UNIVERSIDAD ESTATAL AMAZÓNICA

FACULTAD CIENCIAS DE LA VIDA

CARRERA DE BIOLOGIA

TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

TEMA:

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN LOS HOSPITALES DE LA RED DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR UNA REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE

AUTOR:

Jorge David Colcha López

DOCENTE - TUTOR:

David Landívar Valverde, Ph.D.

Puyo - Pastaza - Ecuador

2023

UNIVERSIDAD ESTATAL AMAZÓNICA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA VIDA

CARRERA DE BIOLOGÍA

TRABAJO DE INTEGRACION CURRICULAR

TEMA

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN LOS HOSPITALES DE LA RED DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR UNA REVISIÓN DEL ESTADO DEL ARTE

AUTOR:

Jorge David Colcha López

DOCENTE - TUTOR:

David Landívar Valverde, Ph.D.

Puyo - Pastaza - Ecuador

2023

FORMATO 4
APROBACIÓN DE LOS TRABAJOS DE INTEGRACIÓN CURRICULAR
(Uno por cada evaluador)

En el siguiente cuadro se detalla un conjunto de criterios a evaluar con un total de cien (100) puntos.		
Criterios	**Puntaje**	**Argumentos de la calificación**
1. TÍTULO: Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en los hospitales de la red de salud pública del Ecuador una revisión del estado del arte		
El título es conciso e informativo de la idea principal del escrito. Genera expectativas de lectura que se cumplen.	5/5	De acuerdo
2. RESUMEN		
Entrega información necesaria que oriente al lector a identificar de qué se trata la investigación y su relevancia. Incorpora los objetivos, metodología, principales hallazgos y conclusiones.	5/5	De acuerdo
3. INTRODUCCION		
Entrega información sobre la temática a tratar. Describe la relevancia del tema dentro de las temáticas de investigación, vinculación y docencia. Presentación del problema y objetivos del problema del artículo de manera clara y concisa.	20/20	De acuerdo
4. MARCO TEÓRICO		
Marco teórico coherente y articulado con los objetivos. Entrega conceptos de términos que son empleados en el estudio. Sustenta el referente conceptual con adecuadas fuentes de autoridad.	15/15	De acuerdo
5. METODOLOGIA		
Describe el tipo de investigación a desarrollar. Expone con claridad el procesamiento de la información y obtención de los datos. Plantea los criterios de análisis con que se abordó la información.	15/15	Cumple con los argumentos para el desarrollo de la metodología

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS		
Entrega los resultados de manera organizada a partir del problema planteado, objetivos específicos, etc. Los cuadros y figuras son pertinentes y están claramente representados. El texto no repite información entregada en los cuadros y figuras.	25/25	De acuerdo
7. CONCLUSIONES		
Las conclusiones deben ser claras y precisas, acorde a los objetivos trazados. Discute, reflexiona sobre los resultados obtenidos.	10/10	De acuerdo
8. REFERENCIAS		
Atiende las normas APA en las citas, fuentes y referencias. Las referencias bibliográficas tienen la fuente en el texto y viceversa.	5/5	De acuerdo
VALORACIÓN TOTAL	100/100	

DICTAMEN

Marque la casilla correspondiente a su criterio de evaluación respecto al documento revisado.

Recomendación	**Marque con X**
Aprobar	X
No Aprobar	
CALIFICACIÓN	**100/100**

Atentamente,

Sandra Luisa Soria Re
docente PAR CIEGO

Dado en la ciudad de Puyo, a los 10 días del mes de marzo de 2023

FORMATO 4
APROBACIÓN DE LOS TRABAJOS DE INTEGRACIÓN CURRICULAR
(Uno por cada evaluador)

En el siguiente cuadro se detalla un conjunto de criterios a evaluar con un total de cien (100) puntos.		
Criterios	**Puntaje**	**Argumentos de la calificación**
1. TÍTULO		
El título es conciso e informativo de la idea principal del escrito. Genera expectativas de lectura que se cumplen.	5/5	Cumple con los criterios.
2. RESUMEN		
Entrega información necesaria que oriente al lector a identificar de qué se trata la investigación y su relevancia. Incorpora los objetivos, metodología, principales hallazgos y conclusiones.	5/5	Cumple con los criterios.
3. INTRODUCCION		
Entrega información sobre la temática a tratar. Describe la relevancia del tema dentro de las temáticas de investigación, vinculación y docencia. Presentación del problema y objetivos del problema del artículo de manera clara y concisa.	15/20	No se ha reducido la extensión de la introducción y no se han sintetizado los objetivos.
4. MARCO TEÓRICO		
Marco teórico coherente y articulado con los objetivos. Entrega conceptos de términos que son empleados en el estudio. Sustenta el referente conceptual con adecuadas fuentes de autoridad.	15/15	Cumple con los criterios.
5. METODOLOGIA		
Describe el tipo de investigación a desarrollar. Expone con claridad el procesamiento de la información y obtención de los datos. Plantea los criterios de análisis con que se abordó la información.	15/15	Cumple con los criterios.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS		
Entrega los resultados de manera organizada a partir del problema planteado, objetivos específicos, etc. Los cuadros y figuras son pertinentes y están claramente representados. El texto no repite información entregada en los cuadros y figuras.	25/25	Cumple con los criterios.
7. CONCLUSIONES		
Las conclusiones deben ser claras y precisas, acorde a los objetivos trazados. Discute, reflexiona sobre los resultados obtenidos.	10/10	Cumple con los criterios.
8. REFERENCIAS		
Atiende las normas APA en las citas, fuentes y referencias. Las referencias bibliográficas tienen la fuente en el texto y viceversa.	5/5	Cumple con los criterios.
VALORACIÓN TOTAL	**95**	

DICTAMEN

Marque la casilla correspondiente a su criterio de evaluación respecto al documento revisado.

Recomendación	**Marque con X**
Aprobar	**X**
No Aprobar	
CALIFICACIÓN	**95**

Atentamente,

Dr. Segundo Benedicto Valle Ramírez, PhD.

Dado en la ciudad de Puyo, a los 10 días del mes de marzo de 2023

UNIVERSIDAD ESTATAL AMAZÓNICA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA VIDA
CARRERA DE BIOLOGÍA

Puyo, 03 de marzo de 2023

Por medio del presente CERTIFICO que:

El Trabajo de Integración Curricular correspondiente al estudiante: Jorge David Colcha López, con C.I. 0606180339, con el Tema: "Resistencia antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa en hospitales de la red de salud pública del Ecuador. Una revisión del estado del arte", de la carrera de Biología, Docente-tutor del Trabajo de Integración Curricular, Marcos David Landívar Valverde, ha sido revisado mediante el sistema antiplagio OURIGINAL, reportando una similitud del 3%, Informe generado con fecha 02 de marzo de 2023, conforme archivo adjunto.

Particular que comunico a usted para los fines pertinentes

Atentamente,

Firmado electrónicamente por:
MARCOS DAVID
LANDIVAR VALVERDE

Marcos David Landívar Valverde

Document Information

Analyzed document	Resistencia antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa en hospitales de la red de salud pública del Ecuador Una revisión del estado del arte_R2.pdf (D159953227)
Submitted	3/3/2023 4:05:00 AM
Submitted by	
Submitter email	jd.colchal@uea.edu.ec
Similarity	3%
Analysis address	md.landivarv.uea@analysis.urkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://books.scielo.org/id/t755k/pdf/correa-9786287501652-02.pdf Fetched: 11/12/2022 12:57:49 AM	1
SA	**TESIS 220622 SILVANA DEFAZ.pdf** Document TESIS 220622 SILVANA DEFAZ.pdf (D141020328)	3
SA	**FINAL Trabajo Total, Investigación Bibliográfica.docx** Document FINAL Trabajo Total, Investigación Bibliográfica.docx (D141800860)	2
W	URL: https://doi.org/10.23936/pfr.v6i1.191 Fetched: 3/3/2023 4:06:00 AM	1
W	URL: http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n1/v18n1a18.pdf Fetched: 11/27/2020 3:56:29 PM	1
W	URL: https://doi.org/10.1038/s41598-017-16497-w Fetched: 3/3/2023 4:06:00 AM	2
SA	**TESIS MAESTRIA PSEUDOMONAS-NT V5.docx** Document TESIS MAESTRIA PSEUDOMONAS-NT V5.docx (D17273098)	5
SA	**Trabajo+de+Titulacion+Sarita+Lucia+Vivanco+Jaramillo..docx** Document Trabajo+de+Titulacion+Sarita+Lucia+Vivanco+Jaramillo..docx (D157518264)	1
W	URL: https://doi.org/10.1136/bmj.n71 Fetched: 3/3/2023 4:06:00 AM	2

Entire Document

TABLA DE CONTENIDO

Resumen 6

1. INTRODUCCIÓN 8

1.1 Resistencia antimicrobiana 8

1.2 Sensibilidad antimicrobiana 8

1.3 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana 9

1.4 *Pseudomonas aeruginosa* 9

1.5 Principales antibióticos usados en infecciones por *P. aeruginosa* 9

1.6 Mecanismos de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* 10

1.7 Sistema RAM en Ecuador 10

Objetivo 11

2. MATERIALES Y MÉTODOS/METODOLOGÍA 12

2.1 Diseño de la investigación 12

2.2 Fuentes de información y Criterios de elegibilidad 12

3. RESULTADOS Y DISCUSION 13

3.1 Estadística de la información 13

3.2 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* según datos obtenidos de hospitales de la red de Salud Pública del Ecuador. 15

3.2.1 Resistencia de *P. aeruginosa* por familia de antibióticos 15

3.2.2 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en las principales ciudades del Ecuador. 16

3.2.3 Sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* por familia de antibióticos. 18

3.2.4 Sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa en Quito* 18

3.2.5 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en la Unidad de Cuidados Intensivos bajo el sistema RAM 19

3.3 Estrategias de control para la resistencia antimicrobiana aplicables a *P. aeruginosa.* 20

3.3.1 Principales estrategias de control a nivel hospitalario 20
3.3.2 Uso de péptidos antimicrobianos 21
4. CONCLUSIONES 22
REFERENCIAS 23
ANEXOS 26
5. MARCO TEÓRICO 26
5.1 Antecedentes 26
5.2 Resistencia antimicrobiana 27
5.2.1 Mecanismos de resistencia antimicrobiana 27
5.2.2 Efectos de la resistencia antimicrobiana 28
5.3 *Pseudomonas aeruginosa* 29
5.3.1 Importancia clínica 29
5.3.2 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana 30
5.3.3 Antibiogramas para *Pseudomonas aeruginosa* 31
5.3.4 Principales fármacos usados para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* 32
5.3.5 Mecanismos específicos de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa.* 33
5.4 Mecanismos de control y prevención 34
5.4.1 Sistema de Vigilancia RAM 34
5.4.2 Desarrollo de nuevas estrategias de control 36
5.4.3 Nuevas terapias; Péptidos antimicrobianos AMP´s 37

Índice de Figuras

Figura 3-1 Proceso de elegibilidad del diseño de la investigación. 13

Figura 3-2 Clasificación de documentos analizados según su tipo. 13

Figura 3-3 Documentos aceptados posterior a la aplicación de los tres filtros de elegibilidad..... 14

Figura 3-4 Resistencia a nivel nacional en torno a las familias de antibióticos. 15

Figura 3-5 Resistencia antimicrobiana a nivel nacional entre β-lactámicos..... 16

Figura 3-6 Resistencia en las ciudades más importantes del Ecuador..... 16

Figura 3-7 Variación porcentual de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* entre periodos..... 17

Figura 3-8 Porcentaje promedio de sensibilidad a nivel nacional según la familia de antibióticos. 18

