



ESTUDIO DE REVISIÓN

Genes involucrados con resistencia antimicrobiana en hospitales del Ecuador.

Genes involved with antimicrobial resistance in Ecuadorian hospitals.

Victor Rafael Tamayo Trujillo¹, Alexandra Patricia Guevara Ramírez², Santiago André Cadena Ullauri³, Elius Andrés Paz Cruz⁴, Viviana Alejandra Ruiz Pozo⁵, Ana Karina Zambrano Espinosa⁶.

CAMBios. 2022, v.21 (2): e863

¹Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

victor.tamayo@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9059-3281>

²Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

patyguevara28@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4829-3653>

³Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

santiago.cadena@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-6046>

⁴Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

elius.paz@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0062-6030>

⁵Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

viviana.ruiz@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9301-2614>

⁶Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

anazambrano17@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4102-3965>

Correspondencia autor:

Ana Karina Zambrano

Universidad UTE, Av. Mariana de Jesús

Código postal: 170129

Teléfono (593) 22990800

Copyright: ©HECAM

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 21 (2) Jul-Dic 2022

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n2.2022.863>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública actual asociado con alta mortalidad, hospitalización prolongada, alternativas terapéuticas reducidas, mayores costos económicos y la posibilidad de brotes hospitalarios. **OBJETIVO.** Describir los principales genes involucrados con resistencia antimicrobiana en hospitales del Ecuador. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Se realizó una descripción retrospectiva no experimental, de artículos indexados relacionados con resistencia antimicrobiana en hospitales del Ecuador, con evidencia desde el año 2009 al 2022. La revisión de bibliografías se llevó a cabo en bases de datos como Pubmed, Science Direct y Google Scholar. **RESULTADOS.** De un grupo original de 77 artículos, se seleccionaron 33 documentos. En Ecuador, varios estudios han descrito los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia bacteriana. Sin embargo, en bacterias menos comunes, falta investigación sobre los genes asociados. **CONCLUSIONES.** Las principales bacterias multirresistentes descritas en Ecuador son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*, las cuales presentan genes involucrados en la producción de carbapenemasas (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}*). Estas bacterias presentan altos niveles de resistencia a los antibióticos y son objeto de vigilancia epidemiológica por parte del sistema nacional de salud. A nivel local, otras bacterias presentan mecanismos de resistencia a los carbapenémicos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp.*), pero no existen descripciones detalladas del genotipo, sus características microbiológicas o la clínica del paciente. El conocimiento de las tasas de resistencia a los antimicrobianos en los diferentes hospitales, la implementación de un plan de administración de antibióticos, el uso correcto de los equipos de protección personal, el aislamiento de las personas con infecciones multirresistentes, así como el trabajo colaborativo entre las diferentes áreas del hospital, son esenciales para reducir la propagación de estos patógenos.

Palabras clave: Infecciones Oportunistas; Noxas; Bacteriemia; Monitoreo Epidemiológico; Vigilancia Sanitaria; Hospitales.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Antimicrobial resistance is a current public health problem associated with high mortality, prolonged hospitalization, reduced therapeutic alternatives, increased economic costs, and the potential for hospital outbreaks. **OBJECTIVE.** To describe the main genes involved with antimicrobial resistance in hospitals in Ecuador. **MATERIALS AND METHODS.** A retrospective non-experimental description of indexed articles related to antimicrobial resistance in hospitals in Ecuador was carried out, with evidence from 2009 to 2022. The review of bibliographies was carried out in databases such as Pubmed, Science Direct and Google Scholar. **RESULTS.** From an original group of 77 articles, 33 papers were selected. In Ecuador, several studies have described the molecular mechanisms involved in bacterial resistance. However, in less common bacteria, research on the associated genes is lacking. **CONCLUSIONS.** The main multidrug-resistant bacteria described in Ecuador are *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Acinetobacter baumannii*, which present genes involved in the production of carbapenemases (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}*). These bacteria present high levels of antibiotic resistance and are subject to epidemiological surveillance by the national health system. Locally, other bacteria present mechanisms of resistance to carbapenemics (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp.*), but there are no detailed descriptions of the genotype, their microbiological characteristics or the patient's clinic. Knowledge of antimicrobial resistance rates in different hospitals, the implementation of an antibiotic stewardship plan, the correct use of personal protective equipment, the isolation of individuals with multidrug-resistant infections, as well as collaborative work between different areas of the hospital, are essential to reduce the spread of these pathogens.

