patrón de susceptibilidad debe incluir la investigación de ciprofloxacino (CIP) y ácido nalidixico (NA). El disco de ciprofloxacina puede generar falsos resistentes en aproximadamente 10% de las cepas investigadas, por lo tanto, resultados con un halo $\leq 30\text{mm}$ deben ser verificados por otra metodología (Yang et al., 2023).

El fenotipo salvaje presenta un perfil de susceptibilidad Acido Nalidixico (NA) sensible (S) y Ciprofloxacino sensible (S), el fenotipo plasmídico, Acido Nalidixico (NA) sensible (R) y Ciprofloxacino resistente (R), mientras que el fenotipo con sensibilidad disminuida a fluoroquinolonas presenta Acido Nalidixico (NA) intermedio o resistente (I/R) y Ciprofloxacino intermedio(I). En caso de obtener un resultado I o R para ciprofloxacino confirmar con E-test o micro dilución en caldo para poder informar el resultado en CMI (García et al., 2018).

En el caso de los No fermentadores como *Pseudomonas* spp. Presenta una resistencia BLEE GES, las betalactamasas de espectro extendido GES en un mecanismo adquirido de resistencia antibiótica que está codificada por el gen blaGES ubicado dentro de estructuras denominadas integrones. Esta enzima presenta una diversa actividad hidrolítica frente a antibióticos betalactámicos, se puede identificar realizando sinergia de doble disco entre imipenem y ceftazidima de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. La Resistencia a carbapenémicos en el género *Pseudomonas* puede atribuirse a la combinación de mecanismos como la impermeabilidad y mecanismos enzimáticos intrínsecos (Riojas & Cavazos, 2021).

2.1.9.1.2. Cefalosporinasa cromosómica AmpC

Con el uso de la técnica de aproximación de discos se puede detectar la presencia de

una AmpC al observarse antagonismo entre el inhibidor de B-lactamasas y las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación y la resistencia a cefoxitina, además otra prueba que nos permite detectar AmpC es la sinergia de Ácido Fenil Borónico con cefalosporinas de tercera generación. Se debe tomar en cuenta que existe un grupo de bacterias que presentan intrínsecamente este mecanismo de resistencia como *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Hafnia spp.*, y *Aeromonas spp.* Se debe realizar investigación por biología molecular para la confirmación de la presencia de AmpC como CMY, DHA, MOX (Favier et al., 2021).

2.1.9.1.3. Resistencia a los carbapenémicos

2.1.9.1.3.1. Serin carbapenemasas

Estas enzimas hidrolizan todos los betalactámicos, incluyendo los monobactams como el aztreonam. Para la detección de estas carbapenemasas se puede utilizar la prueba de sinergia de APB-Carbapenémico y se observa la sinergia ácido fenil borónico. Para lo cual debemos colocar la cepa pura de 24h, colocar 2 a 3 colonias de la cepa en 3 mL de solución salina hasta llegar a 0.5 escala McFarland, realizar el hisopado homogéneo en tres direcciones en la caja de Müeller Hinton evitando dejar espacios. El tiempo máximo para inocular es de 15 minutos, colocar los carbapenémicos y el Ac. Fenil borónico a una distancia de 1.5cm, incubar 24h a 37°C e interpretar los resultados: Carbapenémicos resistentes y Sinergia APB-Carbapenémico presencia de Serincarbapenemasas (Abanto et al., 2022).

2.1.9.1.3.2. Metalo Betalactamasa

Estas enzimas hidrolizan todos los betalactámicos, excluyendo a los monobactams como el aztreonam, por lo que este antibiótico nos permitirá diferenciar de otro tipo de carbapenemas, además se puede realizar la prueba de sinergia de EDTA –Carbapenémico y se observa la sinergia EDTA, colocar la cepa pura de 24h colocar 2 a 3 colonias de la cepa en 3 mL de solución salina hasta llegar a 0.5 escala McFarland, realizar el hisopado homogéneo en

tres direcciones en la caja de Müller hinton evitando dejar espacios. Tiempo máximo para inocular 15 min, colocar los carbapenemicos y el EDTA a una distancia de 1.5cm, incubar 24h a 37°C, interpretar los resultados: Sinergia de EDTA con el Carbapenemico presencia de Metalobetalactamasa y se observa sensibilidad al Aztreonam (Boyd et al., 2020).