Figura 3-9 Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en Quito por cada familia de fármacos analizada. 18

Figura 3-10 Resistencia anual nacional de *P. aeruginosa* sobre β-lactámicos a nivel de UCI. 20

Figura 5-1 Causas y efectos de la resistencia antimicrobiana 29

Figura 5-2 Mecanismo de actuación de una Bomba de Eflujo 33

Índice de Tablas

Tabla 1-1 Clasificación por familia de los siete antibióticos analizados 10

Tabla 5-1 Valores referencia para el antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa* 31

Tabla 5-2 Hospitales Centinelas con vigilancia RAM implementada 35

Tabla 5-3 Frecuencia anual de microorganismos añadidos al sistema Whonet pertenecientes al programa RAM en Ecuador 36

Tabla 5-4 Péptidos antimicrobianos usados en el tratamiento de enfermedades infecciosas 37

Tabla 5-5 Índices de sensibilidad a nivel nacional 38

Tabla 5-6 Índices de resistencia a nivel nacional 40

Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en los hospitales de la red de salud pública del Ecuador una revisión del estado del arte

Jorge David Colcha López[1]
jd.colchal@uea.edu.ec
Marcos David Landívar Valverde, Ph.D.[2]
md.landivarv@uea.edu.ec

Universidad Estatal Amazónica, Facultad de Ciencias de la Vida, Carrera de Biología

RESUMEN

Se realizó un metaanálisis de literatura, concerniente la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa (*Schroeter 1872); Migula 1900, uno de los patógenos intrahospitalarios más representativos y causante de infecciones nosocomiales. El estudio se fundamenta en la metodología PRISMA. Se analizaron un total de 192 documentos, incluyendo reportes del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, dentro del programa de vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (RAM). Se determinó que, en el periodo comprendido entre 2014 y 2021, la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* frente a los antibióticos de tipo β-lactámicos, Quinolonas y Aminoglucósidos ha aumentado un 20,09%. Así mismo, la resistencia en infecciones intrahospitalarias dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), supera el 23% para los antibióticos mencionados. Particularmente se evidencian que los índices anuales más altos de resistencia antimicrobiana corresponden a los años 2016, 2017 y 2021. En cuanto a los mecanismos biológicos de resistencia antimicrobiana, *P. aeruginosa* posee tanto las bombas de eflujo, a nivel de membrana, como las mutaciones en los genes VIM e IMP, ligados a transmisión plasmídica. Se ha demostrado que el origen de la resistencia antimicrobiana está relacionado con la prescripción incorrecta de antibióticos y la automedicación particularmente los de primera línea.

Palabras Clave: antimicrobiano, tolerancia, susceptibilidad, resistencia, infecciones.

Abstract

The following is a meta-analysis of literature concerning the antimicrobial resistance of *P. aeruginosa*, one of the most representative intra-hospital pathogens, responsible for nosocomial infections. The systematic review was based on PRISMA statement and comprised a total of 192 sources, including reports from the Ecuadorian Ministry of Public Health (Ministerio de Salud Pública) as part of the antimicrobial resistance surveillance program (RAM). It was determined that between 2014 and 2021, antimicrobial resistance of *P. aeruginosa* increased by 20,09 %, against β-lactam, Quinolones and Aminoglycosides, families of antibiotics, particularly during 2016 – 2017 and 2021. In addition, at an Intensive Care Unit-level, antimicrobial resistance to the mentioned antibiotics increased by 23%. On the other hand, membrane-efflux pumps as well as VIM and IMP plasmid-gene-mutations have been described as antimicrobial resistance mechanisms in *P. aeruginosa*, it is worth noting that incorrect prescription as well as self-medication are often regarded as primary cause of antimicrobial resistance against firs-line antibiotics.

Keywords*:* antimicrobial, tolerance, susceptibility, resistance, infections.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Resistencia antimicrobiana

Según lo establecen Khan et al. (2018), la resistencia antimicrobiana es la capacidad para mitigar o resistir el efecto de un agente antimicrobiano ya sea un antibiótico, antiviral, antiparasitario o incluso antifúngico, por parte de un microorganismo. Estos mecanismos de resistencia se pueden clasificar en cuatro. modificación química o hidrolisis del antibiótico, la modificación del sitio blanco de la bacteria, la modificación de la permeabilidad de la membrana, la expulsión del antimicrobiano debido a las bombas de eflujo. Todos estos mecanismos de resistencia son propios de bacterias gram positivas y gram negativas.

Tal y como lo mencionan Morrison & Zembower (2020), la resistencia antimicrobiana es una problemática actual, ligada a la sucesiva adaptación por parte de los microrganismos hacia los fármacos. La Organización Mundial de la Salud & la Organización Panamericana de la Salud (2019) han estimado que para el año 2050, llegarían a producirse 10 millones de muertes anuales, atribuidas a enfermedades vinculadas con la resistencia antimicrobiana, incluso superando el número de decesos provocados por enfermedades cardiacas, diabetes y cáncer.

El Centro de Control y prevención de enfermedades (CDC) o por sus siglas en ingles “Centers for Disease Control and Prevention” en conjunto con el Departamento de Servicios Humanos de Estados Unidos (2019), reportaron en base a los tres últimos años, más de 2,8 millones de personas que adquirieron enfermedades infecciosas resistentes, de los cuales se han registrado 700 mil muertes al año dentro del mismo país.

1.2 Sensibilidad antimicrobiana

La sensibilidad antimicrobiana es la capacidad de un microrganismo para desarrollarse en presencia de uno o varios compuestos antimicrobianos. Esta característica se analiza mediante las pruebas de susceptibilidad microbiana o antibiogramas, cuando se conoce el patógeno infeccioso, previo su cultivo respectivo. El Instituto de Estándares Clínicos y Laboratorios por sus siglas en inglés CLSI (2020), menciona que el objetivo de los antibiogramas es proporcionar al médico la información, para la implementación de una terapia más efectiva. Además, algunos patógenos tales como los estafilococos o *P. aeruginosa*, tienden a presentar una susceptibilidad

impredecible ante algunos antibióticos. En este sentido, el uso de antibiogramas ayuda a determinar el tratamiento apropiado contra las infecciones por esta clase de patógenos.

1.3 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Según Vazquez (2020), existen dos tipos de evaluación para valorar la susceptibilidad antimicrobiana, en base a la susceptibilidad fenotípica y genotípica de un microorganismo. Los métodos de susceptibilidad fenotípica engloban a los modelos cualitativos y semicuantitativos, estos son medidos de acuerdo con la capacidad mínima inhibitoria (CIM) de un antibiótico en un agar.

Mientras que los métodos de susceptibilidad genotípica están basados en técnicas específicas que determinan los genes o mutaciones de los microorganismos que otorgan resistencia a partir de los ácidos nucleicos. Vazquez (2020) ratifica que, la presencia de genes que registran resistencia in vitro no implica el desarrollo del microorganismo in vivo, debido a que están presentes diversas variables. Por lo cual, los métodos de evaluación de susceptibilidad fenotípica siguen siendo más efectivos.

1.4 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa es una bacteria gram negativa, presente en todas las superficies. Según Bush (2016), es un patógeno infeccioso causante de distintas enfermedades como: otitis, infecciones pulmonares o sanguíneas. Tal y como lo mencionan Hernández et al. (2014), este bacilo posee mecanismos de resistencia que se basan en la producción de metabolitos y bombas de eflujo las cuales hidrolizan o expulsan grandes cantidades de agentes químicos por medio del citoplasma. Su inmunidad ante los antibióticos es del 70% siendo catalogada como de nivel crítico.

1.5 Principales antibióticos usados en infecciones por *P. aeruginosa*

Este patógeno tiene la cualidad de infectar todo tipo de estructuras, por lo cual el tratamiento debe ser focalizado. En torno a esto, existen tres grupos de antibióticos usados para tratar infecciones por *P. aeruginosa*, y son: los β-lactámicos, las Quinolonas y los Aminoglucósidos. Según Arés Álvarez et al. (2017) y Gómez et al. (2015), para los dos primeros antibióticos estipulan, la administración de un único fármaco, en infecciones como: otitis, neumonía, infección de válvulas cardiacas, sanguíneas o abdominales, además de enfermedades en el tracto respiratorio y del sistema nervioso-vertebral.

Mientras que, para los Aminoglucósidos, Grünbaum (2011) menciona que estos pueden ser administrados bajo dos fundamentos. Tratamientos de amplio espectro con

medicamentos como Amikacina y tratamientos focalizados (Gentamicina). Los grupos de antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* se describen en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1

Clasificación por familia de los siete antibióticos analizados

GRUPO / FAMILIA		FÁRMACO
β-lactámicos	Carbapenemas	**Imipenem**
		Meropenem
	Carboxipenicilina + inhibidores de β-lactámicos	**Piperacilina o tazobactam**
	Cefalosporina 3ra generación	**Ceftazidima**
Quinolona 2da gen		**Ciprofloxacino**
Aminoglucósidos		**Amikacina**
		Gentamicina

Fuente: adaptado de (Obando et al., 2020).

1.6 Mecanismos de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*

Tal y como lo mencionan Khan et al. (2018), las bombas de eflujo son estructuras de naturaleza proteica con la capacidad de expulsar del citoplasma compuestos tóxicos como: antibióticos, solventes orgánicos e incluso detergentes. Este mecanismo funciona a partir de la obtención de energía de: el contra transporte iónico o la hidrolisis de ATP. Armendáriz et al. (2017) ratifica que, *P. aeruginosa* posee cuatro tipos de bombas de eflujo: "MexAB-OprM", "MexXY-OprN", "MexCD-OprJ" y "MexEF-OprN". Lo que ha otorgado caracterización de tipo MDR "Multi Drug Resisance".

1.7 Sistema RAM en Ecuador

En el año 2019, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador implementó el *Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana 2019-2023,* un proyecto cuya función es recabar información sobre la incidencia de los patógenos más representativos en cuanto a resistencia antimicrobiana. Este programa está asociado al sistema *Whonet,* el cual es la herramienta informática capas de registrar, cuantificar y proyectar los registros de resistencia en los hospitales de la red de salud pública. Además, el Ministerio de Salud Pública (2019), publicó la *Gaceta RAM 2014-2017*, dicho reporte

destaca la incidencia de infecciones confirmadas por *P. aeruginosa*, las cuales han registrado 2289 casos positivos en 2014 a 4243, en 2017.

Objetivo

Analizar la incidencia de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*, en los hospitales del sistema de Salud Pública del Ecuador, a través de una revisión del estado del arte.

Objetivos Específicos

1. Recabar información sobre reportes de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en los hospitales de la red de salud pública del Ecuador.
2. Identificar los principales mecanismos asociados a la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* y su relación con el uso de fármacos.
3. Identificar las posibles alternativas de prevención y tratamiento para mitigar la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa.*

2. MATERIALES Y MÉTODOS/METODOLOGÍA

2.1 Diseño de la investigación

Esta investigación está desarrollada dentro de un metaanálisis en base a la declaración PRISMA 2020, además está acompañada por una interpretación deductiva y un enfoque exploratorio.

La declaración PRISMA es una guía metodológica que permite publicar informes estructuralmente diseñados para responder a problemáticas sustentadas en revisiones sistemáticas de literatura (Page et al., 2021).

La fundamentación y desarrollo de este diseño parte de un metaanálisis de las publicaciones, que servirán como pilar para respaldar el planteamiento del tema de investigación. Además, se utilizarán tablas y diagramas estadísticos para presentar los resultados obtenidos tras haber sido comparados y evaluados con el fin de corroborar los objetivos planteados.