Keywords: Opportunistic Infections; Noxae; Bacteremia; Epidemiological Monitoring; Health Surveillance; Hospitals.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la Resistencia Antimicrobiana (RAM) como un problema de salud pública a nivel mundial. La RAM surge como un proceso adaptativo de bacterias, virus, hongos o protozoos al uso descontrolado de antimicrobianos en los sistemas de salud y su uso sistemático de estos en la industria agropecuaria, piscicultura y alimentaria¹.

Se ha propuesto una estimación de 10 millones de muertes causadas por RAM para el 2050². En 2015, la OMS presentó un plan de acción contra la resistencia antimicrobiana, en el cual se postulan varias estrategias que perduren en el tiempo para disminuir las tasas de enfermedades infecciosas y RAM. Entre las principales estrategias se describe la optimización del uso de agentes antimicrobianos (PROA) y mejorar la atención en la salud pública para reducir las tasas de incidencia de infecciones asociadas a la atención en salud³. Según la encuesta tripartita de autoevaluación del país sobre la RAM llevada a cabo por la OMS, Ecuador cuenta con un Plan de Acción Nacional (PNA) y se encuentra implementando un PNA contra la RAM.

A pesar de contar con el Programa de Prevención y Control de Resistencia Bacteriana controlado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), el Ecuador no tiene grupos de trabajo multisectorial en RAM e investigación del uso racional de antimicrobianos en salud humana⁴, sin embargo ya se ha publicado un estudio que muestra un efecto de reducción en el consumo de meropenem por el empleo de un programa de administración de antibióticos, que indica que la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presenta un consumo menor de antibióticos que la consulta externa y emergencias. Por lo que se debería orientar la vigilancia a la comunidad y no solo hospitales⁵. Todos estos esfuerzos tienen como objetivo disminuir la carga económica que implica mayor tiempo de hospitalización y un tratamiento con antimicrobianos no apropiados en infecciones causadas por bacterias multirresistentes².

Esta revisión plantea identificar los principales estudios sobre resistencia antimicrobiana en hospitales del Ecuador, para la identificación de los principales patógenos y mecanismos de resistencia presentes en nuestro medio. Datos que pueden ser utilizados en el desarrollo de medidas de contención o tratamientos empíricos en los diferentes hospitales del país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una descripción retrospectiva no experimental, sin comprobar o refutar alguna teoría. Para realizar esta revisión, se utilizaron todos los estudios (reportes de caso, artículos originales, cartas al editor, etc.) que describen los genes involucrados en resistencia antimicrobiana en patógenos bacterianos identificados en hospitales ecuatorianos en el periodo 2009 hasta la actualidad. Se decidió incluir artículos de resistencia antimicrobiana que no describen los genes involucrados en la misma. Se manejó el método PRISMA para la obtención de los datos. Los criterios de búsqueda utilizados se describen en la Tabla 1, así como las bases de datos utilizadas.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda.

Bases de datos	Criterio de búsqueda
PubMed / Science Direct / Google scholar	"antimicrobial resistance" "or" "drug Resistance" "or" "multidrug-Resistant" "or" "carbapenemase" "or" "extended-spectrum β -lactamase" "and" "genotypic Diversity" "and" "Molecular typing" "and" "hospitals" "and" "Ecuador"

Fuente: Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica, se identificaron 77 artículos. tras una búsqueda específica y descartando documentos duplicados, se seleccionaron: 8 que describen la resistencia antimicrobiana por la presencia de genes involucrados en la producción de carbapenemasas, 4 que describen los genes implicados en la producción de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en enterobacterias, 1 artículo que describe la resistencia a colistina mediada por el gen *mcr-1*, 8 artículos que describen la resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp.*, y *Mycobacterium tuberculosis*, 3 reportes o boletines del Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, y 1 artículo que describe la implementación de este programa en el Ecuador. Se incluyeron 2 artículos que describen la carga de resistencia antimicrobiana a nivel global, así como 3 reportes de la OMS-OPS sobre este problema de salud pública. Se consultó un artículo sobre bacterias del grupo ESKAPE, y 2 documentos específicos para tratamiento.