2.1.9.1.3.3. Pruebas complementarias mCIM/eCIM

Además se puede utilizar la prueba de inactivación al carbapenemico(mCIM) para detectar carbapenemasas en Enterobacterales y Pseudomonas aeruginosa, mientras que el eCIM se usa junto con el mCIM para diferenciar metalo-B-lactamasas de serin carbapenemasas en Enterobacterales (YA-MIN et al., 2021).

2.1.10. Resistencia a Antibióticos Comunes

Las infecciones del tracto urinario (ITU), que abarcan la bacteriuria asintomática, son una complicación frecuente durante el embarazo, pudiendo aumentar la morbilidad tanto en la madre como en el feto. Escherichia coli es el microorganismo más observado en los urocultivos positivo en pacientes en estado de gestación, mientras que los antibióticos que presentan sensibilidad son ceftriaxona, nitrofurantoína y fosfomicina; siendo más resistente a cefuroxima y ampicilina (Espinoza et al., 2022).

Esta patología se determina por la presencia de microorganismos en zonas estériles del aparato urinario, la cual es producida por agentes bacterianos y micóticos. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un destacado problema de salud pública con alta prevalencia tanto en entornos hospitalarios como extrahospitalarios, afectando principalmente a mujeres y a diversas edades, según datos del INEC en 2014 con una incidencia de 7,8 por cada 10.000 habitantes. El diagnóstico de ITU implica la evaluación clínica y datos microbiológicos, siendo el urocultivo y el antibiograma fundamentales como gold estándar para identificar el patógeno

y su susceptibilidad (Agreda et al., 2021).

Este es un problema prevalente, por lo que es primordial realizar estudios sobre perfiles de susceptibilidad locales para establecer medidas de vigilancia y control de uso de antibióticos. Los microorganismos que son aislados con frecuencia en este tipo de infecciones son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, y *Staphylococcus saprophyticus*. Existen mecanismos mediante los cuales estos microorganismos pueden evadir la acción de los antibióticos y se destacan mecanismos de resistencias intrínsecas y adquiridas (Avilés et al., 2021).

El uropatógeno más frecuente identificado en diferentes estudios es *Escherichia coli*, que representa un problema de salud común y la morbilidad por infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad. El uso empírico de los antibióticos podría ser una de las causas de la resistencia elevada a los antibióticos, las cifras representan una señal de alarma. La automedicación facilitada por la venta libre de antimicrobianos empeora el problema, por lo que se requiere control estricto y legislación oportuna para controlar esta problemática. La resistencia antimicrobiana juega un rol importante en el tratamiento del paciente, por lo que es gran relevancia mantener datos actualizados sobre la susceptibilidad antimicrobiana de uropatógeno como *E. Coli* (Panamá, Gallegos, 2021).

2.1.11. Implicaciones y consecuencia Clínicas de la Resistencia Fenotípica

La resistencia bacteriana representa un problema de Salud Pública por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera de sus prioridades en salud ya que esta genera un impacto negativo en la salud, existen proyecciones recientes que indican que para 2050 se producirán más muertes relacionadas a la RAM que por cáncer, a la vez que esta podrá

generar un gran impacto económico de acuerdo a un estudio reciente en el Reino Unido costará a la economía mundial un estimado de 100 billones de dólares anualmente. La rápida aparición de bacterias multirresistentes y panresistentes es un problema mundial lo que nos lleva a tratar de implementar protocolos y recomendaciones para concientizar a la población y al personal sanitario (Silvas, 2023).