2.2 Fuentes de información y Criterios de elegibilidad

El presente documento parte con 204 fuentes bibliográficas consultadas en las siguientes bases de datos: PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, CIVIAD, WEB OF SCIENCE, EBSCO y SCOPUS respaldando el planteamiento del tema de investigación. Posteriormente, se llevó a cabo el proceso de elegibilidad que consta de tres filtros. El primer filtro consistió en analizar el tema central de la literatura revisada. Se consideraron todas aquellas publicaciones que versan sobre los siguientes temas:

- Resistencia antimicrobiana
- Patógenos intrahospitalarios
- Enfermedades nosocomiales
- *Pseudomonas aeruginosa*
- OMICS asociada a resistencia antimicrobiana

El segundo filtro aplicado es la antigüedad de la información. Para esto, se consideraron aceptables todas aquellas publicaciones escritas en los últimos 10 años (2012-2022). Mientras que el tercer filtro consistió en clasificar la información por tipo de documento. Al respecto, se consideraron validos los siguientes tipos de documentos:

- Artículos científicos
- Boletines y reportes de instituciones publicas
- Tesis de pre y post grado

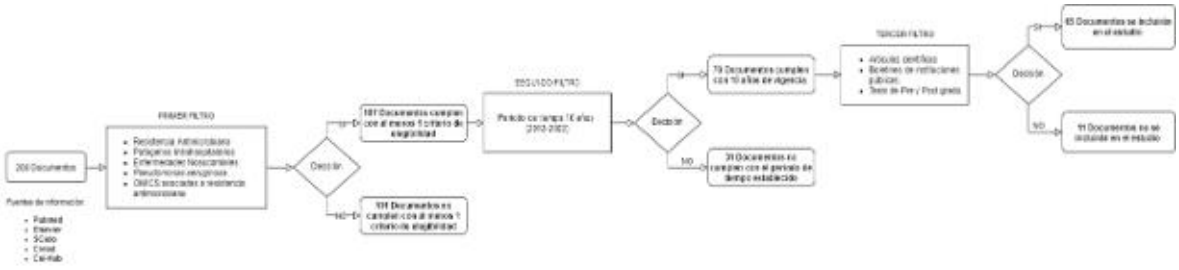
3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 Estadística de la información

A continuación de manera sintetizada, en la Figura 3-1 se muestra un esquema del proceso de elegibilidad de archivos.

Figura 3-1

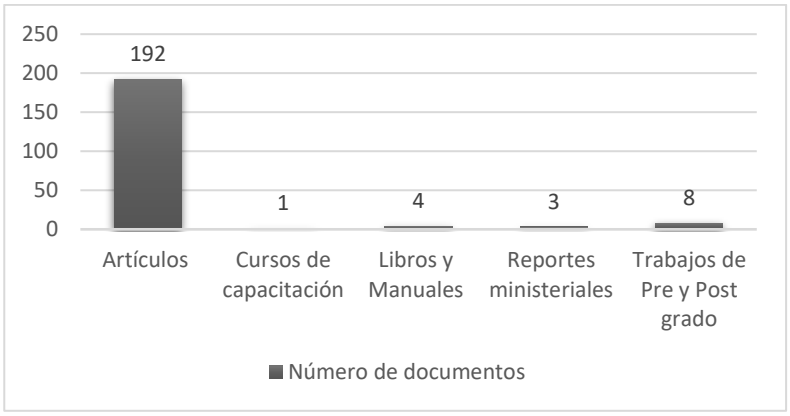
Proceso de elegibilidad del diseño de la investigación.



Para realizar este documento se estudiaron 208 documentos, los cuales gran parte de la sustentabilidad bibliográfica corresponden a artículos científicos con un total de 192 documentos, los trabajos de pre y posgrado manejados dentro de este trabajo son ocho, como se puede observar en la Figura 3-2.

Figura 3-2

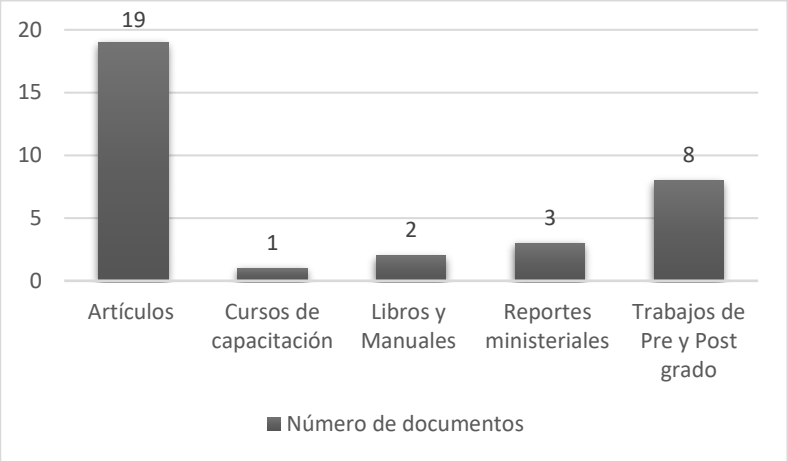
Clasificación de documentos analizados según su tipo.



Para el sustento de este trabajo se ha determinado una base de datos con 208 estudios de diferentes bases de datos, posterior a la definición de los tres criterios de elegibilidad únicamente se consideraron un total de treinta y tres documentos. Los cuales soportan el marco teórico y la base estadística. Tal y como se muestra en la Figura 3-3.

Figura 3-3

Documentos aceptados posterior a la aplicación de los tres filtros de elegibilidad



En cuanto a los datos de resistencia antimicrobiana, reportados por el MSP, es preciso señalar que la información se limita únicamente a hospitales de la red de salud pública, que incluye también a los hospitales del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS). En consecuencia, dicha información corresponde a siete hospitales ubicados en: Quito, Guayaquil, Cuenca, Santo Domingo, Portoviejo y Loja. No se encontraron registros de resistencia antimicrobiana en hospitales de la Amazonia y de la región Insular.

3.2 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* según datos obtenidos de hospitales de la red de Salud Pública del Ecuador.

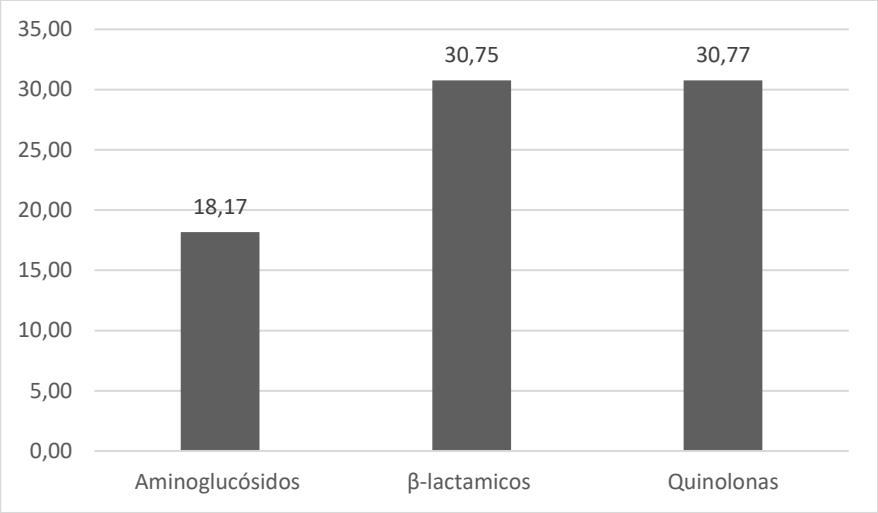
3.2.1 Resistencia de *P. aeruginosa* por familia de antibióticos

La resistencia antimicrobiana es la cualidad en donde predomina el desarrollo bacteriano ante cierto fármaco. De acuerdo con los datos reportados por el Ministerio de Salud Pública (MSP), dentro de la *Gaceta RAM*, se puede evidenciar que existe una clara tendencia al aumento de la resistencia antimicrobiana por parte de *P. aeruginosa.*

Dicha resistencia ha sido evaluada con los antibióticos descritos en la Tabla 1-1. En este sentido, el grupo de antibióticos β-lactámicos y de las Quinolonas presentan los porcentajes promedio más altos de resistencia antimicrobiana, a nivel nacional, tal como se muestra en la Figura 3-4.

Figura 3-4

Resistencia a nivel nacional en torno a las familias de antibióticos.



Fuente: adaptado de (Anexo 2).

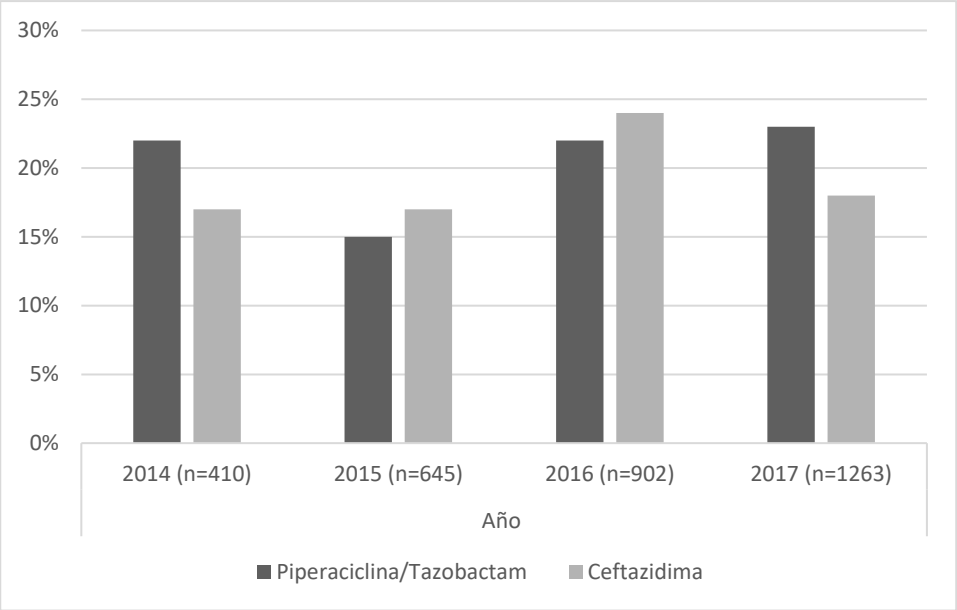
Al respecto, tanto las Quinolonas como los β-lactámicos son empleados como antibióticos de amplio espectro, por lo cual es razonable que se asocie la alta tasa de resistencia por parte de *P. aeruginosa*, considerando la excesiva administración de este grupo de antibióticos. Dentro de estas Familias de antibióticos los fármacos que destacan por haber presentado mayor resistencia antimicrobiana en *P. aeruginosa* son: el Ciprofloxacino (Quinolona) y Ceftazidima (β-lactámicos).

En los estudios provistos por el MSP (2019), se determina qué; en los registros se ha incrementado considerablemente el número de casos anualmente. En la Figura 3-5, se

demuestran altos porcentajes de resistencia para el fármaco ceftazidima de 23,7% y 18,5%, en 2016 y 2017 respectivamente, siendo los más representativos dentro del periodo de medición.

Figura 3-5

Resistencia antimicrobiana a nivel nacional entre β-lactámicos



Fuente: adaptado de (Ministerio de Salud Pública, 2019a).