RAM es un problema de salud pública actual que se asocia con alta mortalidad, períodos de hospitalización prolongados, disminución de alternativas terapéuticas, mayor costo económico y posibilidad de producir brotes hospitalarios. Las principales bacterias multirresistentes descritas en Ecuador son *Klebsiella pneumoniae* (GenBank: KY609322), *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, las cuales presentan genes involucrados con la producción de carbapenemasas (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*) y beta-lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos (CHDL) incluidos: OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 y OXA-48⁶. La mayoría de estas bacterias pertenecen al grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*) las cuales poseen niveles elevados de resistencia antibiótica⁷, por lo que son motivo de vigilancia epidemiológica por parte del sistema de salud nacional⁶. A nivel local, también se han reportado otras bacterias que presentan mecanismos de resistencia a carbapenémicos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp.*)⁶, sin embargo no se han encontrado descripciones detalladas de los genes involucrados en el desarrollo de esta resistencia, ni tampoco se han encontrado las características bacteriológicas o la clínica del paciente que presenta infecciones por estas bacterias. El conocimiento de las tasas de resistencia antimicrobiana en los diferentes hospitales, la implementación de un plan de administración de antibióticos, el uso correcto de los equipos de protección individual, aislamiento de individuos

con infecciones multirresistentes, así como el trabajo colaborativo entre las diferentes áreas hospitalarias, son esenciales para disminuir la propagación de estos patógenos.

Los reportes de bacterias multirresistentes en Ecuador iniciaron con la descripción de un caso postquirúrgico que presentó infección sistémica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC tipo 2 con desenlace fatal⁸. Las infecciones por este microorganismo se asocian con una elevada mortalidad, así como la generación de brotes hospitalarios que producen infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). El manejo de las infecciones por bacterias multirresistentes debe ser manejadas de acuerdo con la concentración inhibitoria mínima (CIM) determinada en el laboratorio de microbiología, dependiendo de la CIM, se pueden administrar betalactámicos de amplio espectro (carbapenémicos) en combinación con aminoglucósidos, quinolonas, polimixinas o tigeciclina, teniendo en cuenta el sitio de infección y el estado del paciente^{9,10}.

Un estudio más reciente sobre *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Ecuador, describe la presencia de varios clones de esta bacteria que produjo un brote en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Quito. Los clones fueron establecidos mediante MSLT (tipificación de secuencias multilocus) obteniendo la secuencia tipo 25 (ST25), ST258, ST1393, ST11, ST151, ST859, ST348 y ST451. También se determinó que la variante del gen blaKPC de mayor frecuencia fue el tipo 5 (bla_{KPC-5}). La resistencia antimicrobiana a betalactámicos fue elevada en este estudio (>75%), manteniendo susceptibilidad a polimixinas (74%) y tigeciclina (56%)¹¹.

La importancia de conocer los clones presentes en el medio puede ayudar a establecer medidas más adecuadas de contención. Esto debido a que cada clon puede presentar diferentes características como mayor virulencia, mayor propagación, mayores tasas de resistencia, mayores tasas de reinfección, entre otras. Además, cada clon se puede asociar con una mayor presencia de otros genes de resistencia como metaloenzimas (bla_{VIM}, bla_{NDM}, bla_{IMP}) o betalactamasas de espectro extendido (BLEE)¹².

En 2021, se caracterizaron los elementos genéticos móviles (plásmidos: pKpQIL-like IncFII_{K2}, IncR, IncM) en los que se encuentra el gen bla_{KPC-2} de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC¹³. La caracterización de estos elementos genéticos móviles como transposones conjugativos, movilizables, compuestos, transposón complejo Tn⁷ y derivados, intrones, integrones, secuencias de inserción y otros más podrían ayudar al desarrollo de nuevos fármacos o entender el avance y difusión de la resistencia bacteriana.