En la gestación las ITU, conforme al reporte por parte de la CDC en el 2018, ocurren en el 8% de las gestantes. Las ITU si no se tratan a tiempo son consideradas factores de riesgo para presentar pielonefritis, relacionada como la principal causa del ingreso hospitalario, a su vez es relacionado con shock séptico y las complicaciones obstétricas, pudiendo presentarse ruptura prematura de membranas, anemia y aborto. Es necesario la realización de pruebas como examen general de orina y realizar un urocultivo para identificar el uropatógeno presente (Chiquito, 2023).

La infección por E. coli genera preocupación global con un creciente número de pacientes afectados. Se han identificado nuevas cepas de E. coli que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC y carbapenemasas, inhibiendo la eficacia de varios fármacos. Hasta finales de la década de 1990, las enterobacterias, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, productoras de BLEE tipo SHV-1 y TEM-1, TEM-2, eran responsables de infecciones nosocomiales graves. Sin embargo, esto ha cambiado siendo la E. coli productora de BLEE de tipo CTX-M la que se ha diseminado en todo el mundo causando infecciones de inicio comunitario, principalmente en ITU. Detectar la frecuencia de enzimas BLEE, AmpC y Carbapenemasas, es importante para orientar adecuadamente a un tratamiento terapéutico (Mendieta et al., 2021).

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio se clasifica un diseño de investigación de una revisión bibliográfica como proyecto investigativo se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales. La metodología se basó en la revisión y análisis crítico de la literatura científica existente sobre el tema Mecanismos de Resistencia fenotípicos en microorganismos gram negativos en urocultivos.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Características de la población

Se utilizó literatura científica y académica disponible sobre mecanismos de resistencia fenotípicos, generalmente esta información se encuentra en artículos científicos, en tesis e informes técnicos.

3.2.2 Delimitación de la población

Esta información se centró en la búsqueda de en estudios bibliográficos, de revistas y artículos científicos de páginas contenidas en la web de acceso abierto. Se utilizó literatura científica y académica disponible sobre la resistencia bacteriana en Ecuador y en el mundo. Cada uno de los artículos revisados fue de 5 años atrás publicados entre 2018-2023 realizando la búsqueda con las palabras clave.

3.2.3 Tipo de muestra

La muestra se enfocó en artículos científicos, tesis, páginas web sobre el tema Mecanismos de resistencia fenotípicos en microorganismos gramnegativos.

3.2.4 Tamaño de la muestra

En esta investigación se utilizó 53 artículos, los cuales 45 fueron artículos científicos, 6 fueron tesis de pregrado y 2 de posgrado.

3.2.5 Procesos de selección

Criterios de inclusión

- Artículos científicos de los últimos 5 años de publicación
- Artículos relacionados con infecciones de vías urinarias
- Investigaciones de resistencia bacteriana en los últimos 5 años
- Investigaciones publicadas en revistas científicas de alto impacto como PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Scopus y Google Scholar.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos de más de 5 años de publicación
- Investigaciones que no hayan sido publicadas en revistas científicas de alto impacto.