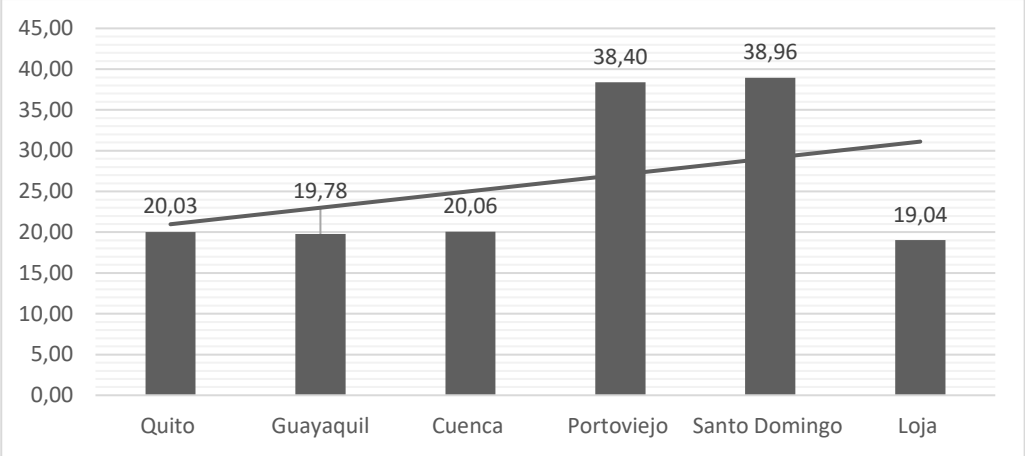
Esta representación de resistencia por parte de *P. aeruginosa* se relaciona con hallazgo de β-lactamasas, publicado por el MSP (2018) y Baranda (2017). Ambos estudios coinciden en que el patógeno genera enzimas de tipo β-lactamasas las cuales hidrolizan específicamente a Ceftazidima, teniendo directa relación con la adquisición de genes de resistencia.

3.2.2 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en las principales ciudades del Ecuador.

De acuerdo con los reportes de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*, recabados en los hospitales de la red de salud pública en las principales ciudades a nivel nacional, se puede evidenciar que esta tiene una tendencia de aumento, para las tres familias de antibióticos, β-lactámicos, Quinolonas y Aminoglucósidos. Además, se puede observar que Portoviejo y Santo Domingo presentan los índices más altos de resistencia antimicrobiana. Tal y como se muestra en la Figura 3-6.

Figura 3-6

Resistencia en las ciudades más importantes del Ecuador

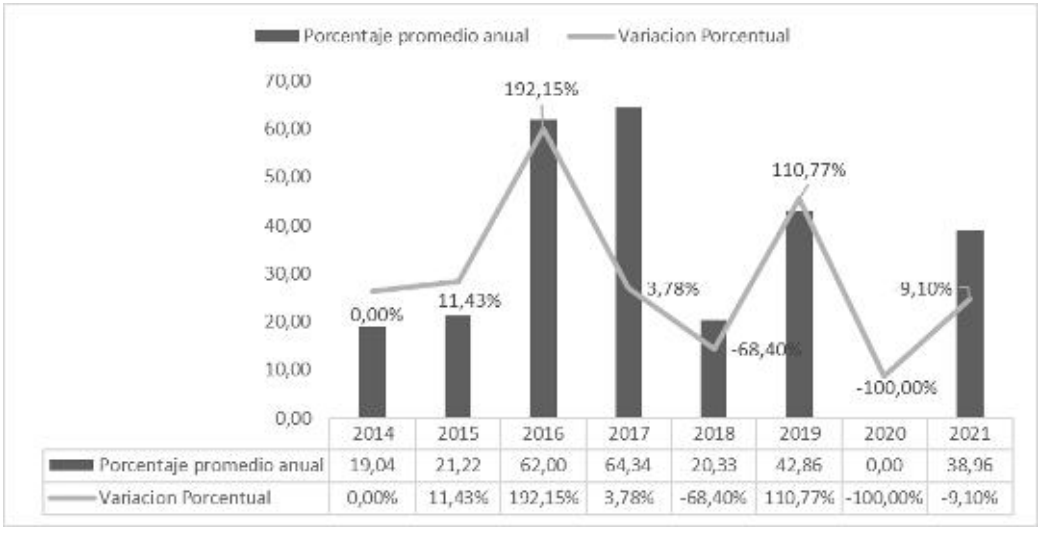


Fuente: adaptado de (Anexo 2).

Dentro del periodo 2014-2021, en base a los registros analizados, se registra una variación promedio porcentual de 20,09%. En el caso de Portoviejo, el mayor incremento en la incidencia de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* se registró en 2016 tal y como se muestra en la Figura 3-7. Escenario que podría atribuirse al colapso de la infraestructura sanitaria y de salud, a nivel de la provincia de Manabí, como resultado del terremoto ocurrido en abril de dicho año.

Figura 3-7

Variación porcentual de resistencia antimicrobiana de P. aeruginosa entre periodos.



Fuente: adaptado de (Anexo 2).

Santo Domingo registra el pico más alto de resistencia antimicrobiana en el año 2021, situación que puede atribuirse a varios factores, como por ejemplo la reactivación económica post pandemia. En el mismo sentido, se asume que durante el año 2020 se registra a nivel nacional un descenso en la resistencia antimicrobiana y de los casos de

infecciones por *P. aeruginosa*, los cuales coinciden con el confinamiento estricto implementado por el gobierno nacional para contener el avance del SARS-COV-2.

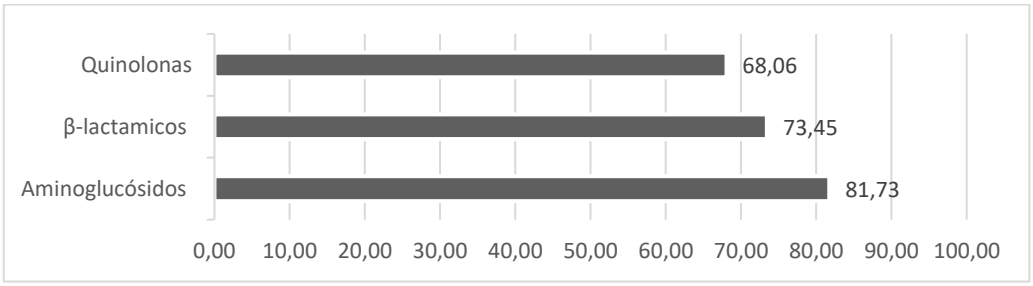
3.2.3 Sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* por familia de antibióticos.

La sensibilidad es el grado de vulnerabilidad de un organismo expuesto a cierto fármaco, está ligado a su contraparte la resistencia antimicrobiana, siendo cualidades distintas pero complementarias.

La Figura 3-8 muestra la tendencia de la sensibilidad de *P. aeruginosa* dentro del periodo 2014-2019, en cinco hospitales de la red de salud pública del Ecuador. Esta ha mantenido por encima del 50% para los tres tipos de familias.

Figura 3-8

Porcentaje promedio de sensibilidad a nivel nacional según la familia de antibióticos.



Fuente: adaptado de (Anexo 1).

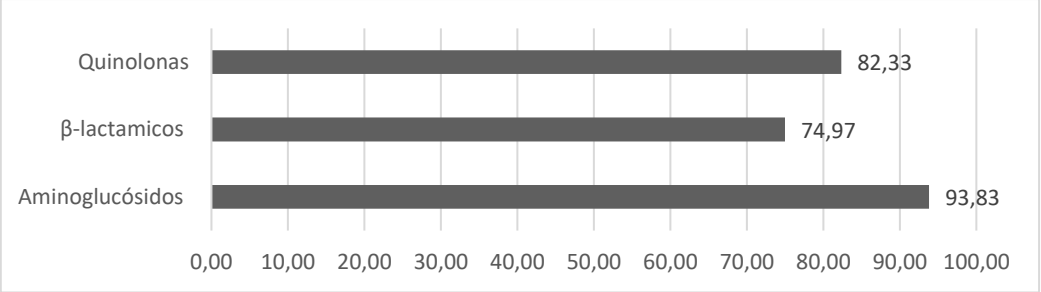
Además, se puede evidenciar una alta tasa de sensibilidad a aminoglucósidos, los cuales son administrados frente a casos graves de infecciones en estructuras internas y externas. Se especula que la causa probable para presentar 81,73% es la poca frecuencia de tratamiento con este medicamento debido al concepto en el cual se lo debe administrar.

3.2.4 Sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa en Quito*

A partir de los registros obtenidos se evidencia que el porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* mantiene un alto índice de sensibilidad, superior al 70% en los tres grupos de fármacos estudiados, tal y como se muestra en la Figura 3-9.

Figura 3-9

Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de P. aeruginosa en Quito por cada familia de fármacos analizada.



Fuente: adaptado de (Anexo 1).

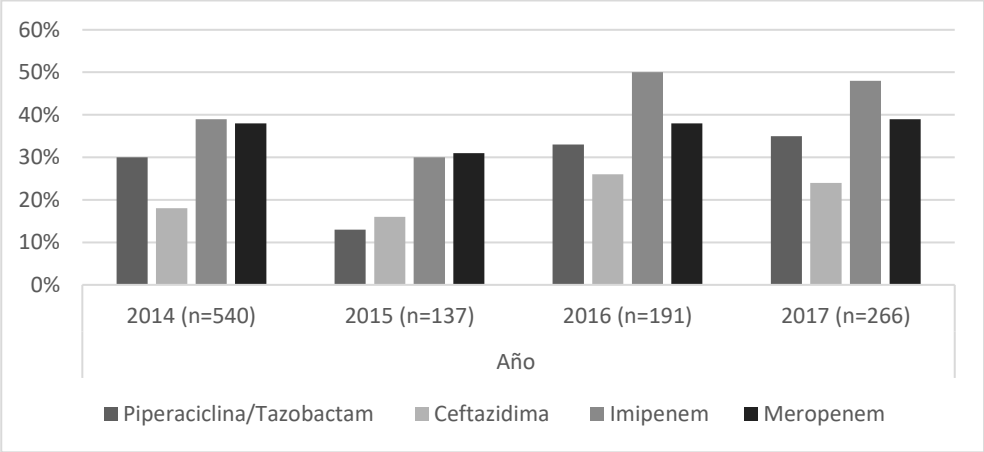
Se asume que la alta tasa de sensibilidad de la Figura 3-9 y la baja tasa de resistencia de la Figura 3-6 en la ciudad de Quito, muy probablemente está asociada a una correcta prescripción y manejo de antibióticos. Además, de no haber estado expuestos directamente a sucesos naturales en contraste con las ciudades de la región Costa como Portoviejo.

3.2.5 Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en la Unidad de Cuidados Intensivos bajo el sistema RAM

El Sistema de Vigilancia RAM "Anti Microbial Resistence" es el programa usado por el MSP del Ecuador para valorar los índices de resistencia de todos los patógenos hospitalarios registrados en los cuarenta y cuatro laboratorios (públicos y privados) de cada centro de atención médica asociado. Además, de manera experimental el MSP determinó tratamientos focalizados para las enfermedades bacterianas causadas por el agente *P. aeruginosa.* Estas infecciones fueron tratadas con β-lactámicos. A pesar de eso, se puede observar una tendencia de crecimiento de resistencia antimicrobiana desde el año 2014 hasta el 2017, en los medicamentos como Ceftazidima, Piperacilina-Tazobactam, provenientes de aislados en las Unidades de Cuidados Intensivos, tal y como se puede observar en la Figura 3-10.

Figura 3-10

Resistencia anual nacional de P. aeruginosa sobre β-lactámicos a nivel de UCI.



Fuente: adaptado de (Ministerio de Salud Pública, 2019a).

El aumento denotado específicamente en el año 2016 se pudiera asociar con el incremento de pacientes que presentaron complicaciones graves, debido al terremoto suscitado en el mismo año, particularmente en la provincia de Manabí y en las zonas afectadas por el sismo, lo cual originó la saturación y colapso en los centros de atención medica de la región Costa. En torno a esta emergencia los pacientes de UCI de los hospitales de Portoviejo y Esmeraldas fueron derivados a distintos centros de salud del Ecuador.