El gen bla_{NDM} produce resistencia a carbapenémicos y ha sido reportado en Ecuador. Esta carbapenemasa de tipo metaloenzima se presenta con mayor frecuencia en bacterias distintas a *Klebsiella pneumoniae* como *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.*, *Providencia*, etc. Este mecanismo fue descrito por primera vez en un paciente con largo periodo de internación en unidad de cuidados intensivos (UCI) y prolongado uso de antibióticos de amplio espectro. Estas características suponen el desarrollo del gen bla_{NDM} bajo condiciones de presión selectiva¹⁴. Cabe resaltar que actual-

mente se han reportado combinaciones de KPC y NDM en *Klebsiella pneumoniae*¹⁵. Recientemente en el 2017, el gen bla_{NDM} fue descrito en un paciente VIH positivo de Esmeraldas, evidenciando la circulación y rápida propagación de este gen en la bacteria *Klebsiella pneumoniae* ST147 con plásmido del grupo IncA/C. En este caso el paciente tuvo una triple terapia con fosfomicina, meropenem y colistina¹⁶. De la misma forma, la caracterización de los plásmidos asociados a este gen puede ayudar a implementar medidas de contención en lugares endémicos.

Este mecanismo de resistencia (bla_{NDM}) también ha sido reportado en la bacteria *Acinetobacter baumannii* ST32 en un paciente extranjero que fue internado en el Hospital de los Valles por complicaciones cardíacas. La hospitalización en UCI y empleo de varios antibióticos de amplio espectro, fueron los principales factores de riesgo que se asociaron a la contaminación con esta bacteria. Además se reconoció la endemidad de esta cepa en los hospitales del Ecuador¹⁷.

Recientemente, un reporte de caso describe un paciente masculino de 53 años que fue ingresado a UCI por presentar un cuadro de neumonía asociada a infección por SARS-CoV2. Debido a los protocolos empíricos de tratamiento con antibióticos de amplio espectro, resultó en la aparición de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* KPC en un hisopado axilar, lo que llevó a modificar el tratamiento antibiótico previo (piperacilina-tazobactam) a vancomicina, meropenem y colistina. En días posteriores se aislaron cepas de *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Klebsiella pneumoniae* NDM. Este caso presenta una infección por una misma bacteria, pero con varios mecanismos de resistencia. La presencia de las cepas *Klebsiella pneumoniae* KPC, NDM y BLEE fue atribuida a una contaminación cruzada por el uso de dispositivos invasivos en la UCI, lo que permitió el ingreso de estas cepas multirresistentes en un paciente inmunodeprimido por infección con SARS-CoV2¹⁸. Este tipo de casos refuerza aún más la implementación de un protocolo de acción para limitar la contaminación cruzada con estas bacterias multirresistentes (BMR), mediante el uso correcto de medidas de bioseguridad al momento de manejar individuos portadores de BMR, aislamiento de contacto y optimización del uso de antibióticos de amplio espectro².

También se ha reportado la presencia del gen OXA-48 en cepas de *Klebsiella pneumoniae* ST307, en el hospital Eugenio Espejo de Quito. La cepa se recuperó de un paciente con cáncer, que fue ingresado previamente en un hospital ucraniano, lo que sugiere que este mecanismo de resistencia podría ser importado. Los análisis del plásmido que contenía el gen bla_{OXA-48} por secuenciación de genoma completo, reveló la presencia del plásmido IncL/M (pOXA-48) el cual tenía semejanza con el mismo tipo de plásmido identificado en República Checa, lo que aumenta la posibilidad de la importación de este mecanismo de resistencia. En este estudio también se enfatiza en la continua vigilancia epidemiológica mediante técnicas moleculares, que permitan identificar rápida y específicamente una cepa con genes de resistencia y potencial riesgo de diseminación en Ecuador¹⁹.

Otra enterobacteria que se asocia con altos niveles de RAM es *Escherichia coli*, la cual ha sido reportada en infecciones de tracto urinario (ITU) en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel de Quito. En este estudio se encontró cepas de *Escherichia coli* BLEE que tenían opción terapéutica con nitrofurantoína y fosfomicina²⁰.