3.3. MÉTODOS Y TÉCNICAS

Las fuentes utilizadas para el desarrollo del proyecto de investigación fueron revistas científicas como PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet, Scopus y Google Scholar.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los antibióticos son los medicamentos que durante años nos han ayudado al tratamiento de diferentes enfermedades causadas por microorganismos como las bacterias, pero a medida que estos fueron investigados también aparecieron mecanismos enzimáticos de inactivación capaces de evadir el efecto de estos fármacos, ocasionando un alto índice de morbilidad en nuestro país y a nivel mundial. Dichos mecanismos muestran la capacidad de las bacterias para enfrentarse a estos antibióticos formando bacterias multiresistentes, impidiendo un tratamiento eficaz. El grupo más grande de antibióticos utilizado clínicamente son los betalactámicos formando parte las penicilinas, las cefalosporinas de diferentes generaciones, monobactámicos y carbapenémicos. Los cuales muestran una tasa creciente de resistencia bacteriana.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las enfermedades infecciosas más frecuentes que afectan a los seres humanos y representan un importante problema de salud pública. La alta prevalencia de microorganismos patógenos aislado en urocultivos presenta altos porcentajes, y cuyos mecanismos de resistencia identificados son las productoras de BLEE, AmpC y carbapenemasas, las mismas que impiden el tratamiento adecuado y oportuno. El mecanismo de resistencia con mayor prevalencia en urocultivos son las productoras de BLEE, seguido de bacterias productoras de AmpC y por ultimo pero con igual importancia diagnóstica las bacterias productoras de carbapenemasas, las cuales tienen un alto índice de mortalidad al ser tratados con antimicrobianos que las bacterias tengan

resistencia identificada. Por lo que es fundamental vigilar la resistencia bacteriana a nivel de la comunidad y a nivel hospitalario para poder establecer estrategias para realizar la identificación de estos patógenos y su resistencia en el laboratorio y en la práctica clínica. Detectar la frecuencia de enzimas BLEE, AmpC y Carbapenemasas, es importante para orientar adecuadamente a un tratamiento terapéutico.

Los porcentajes descritos en Europa el 9%, Estados Unidos 25%, Asia 25% y en América del sur el 45% representan una alta frecuencia de aislamientos de bacterias productoras con diferentes tipos de mecanismos de resistencia, datos semejantes se presentan en todo el mundo. Los países con porcentajes más elevados carecen de sistemas de seguimiento de la resistencia bacteriana, y se observa un elevado patrón de resistencia causantes de infecciones, obteniendo que los pacientes con mayor susceptibilidad son los hospitalizados en UCI, los neonatos, los inmunodeprimidos y pacientes con enfermedades como la diabetes mellitus.

En Latinoamérica el 45 al 53% de aislados bacterianos son patógenos no susceptibles a diversos fármacos incluidos las cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos. La propagación de Enterobacterales productores de BLEE del entorno hospitalario al comunitario va en aumento por lo que se destaca la diseminación de las BLEE de tipo CTX-M en todo el mundo. Se describen algunas bacterias productoras de AmpC, entre las más importantes destaca E. coli con mucha importancia clínica e epidemiológica. Además de la alta prevalencia de carbapenemasas observada en los últimos años, que ha producido una alarma y preocupación por la presencia de microorganismos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Los antibióticos utilizados para Enterobacterias tienen una sensibilidad considerable a

cefalosporinas en el 70 % de los casos, mientras que la fosfomicina y gentamicina son sensibles en el 62 y el 60%, respectivamente. La sensibilidad hallada para quinolonas es del 40% y la ampicilina sulbactam alcanza el 37%, se evidencia una elevada sensibilidad para gentamicina con el 75% y para quinolonas con el 50%. *S. saprophyticus* tiene sensibilidad superior al 50% para gentamicina, ampicilina sulbactam, quinolonas y nitrofurantoína. Para enterobacterias la resistencia más alta registrada fue con ampicilina en el 86,5%, seguido de las quinolonas con una resistencia superior al 50% (Chávez et al., 2018). Estas especies bacterianas presentan patrones de resistencia a más de un antibiótico. Los antibióticos con mayor evidencia de resistencia son la Ampicilina (AMP) con un alto porcentaje 79.8%, seguido de la Ampicilina/Sulbactam (SAM) con un 57.5% y la amoxicilina/Ac. clavulánico (AMC) con 62.6%. El *S. aureus* presenta resistencia a la oxacilina con el 55.4% lo cual es de interés en clínico.