3.3 Estrategias de control para la resistencia antimicrobiana aplicables a *P. aeruginosa.*

3.3.1 Principales estrategias de control a nivel hospitalario

En la actualidad, se han determinado diversas maneras de frenar la resistencia antimicrobiana frente a los antibióticos. Siguiendo el modelo propuesto por la OMS en conjunto con la OPS, el Ministerio de Salud Pública (2019b) y Nair et al. (2021), coinciden en la implementación de los siguientes modelos estratégicos:

- Concientización en el uso adecuado de los antibióticos.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes en patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- Estrictas medidas de prevención y control infecciones intrahospitalarias.
- Rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud.

3.3.2 Uso de péptidos antimicrobianos

Además de las medidas de control, los péptidos antimicrobianos (AMP´s), han surgido como alternativa de tratamiento ante la problemática mundial de la resistencia antimicrobiana.

Tal y como manifiestan González García et al. (2017), estas biomoléculas peptídicas son generadas a partir de aminoácidos, cuya función es proveer al patógeno infeccioso de subproductos químicos que generan lisis "ruptura" en la membrana lipídica del mismo. Los péptidos son innatos en todos los organismos vivos y su función es antibacterial, pero tienen también un amplio espectro defensivo contra virus y hongos. Estos actúan según el tipo infección. Además, cumplen funciones como la conducción de células inmunológicas al lugar de infección, así como participar en la inhibición de proteínas y el proceso de cicatrización. Según Olascoaga Del Ángel et al. (2018), el análisis y estudio de péptidos es relativamente reciente, estos se han implementado de manera tópica en el tratamiento de enfermedades como la diabetes para la cicatrización de heridas, así como para contrarrestar infecciones causadas por el Virus de Inmuno Deficiencia VIH, proveedor del Sida. Por el momento actúan a través de inyecciones, mientras continúan las distintas investigaciones para crear nuevos tratamientos.

Recientemente la Universidad de Minnesota en cooperación con la Universidad de Louisville sintetizaron un antimicrobiano denominado GL13K. En base a esto Hirt & Gorr (2013), implementaron este péptido antimicrobiano en biopelículas correspondientes a cepas de *P. aeruginosa* con tres dosificaciones diferentes 100, 64 y 32 g/ml de GLK13, durante cuatro horas. Los resultados de la investigación demostraron que las cepas se redujeron en un: 99,9%, 90% y 10% respectivamente. Lo cual representa un nuevo posible tratamiento para patógenos resistentes de tipo bacilos gramnegativos aeróbicos.

4. CONCLUSIONES

Se determinó que *P. aeruginosa* es un patógeno que muestra resistencia antimicrobiana frente a las tres familias de antibióticos consideradas en este estudio, (β-lactámicos y quinolonas, y aminoglucósidos). Es preciso considerar que, tanto los β-lactámicos como las quinolonas, son familias de antibióticos consideradas de primera línea, mientras que los aminoglucósidos son antibióticos prescritos para infecciones graves.

Pseudomonas aeruginosa es un agente infeccioso oportunista que ha desarrollado fundamentalmente dos procesos de resistencia antimicrobiana. Las bombas de eflujo son un mecanismo natural, mientras que las mutaciones en los genes VIMP e IMP son un mecanismo de resistencia adquirida, asociadas a la transmisión plasmídica. A esta situación debe sumársele la continua exposición de este patógeno a los antibióticos, especialmente de primera línea, como resultado de una incorrecta prescripción, automedicación o esquemas de tratamiento incompletos.

A nivel del Ecuador, la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* ha aumentado un 20,09% en el periodo comprendido entre el año 2014-2021, de acuerdo con el sistema de vigilancia RAM, implementado en los principales hospitales de la red de salud pública. Los índices más altos de resistencia antimicrobiana se registraron en los años 2016-2017, particularmente en la provincia de Manabí, posterior al terremoto de abril de 2016. El segundo repunte de resistencia antimicrobiana se registró en 2021, coincidiendo con el levantamiento de las medidas de restricción y la reactivación económica, posteriores a la pandemia del SARS-COV-2.

REFERENCIAS

Abarca, L. (2020). *Manejo y resistencia antibiótica de infecciones por Pseudomonas aeruginosa durante el periodo septiembre 2016 –diciembre 2019 en el hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo; Guayaquil, Ecuador*.

Arés Álvarez, F., Martínez De La Ossa Sáenz-López, R., Alfayate Miguélez, S., & Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. (2017). *Quinolonas en Pediatría*. www.pap.es

Armendáriz, I., Grijalva, M., Vallejo, M. J., & Jiménez, P. (2017). Analysis of Efflux Pump Genes in β-lactam Resistant Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Tertiary Level Hospital in Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*, *38*(1), 45–54. https://doi.org/10.26807/remcb.v38i1.20

Baranda, F. (2017). *Epidemiología de la infección pulmonar por Pseudomonas aeruginosa en la Fibrosis Quística*.

Barbecho, D. (2021). Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona spp.*, en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *Revista Vive*, *4*(12), 484–499. https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.108

Betancourt, E. (2015). *Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa aisladas en pacientes del hospital isidro ayora de la ciudad de Loja, julio-septiembre de 2014*.

Bravo, L. (2018). *Resistencia antibiótica en Pseudomonas aeruginosa situación epidemiológica en España y alternativas de tratamiento.*

Bush, L. (2016, mayo). *Infecciones por Pseudomonas*. Infecciones por Pseudomonas - Manual MSD. https://www.msdmanuals.com/es-ec/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-gramnegativas/infecciones-por-pseudomonas

Centers for Disease Control and Prevention, & Departament of Health and Human Services. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States*. https://doi.org/10.15620/cdc:82532

Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution*, *88*(1), 26–40. https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2020). *M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* (30th ed.).

Garay, H. (2012). *Síntesis de péptidos modificados químicamente con posibles aplicaciones farmacéuticas*.

Gaus, D., & Larco, D. (2021). La epidemiologia microbiológica de una unidad rural de cuidados intensivos en Ecuador. *Práctica Familiar Rural*, *6*(1). https://doi.org/10.23936/pfr.v6i1.191

Gómez, J., García-Vázquez, E., & Hernández-Torres, A. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*, *28*(1), 1–9.

González García, M., San, J., Galán, J., Fidel, I. I., Morales, E., Iii, V., & Otero González, A. J. (2017). Péptidos antimicrobianos: potencialidades terapéuticas Antimicrobial peptides: their therapeutic potential. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, *69*(2), 1–13. http://scielo.sld.cu

Grünbaum, F. (2011). *Resistencia a aminoglucósidos en enterobacteriaceae*.

Hernández, C., Blanco, V. M., Motoa, G., Correa, A., Maya, J. J., de la Cadena, E., Perengüez, M., Rojas, L., Hernández, A., Vallejo, M., Villegas, M. V., Martínez, E., Pallares, C., Rosso, F., Vélez, J. D., Castañeda, C., Muñoz, M., Vanegas, B., Matta, L., … Torres, A. M. (2014). Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomedica*, *34*(SUPPL.1), 91–100. https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667

Hirt, H., & Gorr, S. (2013). Antimicrobial peptide GL13K is effective in reducing biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *57*(10), 4903–4910. https://doi.org/10.1128/AAC.00311-13

Icaza, A. (2018). *Perfil de resistencia bacteriana en el Hospital de los Valles en el periodo 2017-2018*.

IDEXX Laboratories. (2022). *Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI)*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (2002). *Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión*.

Khan, A., Miller, W. R., & Arias, C. A. (2018). Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *16*(4), 269–287. https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1456919

López, C. A., Travers, T., Pos, K. M., Zgurskaya, H. I., & Gnanakaran, S. (2017a). Dynamics of Intact MexAB-OprM Efflux Pump: Focusing on the MexA-OprM Interface. *Scientific Reports*, *7*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-017-16497-w

López, C. A., Travers, T., Pos, K. M., Zgurskaya, H. I., & Gnanakaran, S. (2017b). Dynamics of Intact MexAB-OprM Efflux Pump: Focusing on the MexA-OprM Interface. *Scientific Reports*, *7*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-017-16497-w

Martínez-Martínez, L., & Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, *28*(SUPPL. 4), 4–9. https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70035-5

Ministerio de Salud Pública. (2019a). *Gaceta RAM 2018. REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018*.

Ministerio de Salud Pública. (2019b). *Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana 2019*.

Morrison, L., & Zembower, T. R. (2020). Antimicrobial Resistance. En *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* (Vol. 30, Número 4, pp. 619–635). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004

Nair, M., Zeegers, M. P., Varghese, G. M., & Burza, S. (2021). India's National Action Plan on Antimicrobial Resistance: a critical perspective. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *27*, 236–238. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.007

Obando, P., Suárez, M. del C., & Esparza, J. (2020, octubre 20). *Guía ABE - descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos antibióticos*. Guía ABE - descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos antibióticos. https://www.guia-abe.es/generalidades-descripcion-general-de-los-principales-grupos-de-farmacos-antimicrobianos-antibioticos-

Olascoaga-Del Angel, K. S., Sánchez-Evangelista, G., Carmona-Navarrete, I., Galicia-Sánchez, M. del C., Gómez-Luna, A., Islas-Arrollo, S. J., & Castañeda-Sánchez, J. I. (2018). Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento

de enfermedades infecciosas. *Gaceta Medica de Mexico*, *154*(6), 681–688. https://doi.org/10.24875/GMM.18003445

Organización Mundial de la Salud, & Organización Panamericana de la Salud. (2019). Resistencia a los antimicrobianos . En *Report to the Secretary-General of the United Nations.* . https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos

Pachay, J., & Pachay, V. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* y su evolución de resistencia a los antibióticos en un hospital de segundo nivel en Portoviejo, Ecuador. *QhaliKay.*

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. En *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Pasteran, F., Monsalvo, M., Frenkel, J., & Lazovski, J. (2015). *Resistencia a los antimicrobianos causas, consecuencias y perspectivas en Argentina*.

Tusa, D. (2019). *Indicadores de resistencia antimicrobiana en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en un hospital al norte de Quito 2018*.

Vargas, C. M. (2016). Citar como: Maguiña Vargas C. Infecciones nosocomiales. *Acta Med Perú*, *33*(3), 175–182. www.amp.cmp.org.pe

Vazquez, M. (2020, junio). *Pruebas de sensibilidad o antibiogramas.* Manual MSD versión para profesionales. https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/diagn%C3%B3stico-de-laboratorio-de-las-enfermedades-infecciosas/pruebas-de-sensibilidad-o-antibiogramas

Wang, Y., Wang, J., Wang, R., & Cai, Y. (2020). Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. En *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (Vol. 22, pp. 18–27). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009

ANEXOS

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Antecedentes

Gracias a la errónea automedicación y dosificación de antimicrobianos a partir del descubrimiento de la penicilina y la producción en masa de antibióticos, se ha generado la llamada “resistencia antimicrobiana". Dicha resistencia se ha desarrollado por mecanismos de defensa de distintos microorganismos, de las cuales destacan las bacterias. Estos mecanismos, generalmente están asociados a sistemas de defensa nativos de las bacterias como bombas de eflujo, o mutaciones a nivel del cromosoma bacteriano, aunque también puede deberse a material genético extra cromosómico (plásmidos, que pueden ser transferidos entre bacterias mediante mecanismos de conjugación) provocando el desarrollo de enfermedades infecciosas más fuertes y resistentes a un tratamiento. Debido a esto la OMS, celebrando su la 68º Asamblea en mayo 2015 determinó elaborar e implementar a nivel mundial el Plan de Acción para la “RAM” Resistencia a los Antimicrobianos.

