

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**PLAN DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

LECTURA INTERPRETATIVA DEL ANTIBIOGRAMA DE COCOS GRAM  
POSITIVOS BASADA EN LOS CRITERIOS DE ORGANISMOS  
INTERNACIONALES PARA LA DETERMINACIÓN DE MECANISMOS DE  
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A NIVEL DE LABORATORIOS DE  
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DE MEDIANA Y ALTA COMPLEJIDAD

POR: MARÍA FERNANDA CAÑADAS MANOSALVAS

PAULA DANIELA GARCÍA JARRÍN

DIRECTOR: MTR. ANDRÉS ZABALA

QUITO, 2020

## 1. TÍTULO

Lectura interpretativa del antibiograma de cocos Gram positivos basada en los criterios de organismos internacionales para la determinación de mecanismos de resistencia antimicrobiana a nivel de laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La elaboración de una herramienta para la lectura interpretativa del antibiograma es una necesidad imperativa en los laboratorios de mediana y alta complejidad del Ecuador. Esto se debe a que, según el del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública – Dr. Leopoldo Izquieta Pérez (INSPI), existen 44 instituciones entre ellas hospitales privados, públicos y del Ministerio de Salud Pública (MSP) que son centinelas en la vigilancia de resistencias antimicrobianas (INSPI, 2018). Es importante que estas instituciones cuenten con una herramienta de apoyo que sea capaz de guiar la lectura interpretativa del antibiograma, especialmente en la técnica de Kirby Bauer, al ser esta una de las más empleadas en los laboratorios de microbiología para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana (Syal et al., 2017).

Debido a la importancia de la identificación, reporte y control de los mecanismos de resistencia, el contar con una guía para la lectura interpretativa del antibiograma en la que conste la disposición correcta y homologada de discos de antibióticos, facilitará la interpretación e identificación de fenotipos específicos como por ejemplo la resistencia inducible a lincosamidas en el caso de *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* (Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2019). Además, dicha guía orientará interpretación de los resultados obtenidos facilitando la monitorización de mecanismos de resistencia comunes y emergentes actuando como una herramienta epidemiológica también (Coronell et al., 2018).

Es importante mencionar que la interpretación del antibiograma trasciende la caracterización de las cepas según su respuesta al antibiótico seleccionado para el estudio de susceptibilidad, sino que también permite la inferencia del posible mecanismo de resistencia que posee la bacteria frente a una determinada familia de antibióticos (Courvalin, 1996). Además, se ha demostrado que la lectura interpretativa del antibiograma permite predecir la respuesta de un microorganismo frente antibióticos que no han sido testeados en las pruebas de susceptibilidad mediante el uso de discos marcadores como el uso de penicilina para enterococos según las reglas interpretativas de el Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) (Andreassan et al., 2015).

Frente a la importancia y los beneficios de la lectura interpretativa del antibiograma se pone en la evidencia la necesidad de elaborar un documento capaz de hacer más accesible esta práctica a los laboratorios en el Ecuador ya que la interpretación del antibiograma ha sido y es realizada principalmente en países europeos (Cantón, 2010). Es así, como la elaboración de este documento se convertirá en una gran herramienta de apoyo para el personal de laboratorios de microbiología clínica en cuanto la interpretación de antibiogramas mediante la recopilación de los criterios dados por organismos internacionales.

## **INSTITUCIÓN, GRUPO, SECTOR U ORGANIZACIÓN**

El proyecto se ejecutará en el Laboratorio de Investigación 011 de la carrera de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) ubicada en la provincia de Pichincha, cantón Quito, parroquia La Mariscal, entre las calles Av. 12 de Octubre 1076 y Ramón Roca (PUCE, 2019). (Figura 1 y 2)

### ***Figura 1***

#### ***Ubicación Pontificia Universidad Católica del Ecuador***

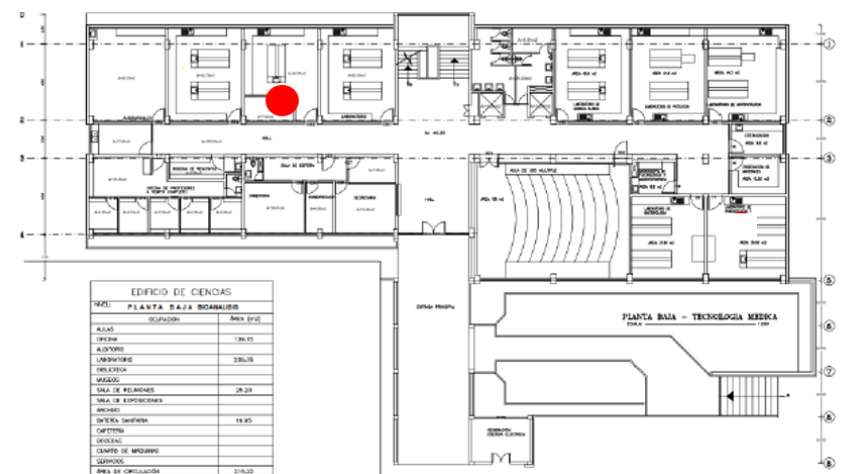


Nota: Tomado de Google maps (2020)

A continuación, se visualiza la ubicación del laboratorio en el edificio de Ciencias Exactas y Naturales - Biología, donde se imparte la carrera de Bioquímica Clínica.