En Ecuador la prevalencia de resistencia bacteriana en urocultivos sobre todo en población de mujeres es elevada. Se evidencia la presencia de patógenos como *Escherichia coli* con un elevado porcentaje que representa el 84,5%, otro de los patógenos encontrado causante de ITU es *Staphylococcus saprophyticus* pero con un bajo porcentaje el 8,6% y *Proteus spp.* el cual también se considera un importante microorganismo causante presente en urocultivos con un bajo porcentaje 6,9%. En una zona rural de Ecuador al analizar las tasas de resistencia a los antibióticos en aislamientos bacterianos de pacientes se identifica microorganismos prevalentes como *Escherichia coli* con un 53.4%, otro de los microorganismos presentes es *Staphylococcus aureus* cuyo porcentaje es del 18.3%, *Klebsiella pneumoniae* es otro patógeno de importancia en ITU que representa el 5.2%, además de *Pseudomonas aeruginosa* en menor porcentaje el 5.0% pero de igual importancia clínica.

CAPÍTULO V

5.1. CONCLUSIONES

- En Ecuador los fármacos como la ampicilina y amoxicilina asociadas a un inhibidor de betalactamasas, la fosfomicina, las cefalosporinas, la nitrofurantoína y aminoglucósidos son los antibióticos de primera línea utilizados en infecciones del tracto urinario, los cuales presentan una elevada resistencia en nuestro país, debido al consumo de antibióticos sin la vigilancia adecuada por parte del personal de salud y el libre acceso a estos medicamentos por parte de los pacientes. La resistencia bacteriana tiene implicaciones clínicas y económicas significativas, la revisión de la literatura revela que las infecciones causadas por bacterias resistentes están asociadas con mayores tasas de morbilidad, mortalidad y costos de atención médica, lo que subraya la necesidad de abordar este problema de manera efectiva.
- El impacto de la resistencia bacteriana en nuestro país es elevado tanto en zonas urbanas como en zonas rurales. Existe una alta prevalencia de microorganismos patógenos de interés clínico en infecciones del tracto urinario, cuyos mecanismos de resistencia están presente en la mayoría de patógenos aislados en muestras clínicas, aumentando la morbimortalidad por este tipo de infecciones las cuales no son identificadas, diagnosticadas y tratadas de una manera adecuada.
- Los mecanismos de resistencia con mayor frecuencia identificados en urocultivos y en bacterias Gram negativas son las BLEE, seguido de bacterias productoras de AmpC y las productoras de carbapenemasas, esta detección hace que el tratamiento sea el adecuado evitando índices altos de mortalidad el ser tratados con fármacos que presentan sensibilidad identificada a tiempo.

5.2. RECOMENDACIONES

La educación y la conciencia pública son fundamentales de ahí la necesidad de aumentar la educación sobre la resistencia bacteriana, promoviendo la comprensión de los riesgos asociados con el uso inapropiado de antibióticos y la importancia de seguir las recomendaciones médicas, es indispensable la vigilancia epidemiológica de este tipo de fármacos que son de libre acceso en nuestro país ocasionando resistencia por el uso indiscriminado.

Implementar medidas de prevención y control de infecciones, promover el uso prudente de antibióticos, fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos, así como fortalecer la vigilancia y la colaboración a nivel nacional e internacional es de vital importancia para tratar de controlar la alta prevalencia de resistencia bacteriana en nuestro país, por patógenos causantes de ITU los mismos que deben ser identificados por personal capacitado para establecer el tratamiento adecuado.

La falta de información y capacitación en los establecimientos de salud requiere la realización de investigaciones y una vigilancia antimicrobiana adecuada para tratar de controlar este problema de salud pública.