Bravo (2018), señala que la resistencia a carbapenemas desarrollada por *P. aeruginosa* ha aumentado en los periodos 2013-2016, colocándose dentro de la categoría de prioridad crítica del grupo ESKAPE que engloba los principales organismos productores de infecciones nosocomiales. Mientras que Vargas (2016), manifiesta que son consideradas infecciones nosocomiales, todo tipo de proceso infeccioso adquirido por el personal o pacientes post ingreso en un hospital. Este contagio está asociado a contagios por heridas quirúrgicas, vías urinarias y vías respiratorias.

En el Ecuador el primer caso de resistencia antimicrobiana se dio en el 2010 por parte del patógeno *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. Además, el país ya cuenta con un programa denominado; Plan Nacional para la Prevención y control de la RAM estructurado desde 2019-2023. Betancourt (2015), señaló que el bacilo *P. aeruginosa* tiende a desarrollar fenotipos de multi resistencia, que junto con su capacidad de formar biopelículas aumentan su tolerancia a antibióticos. Se analizó este bacilo en 100 pacientes, demostrando que la resistencia varia desde 46,6% y 86,6% en los 12 antibióticos usados, siendo Imipenem comercialmente conocido como "Akim o Mesporin" y Meropenem como "Ticaterol" los más susceptibles.

5.2 Resistencia antimicrobiana

Se define como la capacidad de un microorganismo "Bacterias" para mitigar y/o resistir el efecto del antimicrobiano ya sea un antibiótico, antiviral, antiparasitario incluso antifúngico. Esta tolerancia puede ser natural o adquirida, mientras que la resistencia natural es propia de cada microorganismo, la adquirida se desarrolla como mecanismos de defensa ante la exposición a los antimicrobianos a través de procesos bioquímicos (Khan et al., 2018).

Las bacterias tienen diferentes propiedades y habilidades que les permiten ajustarse y sobrevivir a nuevos entornos. Morrison & Zembower (2020) manifiestan que específicamente, las bacterias patógenas poseen la facultad de mutar, siendo más efectivas al momento de afrontar o tolerar todo tipo de antibiótico. Este tipo de microorganismos poseen la capacidad de transmitir, no únicamente a su descendencia, sino además a otras bacterias de su misma o distinta especie. Este aspecto representa un problema al tratar las diversas patologías que provocan.

5.2.1 Mecanismos de resistencia antimicrobiana

Las bacterias son resistentes a los antibióticos gracias a la expresión de diferentes mecanismos de resistencia, según sea el conjunto del antibiótico y la especie bacteriana, estos mecanismos se pueden agrupar en cuatro grupos:

La modificación química o hidrolisis del antibiótico según Wang et al. (2020), es propio de las bacterias, estas pueden expresar enzimas capaces de modificar la estructura de los antimicrobianos, provocando que esta pierda sus propiedades. Como es el caso de las enzimas β-lactamasas para los medicamentos β-lactámicos.

Según Christaki et al. (2020), la modificación del sitio blanco de la bacteria consiste en alterar la estructura objetivo del antibiótico. Este mecanismo es propio de las bacterias Gram positivas y puede estar ligado a mutaciones.

Con la modificación de la permeabilidad de la membrana las bacterias son capaces de modificar las proteínas (porinas) de la bicapa lipídica. Lo cual permite regular la entrada o salida de ciertos elementos como los antimicrobianos (Khan et al., 2018).

Finalmente, la expulsión del antibiótico debido a las bombas de eflujo consiste en tomar el antibiótico del espacio periplásmico expulsándolo al exterior, evitando la actuación de este. Es un mecanismo característico de microorganismos Gram negativos principalmente encontrados en *Pseudomonas aeruginosa* (Christaki et al., 2020).

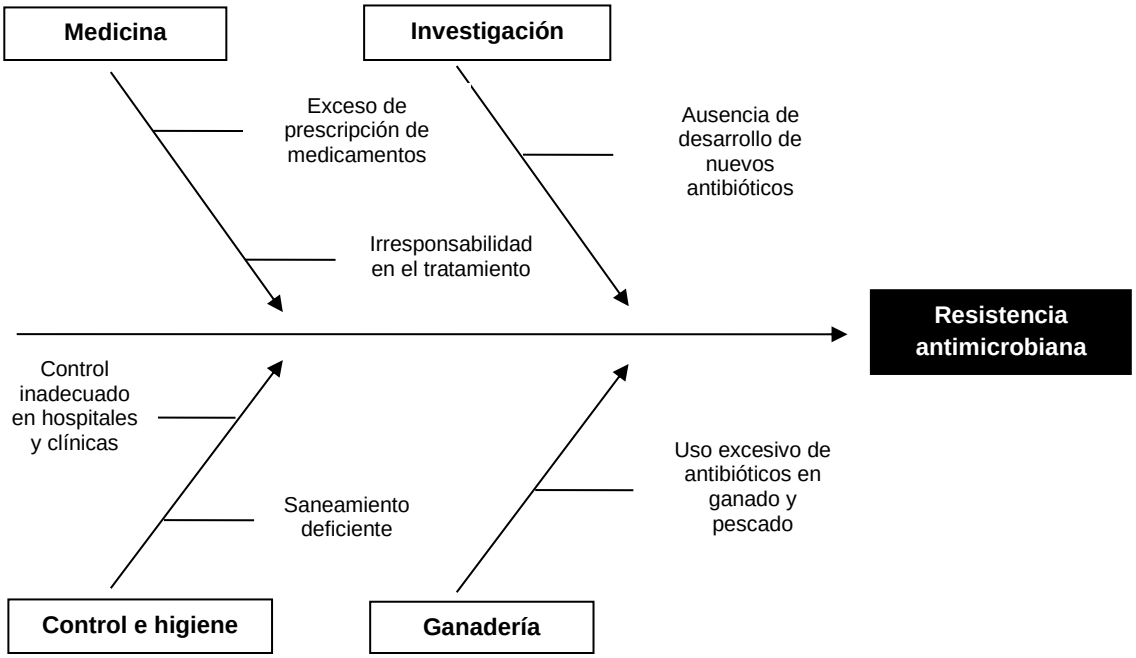
Martínez-Martínez & Calvo (2010), mencionan que los antimicrobianos tienen la capacidad de seleccionar individuos o poblaciones bacterianas que de forma natural o adquirida presentan resistencia a éstos. Los procesos genéticos que otorgan resistencia son: la aparición de mutaciones o la adquisición de nuevos genes por transferencia horizontal.

5.2.2 Efectos de la resistencia antimicrobiana

Según Pasteran et al. (2015), las acciones antropogénicas como el uso excesivo y/o inadecuado de los antimicrobianos en salud humana, sanidad animal y producción agroalimentaria han acelerado notablemente el proceso de resistencia bacteriana. En el ámbito de salud humana, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en los hospitales o su administración en infecciones ambulatorias que en realidad no los requieren, sumado a la automedicación, al incumplimiento de la posología, la inadecuada composición de las presentaciones que se fabrican, la falta de aplicación de las restricciones de venta bajo receta archivada en farmacias, y las limitaciones para el diagnóstico oportuno de las infecciones por gérmenes resistentes, son las principales causas del problema. La resistencia tiene efectos colaterales principalmente en el aspecto sanitario: impone a los investigadores a contar y desarrollar herramientas fiables para reconocer y examinar el problema, a usar antimicrobianos de más grande espectro, auxilia al crecimiento de la morbimortalidad de causa infecciosa y de los costes de la atención sanitaria, y pide a corto o medio plazo el desarrollo de nuevos antimicrobianos que apoyen a mantener el control de este grave problema. A continuación, en la Figura 5-1 se demuestra las causas y efectos de la resistencia antimicrobiana.

Figura 5-1

Causas y efectos de la resistencia antimicrobiana



Las bacterias presentan de forma natural sus propios mecanismos de resistencia sobre los antimicrobianos. Según, Martínez-Martínez & Calvo (2010), si el microorganismo consigue sobrevivir a las concentraciones de antimicrobianos que se alcanzan in vivo, la resistencia adquiere importancia clínica.

5.3 Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria gram negativa presente en todas las superficies. Es un patógeno infeccioso causante de distintos síntomas como otitis, infecciones pulmonares e infecciones del torrente sanguíneo (Bush, 2016).

5.3.1 Importancia clínica

P. aeruginosa es caracterizado como un patógeno oportunista de gran importancia, debido a su alta relación con IAAS (Infecciones Asociadas a la Atención en Salud).

Este organismo se encuentra comúnmente en instalaciones y equipos hospitalarios e incluso está relacionada con procesos endoscópicos, además se anida en instalaciones que no son de uso médico como vegetación piscinas entre otros. Se conoce que este patógeno tiene mecanismos de resistencia intrínsecas y adquiridas, lo cual provoca una dificultad al momento de establecer un esquema terapéutico con relación a la alta diversidad a nivel de aislados de *P. aeruginosa* (MSP, 2019).

De hecho, *P. aeruginosa* es uno de los causantes más frecuentes de enfermedades nosocomiales, afectando especialmente a individuos inmunocomprometidos y a pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El aumento de la prevalencia de enfermedades asociadas al ámbito hospitalario e intrahospitalario causadas por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes dificulta la elección de una terapia adecuada, por lo que se produce un aumento de la morbilidad y la mortalidad; un ejemplo de ello es el caso de las infecciones respiratorias crónicas producidas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Además, este caso se ve agravado por la capacidad de este microorganismo de formar biofilms (comunidades de microorganismos incluidos en una matriz extracelular que crecen adheridos a una superficie, siendo así menos susceptibles al tratamiento con antimicrobianos), lo que dificulta aún más la erradicación de estas bacterias (Bravo, 2018).

5.3.2 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Según Vazquez (2020), existen dos tipos de evaluación para valorar la susceptibilidad antimicrobiana, en base a la susceptibilidad fenotípica y genotípica de un microorganismo. Los métodos de susceptibilidad fenotípica derivan en dos modelos para efectuar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Según el Instituto Nacional de Salud de Perú (2002), los métodos cualitativos (método de difusión por disco) determinan resultados en base al diámetro de la inhibición que rodea el disco con antibióticos, otorgando resultados como: la Susceptibilidad (S), la Resistencia (R) y valores Intermedios (I),

De igual manera IDEXX Laboratories (2022), mencionan que los métodos Semicuantitativos determinan la Concentración Mínima Inhibitoria de un Antibiótico (CIM), capaz de impedir el desarrollo in vitro de un microorganismo. El proceso consiste en agregar una tira impregnada de antibiótico sobre un agar. Al igual que el método cualitativo, este método determina el resultado con un valor numérico el cual puede determinar cuatro tipos de resultados: Sensible (S), Intermedio (I), Resistente (R), o no Susceptible

Finalmente, los métodos de susceptibilidad genotípica están basados en ácidos nucleicos. Son técnicas específicas que determinan los genes o mutaciones de los microorganismos que otorgan resistencia, a partir de los ácidos nucleicos del mismo. Vazquez (2020) ratifica que, la presencia de genes que registran resistencia in vitro no

implica el desarrollo del microorganismo in vivo, debido a que están presentes diversos factores, como la susceptibilidad del hospedero, el desarrollo in vivo de la bacteria, la genética bacteriana y la exposición a medicamentos específicos. Por lo cual, los métodos de evaluación de susceptibilidad fenotípica siguen siendo más efectivos dentro del concepto de susceptibilidad.