Escherichia coli BLEE también ha sido reportada en infecciones sistémicas. En estos casos, se encontraron varios clones (ST131, ST10, ST23, ST14) los cuales contenían los genes *bla*_{CTX-M}¹⁵, *bla*_{TEM} y *bla*_{SHV}. De igual manera se ha identificado este patógeno conteniendo los genes *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} y *bla*_{SHV}, genes de resistencia a quinolonas mediadas por plásmido (*aac(6')-Ib-cr*; *qnrB19*) y genes de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (*aac(6')-Ib*, *aac(3)-IIa*) en varios hospitales de Quito. Estas cepas presentaron resistencia a cefalosporinas de todas las generaciones, quinolonas y aminoglucósidos²¹. Así mismo, los genes BLEE se han descrito en hospitales del Sur del Ecuador²². La presencia de estos clones con genes que producen resistencia a las cefalosporinas, impulsa el empleo de antibióticos de mayor espectro (carbapenémicos) para tratar estas infecciones, y de esta manera promover el desarrollo de mecanismos de resistencia más complejos (carbapenemasas).

De acuerdo con datos del Centro de Referencia Nacional de Resistencia Antimicrobiana (CRN-RAM) del Instituto Nacional de investigación en Salud Pública (INSPI), en el país se han detectado cepas de *Escherichia coli* con KPC y NDM²³, sin embargo no se han encontrado las características clínicas o tratamiento empleados en infecciones causadas por estas cepas.

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de polimixinas (Colistina) se emplea en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias multirresistentes. Sin embargo, se ha descrito un gen llamado *mcr-1* el cual se puede transferir por plásmidos y produce resistencia a la colistina. Este mecanismo de resistencia fue encontrado en una cepa de *Escherichia coli* BLEE aislada de líquido peritoneal de un joven de 14 años hospitalizado por peritonitis. La presencia de esta cepa se asocia a una contaminación zoonótica, ya que la mayoría de reportes de este mecanismo de resistencia se encuentran cepas de *Escherichia coli* aisladas de animales de granja²⁴.

De igual manera, el CRN-RAM INSPI reporta cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con genes IMP y VIM, las cuales se asocia con elevadas tasas de resistencia a betalactámicos y otras familias de antibióticos debido a los diversos mecanismos de resistencia antimicrobiana que esta bacteria posee intrínsecamente^{23,25}. A pesar del elevado número de infecciones causadas por esta cepa²³, publicaciones que describan las características microbiológicas, así como la clínica del paciente son escasas. Sin embargo, una publicación describe la evolución de la resistencia antimicrobiana de esta bacteria en un hospital de Portoviejo desde el 2015 hasta el 2019, en el cual se describe un 35% de resistencia a carbapenémicos, 53% de resistencia a ceftazidima, 46% de resistencia a cefepime, 35% de resistencia a piperacilina-tazobactam y 29% de resistencia a amikacina²⁵. Además, otro estudio realizado en Cuenca, describe varios niveles de resistencia a carbapenémicos

(19-20%), aminoglucósidos (20-25%) y fluoroquinolonas (22-25%)²⁶.

Los estudios de resistencia también se han realizado en la bacteria *Helicobacter pylori* en el que se encontró resistencia a claritromicina y levofloxacina, asociado a mutaciones en el gen *gyrA*²⁷.

En cuanto a la resistencia en Gram positivos, se ha reportado la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) en varias áreas hospitalarias como neonatología, quirófanos, cuidados intensivos y traumatología²⁸. Ya que esta bacteria es parte normal de la microbiota humana en piel, mucosas e intestino, se debe tener especial énfasis en la vigilancia de SAMR en pacientes hospitalizados, ya que pueden causar enfermedades graves en pacientes inmunodeprimidos así como brotes intrahospitalarios. También se han realizado investigaciones para determinar los clones presentes en nuestro medio, los cuales han descrito varias secuencias tipo (ST8, ST45, ST5, ST3, ST) que se relacionaban con cepas multirresistentes reportadas en otros países e incluso reportadas en ganado²⁹.

Reportes de los genes relacionados con la resistencia antimicrobiana en cepas de *Enterococcus sp.*, son escasos en nuestro medio. Ya que solo se ha descrito la presencia de la cepa *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, por la presencia de un plásmido con el gen *vanA*, en hospitales de Quito³⁰.