Es necesario realizar investigaciones enfocadas a los mecanismos de resistencia presentes en microorganismos patógenos de interés clínico, de manera fenotípica como genotípica ya que gracias a la tecnología podemos acortar tiempos en el diagnóstico proporcionando la información necesaria para el tratamiento de las diferentes enfermedades infecciosas tanto a nivel comunitario como hospitalario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abanto, C. E. D., Cabeza, J. G. G., & Diestra, K. C. (2022). BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS AISLADOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. *On line*.
- Agreda, I. S. A., Rengifo, J. C., Gómez, M. C., Robles, C. M., Villalva, R. A., Ortiz, A. D., Moreira, V. A., Loza, E. S., Meza, L. M., Álvarez, C. S., Ríos, B. L., & Ruano, M. C. (2021). *Características microbiológicas de pacientes con urocultivos positivos del Hospital Universitario del Rio, Ecuador*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5450745>
- Avilés, D. E. A., Romero, C. V. E., Eduardo, L., Freire, M., Zapata, K. S. H., & Armijos, D. K. (2021). *Perfil de farmacorresistencia microbiana en adultos con infección del tracto urinario en una población de Pichincha-Ecuador*.
- Baque-Pibaque, A. A., & Choez-Cañarte, M. K. (2019). *Antibiotic susceptibility pattern of escherichia coli isolated from urinary tract infections*. 4(7).
- Bastidas-Caldes, C., Guerrero-Freire, S., Ortuño-Gutiérrez, N., Sunyoto, T., Gomes-Dias, C. A., Ramírez, M. S., Calero-Cáceres, W., Harries, A. D., Rey, J., de Waard, J. H., & Calvopiña, M. (2023). *Colistin resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in humans and backyard animals in Ecuador*.
- Bolívar-Vargas, A. F., Torres-Caycedo, M. I., & Sánchez-Neira, Y. (2021). *Biofilms de Pseudomonas aeruginosa como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa*. 23(2).
- Boyd, S. E., Livermore, D. M., Hooper, D. C., & Hope, W. W. (2020). Metallo-^N-Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(10).

- Carcausto-Huamaní, E., & Rodríguez-Hurtado, D. (2022). Factores de riesgo para infección urinaria por *Escherichia coli* BLEE positiva. *Acta Med Colomb*.
- Carrasco, A. M., Sanaguano, F. S., Orellana, I. A., Robles, C. M., Torres, L. M., Paredes, M. G., Villalva, R. A., Cando, F. C., Zamora, E. E., Altamirano, J. A., Palacios, C. J., & Palacios, B. P. (2021). *Patrones de resistencia bacteriana en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Ambato del IESS, Ecuador*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.4676295>
- Chávez, J. A. D., Castillo, A. R. P., Alcocer, D. A. Q., Flores, W. Y. G., Puga, M. E. J., & Buitrón, D. E. O. (2018). *RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD BACTERIANA EN UROCULTIVOS EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES DE ECUADOR*.
- Cheung, G. Y. C. (2021). *Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus*.
- Chiquito, P. A. E. (2023). *Infección urinaria en mujeres embarazadas; prevalencia, diagnóstico y complicaciones en América Latina*.
- Da Cunda, P., Mónaco, A., Moreno, M., Gonzalez, M., Scanove, P., & Robino, L. (2023). *In house-development of a rapid immunochromatographic test for the detection of Escherichia coli in urine samples*.
- Espinoza, C. R., De Paula Morales, K. R., Armijos Oviedo, D. K., & Heredia Zapata, K. S. (2022). *Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de urocultivos de pacientes gestantes del cantón Rumiñahui, Ecuador*. 16.
- Favier, P., Raffo, C., Torres, D., Serio, E., Pérez, J., Primost, I., Luna, R., & Kumar, L. (2021). Third-generation cephalosporins programmed restriction in the context of an outbreak of. *Rev Chilena Infectol*.
- Fernández, D. R. R., Enrique, M. Q., & Pérez, O. L. C. (2021). *Los antibióticos y su impacto en la sociedad Antibiotics and their impact on society*.
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., & Torres-López, F. J. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta Médica de México*.
- Göttig, S. (2020). Comparison of nine different selective agars for the detection of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.
- Huaco, B. Y. (2020). *RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS*

EN ESCHERICHIA COLI, AISLADAS EN UROCULTIVOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO Y LA SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN EL HOSPITAL III GOYENECHÉ, AREQUIPA- PERÚ, ENTRE LOS AÑOS 2018-2019.