5.3.3 Antibiogramas para *Pseudomonas aeruginosa*

Según el manual 2002 provisto por el Instituto Nacional de Salud de Perú (2002), establece usar como medio de cultivo el Agar Mueller Hinton, a una temperatura de incubación de 35ºC, con una lectura promedio de 16 a 18 horas.

Los discos de sensibilidad antibiótica para *P. aeruginosa* están dados con antimicrobianos como: ceftazidima, imipenem o meropenem, gentamicina, amikacina y ciprofloxacino., aztreonam, cefoperazonas/sulbactam, cefepime, además se usa norfloxacina y ofloxacina para infecciones netamente de vías urinarias. En la Tabla 5-1 se muestran los valores referencia para el antibiograma de *P. aeruginosa*.

Tabla 5-1

Valores referencia para el antibiograma de Pseudomonas aeruginosa.

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIÁMETRO EN MM		
		Resistente (R)	Intermedio (I)	Sensible (S)
CEFALOSPORINAS				
Ceftazidima	30 µg	14	15-17	18
Cefepime	30 µg	14	15-17	18
LACTÁMICOS INHIBIDOR DE BETALACTAMASAS				
Cefoperazonas/sulbactam	75 µg	15	16-20	21
CARBAPENEMASAS				
Imipenem	10 µg	13	14-15	16
Meropenem	10 µg	13	14-15	16
MONOBACTAMS				
Aztreonam	30 µg	15	16-21	22
AMINOGLUCÓSIDOS				
Gentamicina	10 µg	12	13-14	15
Amikacina	30 µg	14	15-16	17
QUINOLONAS				
Ciprofloxacina	5 µg	15	16-20	21
Norfloxacina	10 µg	12	13-16	17
Ofloxacina	5 µg	12	13-15	16

Nota: adaptado de (Instituto Nacional de Salud de Perú, 2002)

Dentro de la lectura de antibiogramas para *P. aeruginosa* se debe tener en cuenta ciertas lecturas que independientemente de cada caso debe ser notificada, a continuación, se especifica en que discos se debe tomar estas medidas según el INS de Perú (2002).

En el Disco de Ceftazidima, si la cepa tiene susceptibilidad intermedia (I) o resistente (R) a Ceftazidima debe informarse también como intermedia (I) o resistente (R) al Aztreonam aun cuando el resultado del disco indique sensibilidad (resistencia cruzada). Con el disco de Aztreonam, si se presenta una resistencia aislada del Aztreonam en relación con una sensibilidad conservada para los otros betalactámicos (cefalosporinas y carbapenems) es posible y debe informarse como tal.

En los discos de Carbapenemas, si existe una resistencia disociada entre Meropenem e Imipenem (sensible a uno y resistente al otro) se debe repetir la prueba. Si la resistencia disociada se confirma, la cepa deberá ser enviada al INS. Además, una resistencia aislada a Imipenem y/o Meropenem en relación con una sensibilidad conservada para otros betalactámicos (cefalosporinas, monobactams y combinaciones cefalosporina / inhibidor de betalactamasas) es posible y debe informarse a los organismos correspondientes.

5.3.4 Principales fármacos usados para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

La bacteria *P. aeruginosa* tiene la cualidad de infectar diversos tipos de estructuras, ya sean internas o externas. Razón por lo cual el tratamiento varia entorno a la ubicación de la infección y a la gravedad del caso, por ejemplo: para la familia de β-lactámicos, Gómez et al. (2015) estipula, la administración de un único antibiótico. Son aplicables en infecciones graves de estructuras internas o externas como: otitis, neumonía, infección de válvulas cardiacas, sanguíneas o abdominales, además de enfermedades en el tracto respiratorio, del sistema nervioso-vertebral.

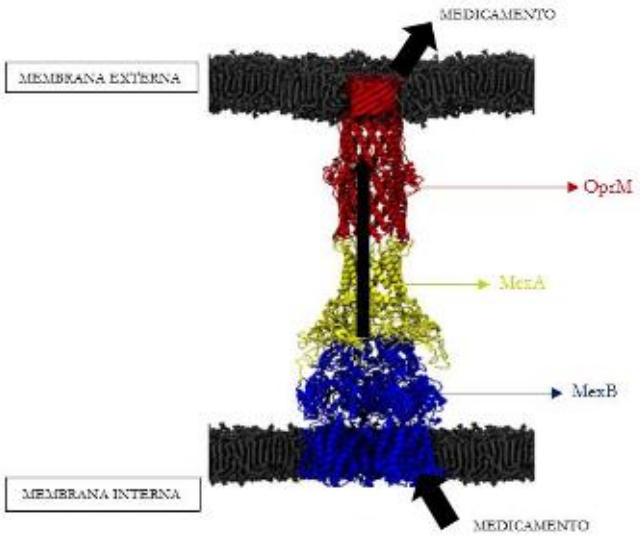
Las Quinolonas de 2da Generación según Arés Álvarez et al. (2017), son administradas en infecciones de vías respiratorias, oído, gastrointestinal, intraabdominal, tejidos blandos tracto urinario masculino o femenino. Grünbaum (2011) menciona que los Aminoglucósidos, pueden ser administrada bajo dos fundamentos, los tratamientos de amplio espectro con medicamentos como Amikacina y tratamientos focalizados (Gentamicina) en infecciones graves como: meningitis, afectaciones en columna, sangre, estomago, pulmones y piel.

5.3.5 Mecanismos específicos de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*.

Según Khan et al. (2018), *P. aeruginosa* ha desarrollado estructuras de naturaleza proteica conocidas como bombas de eflujo. Estas tienen la capacidad de expulsar del citoplasma compuestos tóxicos como: antibióticos, solventes orgánicos e incluso detergentes. Siendo un mecanismo que funciona a partir de la obtención de energía de el contra transporte iónico o la hidrolisis de ATP. Armendáriz et al. (2017) ratifica que, *P. aeruginosa* posee cuatro tipos de bombas de eflujo "MexAB-OprM", "MexXY-OprN", "MexCD-OprJ" y "MexEF-OprN". Lo que ha otorgado caracterización de tipo MDR "Multi Drug Resisance".

Figura 5-2

Mecanismo de actuación de una Bomba de Eflujo



Fuente: adaptado de (López et al., 2017a).

De igual manera López et al. (2017a) menciona que, la bomba MexAB-OprM está dada por tres tipos de proteínas las cuales otorgan su nombre y son: la bomba "MexB", la Lipoproteína enlazadora "MexA" y el Portal de salida "OprM". De esta manera se otorga resistencia a varios fármacos como; quinolonas, betalactámicos y tetraciclinas.

La bomba de eflujo "MexXY-OprN" es una condición menos frecuente que la anterior, se caracteriza por estar acoplada a otros mecanismos. El proceso consiste en gestionar la sobreproducción de la proteína "β-lactamasa AmpC", la disminución de la expresión de la porina "OprD" y la activación de "MexAB-OprM". De esta manera se otorga la resistencia a múltiples fármacos como; imipenem, meropenem, quinolonas,

aztreonam y cefalosporinas (Armendáriz et al., 2017; López et al., 2017b). Finalmente, las bombas de eflujo "MexCD-OprJ" y "MexEF-OprN" principalmente se caracterizan por expulsar compuestos complejos como el bromuro de etidio, acriflavina, triclosán, SDS, solventes orgánicos y otros. Además, gestionan la expulsión de fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, y algunos β-lactámicos (Armendáriz et al., 2017).

5.4 Mecanismos de control y prevención

5.4.1 Sistema de Vigilancia RAM

La red del Sistema de Vigilancia RAM en el Ecuador, está conformada por los 44 laboratorios de cada centro de atención medica aprobado por el Ministerio de Salud Pública, el Centro Nacional de Referencia de Resistencia a los Antimicrobianos "CNR-RAM" y el Instituto Nacional de Investigación en Salud Publica "INSPI". De los cuales 29 institutos pertenecen al MSP, cinco a los IESS, uno al ISFA, uno al ISPOL y ocho a la red complementaria de hospitales privados. En la Tabla 5-2, se desglosan todos los Hospitales que están anexados al sistema de Vigilancia RAM dentro del país.

Tabla 5-2

Hospitales Centinelas con vigilancia RAM implementada

NRO.	ZONA	PROVINCIA	HOSPITALES CON VIGILANCIA RAM
1	1	Imbabura	Hosp. San Vicente Paúl
2		Esmeraldas	Hosp. Delfina Torres
3	2	Napo	Hosp. de Baeza
4			Hosp. Velasco Ibarra
5		Orellana	Hosp. Francisco de Orellana
6	3	Tungurahua	Hosp. Docente de Ambato
7			Hosp. IESS de Ambato
8		Chimborazo	Hosp. Docente de Riobamba
9		Pastaza	Hosp. General Puyo
10		Cotopaxi	Hosp. General de Latacunga
11	4	Sto. Domingo	Hosp. Gustavo Dominguez
12		Manabí	Hosp. Dr. Verdi Cevallos
13			Hosp. Napoleón Dávila Córdova
14	5	Santa Elena	Hosp. Librorio Panchana
15	6	Azuay	Hosp. SOLCA Cuenca
16		Morona Santiago	Hosp. Vicente Corral Moscoso
17			Hosp. Santa Inés
18			Hosp. General Macas
19		Cañar	Hosp. Homero Castamier
20	7	Loja	Hosp. Isidro Ayora
21		El Oro	Hosp. Teofilo Dávila
22	8	Guayas	Hosp. Abel Gilbert Pontón
23			Hosp. Icaza Bustamante
24			Hosp. Luis Vernaza
25			Hosp. Roberto Gilbert
26			Hosp. Rodríguez Maridueña
27			Hosp. Universitario
28			Hosp. del IESS Teodoro Maldonado Carbo
29			Hosp. del IESS de los Ceibos
30	9	Pichincha	Hosp. De los Valles
31			Hosp. Baca Ortiz
32			Hosp. Del IESS Carlos Andrade Marín
33			Hosp. Eugenio Espejo
34			Hosp. Enrique Garcés
35			Hosp. De las Fuerzas Armadas
36			Hosp. Pablo Arturo Suárez
37			Hosp. de la Policía
38			Hosp. del IESS San Francisco
39			Hosp. Gineco Obstétrico Isidro Ayora
40			Hosp. Metropolitano
41			Hosp. SOLCA Quito
42			Hosp. Vozandes
43			Hosp. Gineco Obstétrico Nueva aurora
44			Hosp. Docente de Calderón

Nota: adaptado de (Ministerio de Salud, 2019).

Dentro del plan RAM realizado por el MSP (2018), se han agregado un total de 152.056 aislados en el periodo comprendido desde el 2014 hasta el 2017. En la Tabla 5-

3 se encuentran registrados los microorganismos más frecuentes en torno a su resistencia sobre antimicrobianos, entre ellos *P. aeruginosa.*

Tabla 5-3

Frecuencia anual de microorganismos añadidos al sistema Whonet pertenecientes al programa RAM en Ecuador

Microorganismo	Número de aislados							
	2014	%	2015	%	2016	%	2017	%
Escherichia coli	13620	**58**	21457	**64**	25020	**63**	33554	**61**
Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae	4752	**20**	6001	**18**	6922	**17**	11791	**21**
Staphylococcus aureus	2940	**12**	3820	**11**	4585	**12**	5518	**10**
Pseudomonas aeruginosa	2289	**10**	2433	**7**	3111	**8**	4243	**8**
Número total	**23601**		**33711**		**39638**		**55106**	

Nota: adaptado de (Ministerio de Salud Pública, 2019a).

5.4.2 Desarrollo de nuevas estrategias de control

En la actualidad y siguiendo las recomendaciones de la OPS y la OMS han surgido varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos:

Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y la población. Además de el correcto empleo de antibióticos en la medicina veterinaria para la producción de alimento animal (Nair et al., 2021).

Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia (Ministerio de Salud Pública, 2019b; Nair et al., 2021).

Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes (Ministerio de Salud Pública, 2019b).

La Organización Mundial de la Salud & la Organización Panamericana de la Salud (2019), ratifican el empleo de campañas de vacunación. En este sentido, en la actualidad se buscan nuevas opciones contra gérmenes de alta virulencia y multi resistencia, productor de procesos infecciosos graves en los seres humanos. Además, el organismo ratifica el cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria y rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud

para reducir la resistencia, se considera un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia.

5.4.3 Nuevas terapias; Péptidos antimicrobianos AMP´s

Aunque existen métodos de control de Resistencia Bacteriana, se tiene presente que ya es una realidad, actualmente se están generando varias técnicas nuevas para anular dicha resistencia; una de ellas son los AMPs "Péptidos Anti Microbianos" que hasta ahora se han demostrado ser los Fármacos más estables. El desarrollo de metodologías de síntesis química de péptidos ha acelerado el descubrimiento de nuevos compuestos con posibilidades de convertirse en agentes terapéuticos o vacunas. Los péptidos se han aplicado en tratamientos para distintas patologías como la artritis, diabetes, enfermedades infecciosas, virales bacterianas e incluso el cáncer. Garay (2012) manifiesta que los péptidos sintéticos presentan ciertas características que los otorgan de cierta ventaja en comparación de otros productos terapéuticos, teniendo mejor capacidad de penetrar tumores, órganos o proteínas recombinantes y anticuerpos debido a su menor tamaño, generalmente este producto tiene un costo de producción menor, son poco inmunogénicos además su uso es igual al de un medicamento convencional.

La mayoría de los patógenos bacterianos tienen mecanismos de resistencia a los fármacos actuales, lo que les permite sobrevivir e incluso diseminarse en sus hospederos. Olascoaga-Del Angel et al. (2018), acierta en la utilización de los AMPs "Péptidos Anti Microbianos" mencionando que podría ser una buena alternativa, sobre todo los que provienen de origen sintético y que ya se encuentran en fases clínicas de estudio o los que son aislados directamente de organismos. En la Tabla 5-4, se encuentran todos los tipos de péptidos antimicrobianos, registrados actualmente.

Tabla 5-4

Péptidos antimicrobianos usados en el tratamiento de enfermedades infecciosas

Compuesto	Compañía	Estructura	Origen	Microorganismo inhibido	Fase de evaluación
BmKn2[48]	Universidad Thammasat	Péptido básico, alfa-helicoidal sin puente disulfuro	Alacrán	*Miseria gonorrhoeae*	Fase II
GL13K[49]	Universidad de Minnesota	Péptido antimicrobiano de 13 aminoácidos	Glándulas salivales de humano	Reducción de biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*	Clínica
Alysterin-1[50]	Bio-X	β-hélice	Sintético	*Escherichia coli*	Clínica
A3APO[51]	Universidad de Minnesota	Lipopéptido	Sintético	*Escherichia coli* *Salmonella* spp.	Preclínica
XMP. 629[52]	Xoma technology	Péptido de 9 aminoácidos	Sintético	*Propionibacterium acnes*	Fase I
CEME[53]	Universidad British Columbia	α-hélice	Sintético	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*	Clínica
CEMA[53]	Universidad British Columbia	CEME modificado con dos péptidos extra	Producido por plantas transgénicas	*Porphyromonas gingivalis* *Streptococcus mutans*	Clínica
MBI 594AN[13]	Microbiologix Biotech	Lipopéptido	Sintético	*Propionibacterium acnes*	Fase II
Neuprex[13]	Xoma technology	β-hélice	Sintético	*Neisseria meningitidis*	Fase III

Nota: obtenido de (Olascoaga-Del Angel et al., 2018).

A continuación, en la Tabla 5-5 y 5-6, se muestran los índices de sensibilidad y resistencia registrados en los Hospitales de la red de Salud Pública a nivel nacional.

Tabla 5-5

Índices de sensibilidad a nivel nacional

Año	Familia de antibiótico	Antibiótico	% Sensibilidad	Número de muestras	Hospital	Lugar	Autor
2014	Aminoglucósidos	Amikacina	60	105	Hospital Isidro Ayora	Loja	(Betancourt, 2015)
	β-lactámicos	Ceftazidima	60				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	33,33				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	46,66				
	β-lactámicos	Imipenem	80				
	β-lactámicos	Meropenem	86,66				
	β-lactámicos	Piperacilina	86,66				
2015	Aminoglucósidos	Amikacina	87,7	136	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	75				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	61,6				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	63				
	β-lactámicos	Imipenem	75,8				
	β-lactámicos	Meropenem	67,4				
	β-lactámicos	Piperacilina	62,8				
2016	Aminoglucósidos	Amikacina	85,2	97	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	84,7				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	67,5				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	77,9				
	β-lactámicos	Imipenem	70,1				
	β-lactámicos	Meropenem	73,8				

	β-lactámicos	Piperacilina	61,7				
2017	Aminoglucósidos	Amikacina	86,2	121	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	78,9				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	57,4				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	75,2				
	β-lactámicos	Imipenem	66,7				
	β-lactámicos	Meropenem	72,5				
	β-lactámicos	Piperacilina	69,4				
2017	Aminoglucósidos	Amikacina	94	15	Hospital de los Valles	Quito	(Icaza, 2018)
	β-lactámicos	Ceftazidima	82				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	73				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	85				
	β-lactámicos	Imipenem	79				
	β-lactámicos	Meropenem	82				
	β-lactámicos	Piperacilina	85				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	92	13	Hospital de los Valles	Quito	(Icaza, 2018)
	β-lactámicos	Ceftazidima	100				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	85				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	92				
	β-lactámicos	Imipenem	69				
	β-lactámicos	Meropenem	69				
	β-lactámicos	Piperacilina	85				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	87,6	92	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	74,2				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	71,6				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	81,8				
	β-lactámicos	Imipenem	66,3				
	β-lactámicos	Meropenem	72,1				
	β-lactámicos	Piperacilina	75,3				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	100	61	Hospital Pablo Arturo Suárez	Quito	(Tusa, 2019)
	β-lactámicos	Ceftazidima	62,55				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	89				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	100				
	β-lactámicos	Imipenem	55,55				
	β-lactámicos	Meropenem	55,55				
	β-lactámicos	Piperacilina	75				
2019	Aminoglucósidos	Amikacina	69,92	123	Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	Guayaquil	(Abarca, 2020)
	β-lactámicos	Ceftazidima	52,03				
	β-lactámicos	Piperacilina	38,1				
2019	Aminoglucósidos	Amikacina	95,5	85	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	87,5				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	74,1				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	73,2				
	β-lactámicos	Imipenem	83				
	β-lactámicos	Meropenem	90,4				

	β-lactámicos	Piperacilina	80,4

Fuente: adaptado de (Abarca, 2020; Barbecho, 2021; Betancourt, 2015; Icaza, 2018; Tusa, 2019).

Tabla 5-6

Índices de resistencia a nivel nacional

Año	Familia de antibiótico	Antibiótico	% resistencia	Número de muestras	Hospital	Lugar	Autor
2014	Aminoglucósidos	Amikacina	20	105	Hospital Isidro Ayora	Loja	(Betancourt, 2015)
	β-lactámicos	Ceftazidima	13,33				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	33,33				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	33,33				
	β-lactámicos	Imipenem	6,66				
	β-lactámicos	Meropenem	13,33				
	β-lactámicos	Piperacilina	13,33				
2015	Aminoglucósidos	Amikacina	-	268	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	15,8				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	33,33				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	25,9				
	β-lactámicos	Imipenem	22,6				
	β-lactámicos	Meropenem	18,6				
	β-lactámicos	Piperacilina	11,1				
2015	Aminoglucósidos	Amikacina	0	22	Hospital IEES Portoviejo	Portoviejo	(Pachay & Pachay, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	27,6				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	22,33				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	11,4				
	β-lactámicos	Imipenem	18,6				
	β-lactámicos	Meropenem	18,6				
	β-lactámicos	Piperacilina	9,4				
2016	Aminoglucósidos	Amikacina	-	522	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	16,7				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	25,3				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	20,2				
	β-lactámicos	Imipenem	21,2				
	β-lactámicos	Meropenem	24,3				
	β-lactámicos	Piperacilina	16,4				
2016	Aminoglucósidos	Amikacina	50	22	Hospital IEES Portoviejo	Portoviejo	(Pachay & Pachay, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	78				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	50				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	78				
	β-lactámicos	Imipenem	50				
	β-lactámicos	Meropenem	50				
	β-lactámicos	Piperacilina	78				
2017	Aminoglucósidos	Amikacina	-	794	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	18,8				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	32,6				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	21,8				
	β-lactámicos	Imipenem	30,5				
	β-lactámicos	Meropenem	27,1				
	β-lactámicos	Piperacilina	22,7				
2017	Aminoglucósidos	Amikacina	37,6	22	Hospital IEES Portoviejo	Portoviejo	(Pachay & Pachay, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	100				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	68,6				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	38,4				
	β-lactámicos	Imipenem	68,6				
	β-lactámicos	Meropenem	68,6				

	β-lactámicos	Piperacilina	68,6				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	0	22	Hospital IEES Portoviejo	Portoviejo	(Pachay & Pachay, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	50				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	0,33				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	0,33				
	β-lactámicos	Imipenem	0,33				
	β-lactámicos	Meropenem	0,33				
	β-lactámicos	Piperacilina	0,33				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	-	607	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	22,3				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	20,6				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	12,7				
	β-lactámicos	Imipenem	29,6				
	β-lactámicos	Meropenem	24,2				
	β-lactámicos	Piperacilina	12,6				
2018	Aminoglucósidos	Amikacina	0	61	Hospital Pablo Arturo Suárez	Quito	(Tusa, 2019)
	β-lactámicos	Ceftazidima	37,5				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	11,1				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	0				
	β-lactámicos	Imipenem	44,4				
	β-lactámicos	Meropenem	22,2				
	β-lactámicos	Piperacilina	25				
2019	Aminoglucósidos	Amikacina	50	22	Hospital IEES Portoviejo	Portoviejo	(Pachay & Pachay, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	50				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	50				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	0				
	β-lactámicos	Imipenem	50				
	β-lactámicos	Meropenem	50				
	β-lactámicos	Piperacilina	50				
2019	Aminoglucósidos	Amikacina	25,2	123	Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	Guayaquil	(Abarca, 2020)
	β-lactámicos	Ceftazidima	26,83				
	β-lactámicos	Piperacilina	7,32				
2019	Aminoglucósidos	Amikacina	-	368	Hospital General Docente Cuenca	Cuenca	(Barbecho, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	9,4				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	16,1				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	20,3				
	β-lactámicos	Imipenem	14,5				
	β-lactámicos	Meropenem	6,8				
	β-lactámicos	Piperacilina	7,8				
2021	Aminoglucósidos	Amikacina	7,3	55	Hospital Hesburg	Santo Domingo	(Gaus & Larco, 2021)
	β-lactámicos	Ceftazidima	85,4				
	Quinolonas	Ciprofloxacino	36,4				
	Aminoglucósidos	Gentamicina	38,2				
	β-lactámicos	Imipenem	30,9				
	β-lactámicos	Meropenem	30,9				
	β-lactámicos	Piperacilina	43,6				

Fuente: adaptado de (Abarca, 2020; Barbecho, 2021; Betancourt, 2015; Gaus & Larco, 2021; Pachay & Pachay, 2021; Tusa, 2019).