También se ha reportado la resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* en un estudio que recolectó la información de esta cepa a nivel nacional. En este estudio se identificaron varios linajes de *Mycobacterium tuberculosis* con fenotipo de multirresistencia (cepas: S, LAM, X, Haarlem). En estos linajes, la rifampicina y la isoniacida fueron los antibióticos que se presentaron con mayores tasas de resistencia. Sin embargo, los genes involucrados en la resistencia antimicrobiana no fueron descritos³¹. De igual manera, se ha descrito la resistencia a rifampicina e isoniacida en cepas de la familia Beijing de *Mycobacterium tuberculosis*³².

Tomando en cuenta los boletines e informes emitidos por el CRN-RAM INSPI⁶²³, en la Tabla 2 se muestra un resumen con las bacterias y los genes involucrados con la multirresistencia antimicrobiana, que han sido identificados en nuestro medio.

CONCLUSIONES

Como se ha visto, la mayoría de los estudios sobre resistencia antimicrobiana en el Ecuador se relacionan con la caracterización bacteriológica y genotípica de bacterias multirresistentes, así como también la presentación clínica del paciente del cual se obtuvo esa cepa. Sin embargo, no se han encontrado este tipo de estudios en otras bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, que han sido reportados como bacterias multirresistentes por el INSPI³³.

De igual manera, no se han encontrado estudios sobre la caracterización molecular de los mecanismos de resistencia en

Tabla 2. Bacterias, genes involucrados en el desarrollo de multirresistencia antimicrobiana y antibióticos que pierden su efectividad ante estas bacterias.

Bacterias	Genes que producen multirresistencia	Antibióticos inefectivos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC, IMP, NDM, VIM, OXA-48	Betalactámicos
<i>Escherichia coli</i>	KPC, NDM, OXA-48	
<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC, NDM, IMP, OXA-48	
<i>Serratia marcescens</i>	KPC, NDM, OXA-48	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC, NDM, OXA-48	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	
<i>Citrobacter freundii</i>	KPC	
<i>Raoultella planticola</i>	KPC	
<i>Proteus mirabilis</i>	KPC, NDM	
<i>Salmonella spp.</i>	KPC	
<i>Enterobacterales (Shigella sp., Salmonella sp., Escherichia sp., Klebsiella sp., entre otros)</i>	BLEE	Penicilinas, Cefalosporinas, inhibidores de betalactamasas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC, NDM, IMP, VIM	Betalactámicos
<i>Pseudomonas putida</i>	VIM	
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	IMP, OXA-48, OXA-51, OXA-24, OXA-24, OXA-143, OXA-58	

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

Fuente: Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

bacterias como *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, o patógenos que no son identificados mediante pruebas microbiológicas de rutina.

Si bien hay varios grupos de investigación dedicados al estudio de los mecanismos de resistencia en Ecuador, aún hace falta una mayor cobertura en cuanto al estudio genotípico (Estudio de clonalidad, caracterización de plásmidos, mecanismos de resistencia y virulencia) de bacterias como las mencionadas anteriormente.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la implementación de un Plan Nacional contra la RAM está en marcha en Ecuador^{4,5}, lo que ayudaría a mejorar el tratamiento antibiótico en infecciones por bacterias multirresistentes. En este contexto, el reporte periódico de los perfiles de resistencia por área de cada hospital podría mejorar el tratamiento empírico cuando se sospecha de una IAAS.

Las medidas como higiene personal estricta del personal médico, implementación de programas de administración de antibióticos, aislamiento de individuos infectados con bacterias multirresistente, así como una respuesta oportuna del laboratorio de bacteriología y biología molecular, pueden ser determinantes en el control temprano de un brote hospitalario^{2,10}.

RECOMENDACIONES

La implementación de varias medidas para contener la propagación de bacterias multirresistentes en trabajo conjunto entre hospitales, autoridades nacionales, centros de investigación y ciudadanía, son necesarios para disminuir la carga que supone las infecciones por bacterias RAM en el medio.