- Latorre-Barragan, M. F., Zurita-Leal, A. C., & Gomezjurado, M. E. G. (2019). *Resistencia de los antibióticos β -lactámicos en países latinoamericanos.*
- Lazovski, J., Corso, A., Pasteran, F., Monsalvo, M., Frenkel, J., Cornistein, W., & Corral, G. (2018). Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica.*
- Martínez, J. F. O., & Garcés, P. J. C. (2018). *Estudio Descriptivo: Perfil Microbiológico y Sensibilidad Antibiótica en Microorganismos Aislados en Urocultivos. Hospital Universitario del Río, Cuenca—Ecuador. 10.*
- Meini, S. (2019). *AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: What a clinician should know.*
- Mejía, P. J. N., Alarico, M. J. L., Guerrero, J. C. V., & Azabache, J. C. B. (2021). *Caracterización clínica de infecciones de tracto urinario producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.*
- Mendieta, A. M., Merchan, J. D. G., & Cordero, S. J. P. (2021). *Freqüência de (ESBL) (AmpC) e CARBAPENEMASES em amostras de urocultura, em cepas de Escherichia Coli de origem comunitária.*
- Murray, C. J. L. (2022). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. 399.*
- Ortiz-Ramirez, L., Agudelo-Restrepo, C., Patiño-López, M., Builes-Manrique, D., Ocampo-Higueta, D., Becerra-Mateus, J. C., Avendaño-Quiroz, N., Baron-Garcia, A. C., & Jaimes-Barragan, F. (2021). *Microbiológicas y perfiles de resistencia.*
- Oteo, I. J. (2019). *Comprendiendo la resistencia a antibióticos.*
- Pacherres, L. E. B., Aguilar-Gamboa, F. R., & Silva-Díaz, H. (2019). *Frecuencia y características epidemiológicas de las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la unidad de cuidados intensivos de un hospital del norte del Perú.*
- Pigrau, C. (2020). *Infecciones urinarias recurrentes: Desde la patogenia a las estrategias de*

prevención.

- Quishpe, J. M. A., Naranjo, J. I. C., & Aguirre, R. E. (2023). *Tratamiento farmacológico de las infecciones urinarias en pacientes adultos*. 7.
- Riojas, M. P. H., & Cavazos, S. P. (2021). *Bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa en niños: Perfil de resistencia antimicrobiana*.
- Ross, J., Larco, D., Colon, O., Coalson, J., Gaus, D., Taylor, K., & Lee, S. (2020). Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *PRÁCTICA FAMILIAR RURAL*.
- Shio-Shin, J. (2022). Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12.
- Silvas, L. A. C. (2023). El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses. *Rev Esp Salud Pública*.
- Solís, M. B., Romo, S., Granja, M., Sarasti, J. J., & Zurita, J. (2022). *Community urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance in Ecuador*. 30.
- Tamma, P. D., Doi, Y., Bonomo, R. A., Johnson, J. K., & Simner, P. J. (2019). *A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World*.
- Urbina-Daza, A., Anaya-Ortega, C., Ahumado-Monterrosa, M., & Anaya-Gil, J. (2018). *Estudio teórico de compuestos derivados de cefalosporinas con potencial actividad inhibitoria frente a proteína de unión a penicilina (PBP) y resistencia a enzimas betalactamasa de espectro extendido (BLEE) producidas por Escherichia coli*.
- Vanegas, J. M. M., & Jiménez, J. N. Q. (2020). *Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica?*
- Yang, C., Xiang, Y., & Qiu, S. (2023). *Resistance in Enteric Shigella and nontyphoidal Salmonella: Emerging concepts*. 36(5).
- Zeng, M. (2023). Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Journal of Microbiology*.

UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

¡Evolución académica!

@UNEMIEcuador