ABREVIATURAS

RAM: Resistencia antimicrobiana; AMR: Antimicrobial resistance; OMS: organización Mundial de la Salud; PNA: Plan de Acción Nacional; IAAS: infecciones asociadas a la atención en salud; CIM: concentración inhibitoria mínima; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; UCI: unidad de cuidados intensivos; BMR: bacterias multirresistentes; ITU: infecciones de tracto urinario; CRN-RAM: Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos; INSPI: Instituto Nacional de investigación en Salud Pública.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AZ: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). RT: Recolección / obtención de resultados, Redacción del manuscrito. PG, SC, EP, VR: Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE)

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

El presente estudio no requiere aprobación del comité de ética debido a que es una búsqueda bibliográfica.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 003 de fecha 07 de diciembre de 2022.

FINANCIAMIENTO

El presente artículo cuenta con el financiamiento de la Universidad UTE

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Antimicrobial resistance. WHO. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=It requires urgent multisectoral action,development of drug-resistant pathogens. Published 2021>
- Murray C, Ikuta K, Sharara F, Lancet LS-T, 2022 U. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Elsevier. 2022;399(10325):1-58 Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
- World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. World Heal Organ. 2017;1-28. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- OPS. 2021 TrACSS Country Report on the Implementation of National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). Ctry Rep Implement Natl Plans Antimicrob Resist. 2021;1-6. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/Antimicrobial-resistance-tracss-ecu-2021-country-profile>
- Romo-Castillo HF, Pazin-Filho A. Towards implementing an antibiotic stewardship programme (ASP) in Ecuador: evaluating antibiotic consumption and the impact of an ASP in a tertiary hospital according to World Health Organization (WHO) recommendations. J Glob Antimicrob Resist. 2022;29:462-467. DOI:10.1016/j.jgar.2021.11.001
- Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana 2019-2023. Quito. Vlceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud. 34 p. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/Plan-Nacional-para-la-prevenci%C3%B3n-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana_2019_compressed.pdf
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3):1-49. DOI:10.1128/CMR.00181-19
- Zurita J, Alcocer I, Ortega-Paredes D, et al. Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. J Glob Antimicrob Resist. 2013;1(4):229-230. DOI:10.1016/J.JGAR.2013.06.001
- Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. Off J Spanish Soc Chemother. 2019;32(1):15-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372954/>
- Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. Clin Microbiol Infect. 2018;24(2):133-144. DOI:10.1016/j.cmi.2017.08.030
- Prado-Vivar MB, Ortiz L, Reyes J, et al. Molecular typing of a large nosocomial outbreak of KPC-producing bacteria in the biggest tertiary-care hospital of Quito, Ecuador. J Glob Antimicrob Resist. 2019;19:328-332. DOI:10.1016/j.jgar.2019.05.014
- Fu P, Luo X, Shen J, et al. The molecular and epidemiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolated from children in Shanghai, China, 2016–2021. J Microbiol Immunol Infect. 2022. DOI:10.1016/j.jmii.2022.07.012
- Reyes J, Cárdenas P, Tamayo R, et al. Characterization of blaKPC-2-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Isolates and Mobile Genetic Elements from Outbreaks in a Hospital in Ecuador. Microb Drug Resist. 2021;27(6):752-759. DOI:10.1089/mdr.2019.0433
- Zurita J, Parra H, Gestal MC, McDermott J, Barba P. First case of NDM-1-producing *Providencia rettgeri* in Ecuador. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3(4):302-303. DOI:10.1016/j.jgar.2015.07.003
- Zurita J, Solís MB, Ortega-Paredes D, Barba P, Paz y Miño A, Sevillano G. High prevalence of B2-ST131 clonal group among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from bloodstream infections in Quito, Ecuador. J Glob Antimicrob Resist. 2019;19:216-221. DOI:10.1016/j.jgar.2019.04.019
- Romero-Alvarez D, Reyes J, Quezada V, et al. First case of New Delhi metallo- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Ecuador: An update for South America. Int J Infect Dis. 2017;65:119-121. DOI:10.1016/j.ijid.2017.10.012
- Villacís JE, Bovera M, Romero-Alvarez D, et al. NDM-1 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* sequence type 32 in Ecuador. New Microbes New Infect. 2019;29:100526. DOI:10.1016/j.nmni.2019.100526
- Gómez BJP, Pazmiño JPR, Quinde GSG, et al. Multi-drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Patient with SARS-Cov-2 Pneumonia in an Intensive Care Unit in Guayaquil, Ecuador: A Case Report. Am J Case Rep. 2022;23:1-7. DOI:10.12659/AJCR.936498
- Villacís JE, Reyes JA, Castelán-Sánchez HG, et al. OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 307 in Ecuador. Microorganisms. 2020;8(3). DOI:10.3390/microorganisms8030435
- Garrido D, Garrido S, Gutiérrez M, et al. Clinical characterization and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* in pediatric patients with urinary tract infection at a third level hospital of Quito, Ecuador. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(4):265-271. DOI:10.1016/j.bmhmx.2017.02.004
- Chiluisa-Guacho C, Escobar-Perez J, Dutra-Asensi M. First Detection of the CTXM-15 Producing *Escherichia coli* O25-ST131 Pandemic Clone in Ecuador. Pathogens. 2018;4(42):1-4. DOI:10.3390/pathogens7020042
- Calva Delgado D, Toledo Barrigas Z, Ochoa Astutillio S, Arévalo Jaramillo A, Ausili A. Detection and molecular characterization of β -lactamase genes in clinical isolates of Gram-negative bacteria in Southern Ecuador. Brazilian J Infect Dis. 2016;20(6):627-630. DOI:10.1016/j.bjid.2016.07.001
- Centro de Referencia Nacional de Resistencia Antimicrobiana- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública C-I. Reporte de datos de Resistencia a los anti-

- microbianos en Ecuador 2014-2018. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf. Published 2018
24. Ortega-Paredes D, Barba P, Zurita J. Colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the *mcr-1* gene in Ecuador. *Epidemiol Infect.* 2016;144(14):2967-2970. DOI:10.1017/S0950268816001369
25. Pachay Solórzano JW, Pachay Parrales VE. *Pseudomonas aeruginosa* y su evolución de resistencia a los antibióticos en un hospital de segundo nivel en Portoviejo, Ecuador. *QhaliKay Rev Ciencias la Salud* ISSN 2588-0608. 2021;5(2):50. DOI:10.33936/qkrcs.v5i2.3002
26. Barbecho Coraisaca DV. Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona* spp., en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *Rev Vive.* 2021;4(12):484-499. DOI:10.33996/revistavive.v4i12.108
27. Zurita J, Sevillano G, Paz y Miño A, et al. Mutations associated with *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in the Ecuadorian population. *J Appied Microbiol.* 2021;132(4):2694-2704. DOI: 10.1111/jam.15396
28. Córdova SDV, Pierard SMC, Jiménez SOI. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el personal de salud de un Hospital de Especialidades en Quito-Ecuador. *Rev San Gregor.* 2021;45:86-98. DOI:10.36097/rsan.v0i45.1515
29. Zurita J, Barba P, Ortega-Paredes D, Mora M, Rivadeneira S. Local circulating clones of *Staphylococcus aureus* in Ecuador. *Brazilian J Infect Dis.* 2016;20(6):525-533. DOI:10.1016/j.bjid.2016.08.006
30. Panesso D, Reyes J, Rinco S, et al. Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: a Prospective, Multicenter Study in South American Hospitals. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1562-1569. DOI:10.1128/JCM.02526-09
31. Garzon-Chavez D, Garcia-Bereguian MA, Mora-Pinargote C, et al. Population structure and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. DOI:10.1038/s41598-020-62824-z
32. Garzon-Chavez D, Zurita J, Mora-Pinargote C, et al. Prevalence, Drug Resistance, and Genotypic Diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Family in Ecuador. *Microb Drug Resist.* 2019;25(6):931-937. DOI:10.1089/mdr.2018.0429
33. INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA I. Instructivo de elaboración del “análisis acumulado de susceptibilidad antimicrobiana” (AASA). Curso Form Contin “Manejo Del Sist Whonet.” 2016:25. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/08/Instructivo-de-Analisis-Acumulado-de-Susceptibilidad-Antimicrobiana-AASA.pdf>