**Figura 2**

*Ubicación del Laboratorio de Investigación L011 de la carrera Bioquímica Clínica en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador*



*Nota: Tomado de PUCE- Dirección Planta Física*

La Pontificia Universidad Católica del Ecuador fue fundada en 1946 por la Compañía de Jesús. La PUCE es la universidad privada más antigua del Ecuador y hasta hoy en día es considerada una de las cinco mejores del país. Su calidad educativa abarca las áreas de docencia, investigación y vinculación con la comunidad. Actualmente oferta 43 carreras de pregrado, siendo una de ellas la carrera de Bioquímica Clínica.

La carrera de Bioquímica Clínica, que actualmente forma parte de la Facultad de Medicina, fue adscrita a la lista de pregrado de la PUCE en marzo del año 2010. Su plan académico consta de 198 créditos distribuidos entre 49 asignaturas obligatorias y optativas. La formación profesional del Bioquímico Clínico incluye 900 horas de prácticas pre-profesionales y 160 horas de vinculación con la comunidad. El programa curricular fue diseñado para una duración de 9 semestres (4 años y medio) y 1 año adicional en caso de optar por elaboración del trabajo de titulación para la obtención el título de Bioquímico/a Clínico/a. A continuación, se describen la misión y visión de la carrera:

## **MISIÓN**

Formar profesionales éticos y competentes en Bioquímica Clínica, con un alto nivel académico y pensamiento crítico, capacitados para la generación de proyectos de investigación científica, la gestión de calidad; capaces de satisfacer la demanda social, comprometidos con la filosofía de la universidad a la luz del

Paradigma Pedagógico Ignaciano y con la preservación del medio ambiente (PUCE, 2014).

## **VISIÓN**

La carrera de Bioquímica Clínica de la Facultad de Medicina de la PUCE será reconocida por su acreditación académica, por la excelencia en la formación de profesionales líderes en las áreas del laboratorio de diagnóstico clínico – microbiológico y molecular, desarrollo de proyectos de investigación, la innovación tecnológica y la vinculación con la comunidad con calidad y responsabilidad social (PUCE, 2014).

### **3. DIAGNÓSTICO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

#### **3.1 Descripción de la situación actual**

A nivel mundial, organismos internacionales como el Instituto de Estándares para el Laboratorio Clínico (CLSI), el Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) y la Sociedad Francesa de Microbiología (SFM) han generado diversas guías para asegurar la correcta ejecución de la técnica de difusión en disco o Kirby Bauer. A nivel de Sudamérica, tanto la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como el instituto ANLIS/Malbrán en Argentina, cuentan con el *Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana* (2005) y el documento sobre el *Método de Determinación de Sensibilidad Antimicrobiana por Difusión en Disco* (2012), respectivamente. A nivel local, el Ecuador cuenta con documentos de utilidad para el estudio de resistencias antimicrobianas. El Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI, 2019) publicó el Manual de Vigilancia del Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (CRN – RAM). Esta guía incluye recomendaciones sobre los antibióticos que deben emplearse en los estudios de susceptibilidad antimicrobiana.

A pesar de que todos los documentos mencionados anteriormente se encuentran disponibles, es importante mencionar que aún existen errores en la identificación de fenotipos de resistencia. Según la evaluación de calidad externa por parte de la OMS en el 2001 se refleja que, pese al conocimiento de las guías internacionales y su uso, hay dificultades al identificar la susceptibilidad reducida a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*. Por otro lado, según el estudio para la estandarización del reporte de microbiología y susceptibilidad antimicrobiana de Turner y EA en el 2019, aún es vigente el uso de metodologías inadecuadas pese a la presencia de metodologías específicas para determinadas pruebas de susceptibilidad como la prueba en disco de cefoxitina para *Staphylococcus aureus*.

### **3.2 Problema central**

La determinación del problema central fue llevada a cabo usando la matriz de Vester para la elaboración del árbol de problemas (Anexo 1). Mediante esta matriz se logró determinar sus causas y efectos y otros problemas de menor relevancia. En consecuencia, se estableció que la falla en la identificación de posibles mecanismos de resistencia a partir de fenotipos observados es el problema sobre el cual se va a fundamentar el proyecto.

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana es una de las prioridades en salud pública a nivel mundial. La determinación de resistencias por medio de la técnica de Kirby Bauer constituye una práctica rutinaria en los laboratorios de análisis clínico (LAC) – área de microbiología, de mediana y alta complejidad (LAC-2 y LAC-3) según la clasificación clínica dada por el MSP en el acuerdo ministerial 5279 del 2015. La lectura interpretativa del antibiograma es la herramienta que permite determinar adecuadamente el fenotipo de resistencia que puede presentarse en microorganismos de importancia clínica (Coronell et al., 2018).

El desarrollo de nuevas técnicas moleculares y sistemas automatizados ha simplificado en gran medida el protocolo de identificación de fenotipos de resistencia en múltiples cepas bacterianas (Puttaswamy et al., 2018). A pesar de las ventajas que estos avances ofrecen, en cuanto a la reducción de errores y tiempo de procesamiento, los laboratorios no siempre cuentan con los recursos económicos suficientes o el personal capacitado necesario para su implementación y óptimo manejo. Además, es importante recalcar que los ensayos moleculares solo permiten obtener el genotipo de resistencia de una cepa a partir de la detección de factores de resistencia. Sin embargo, la fenotipificación de la resistencia antimicrobiana es la herramienta que permite evaluar la relación entre el antimicrobiano y el microorganismo, por lo que siempre, los métodos fenotípicos van a ser una herramienta complementaria a los métodos moleculares para establecer los resultados finales de los ensayos de susceptibilidad (van Belkum et al., 2018).

La falta de una herramienta para la lectura interpretativa del antibiograma genera complicaciones en la toma de decisiones clínicas y el control de microorganismos multirresistentes (Syal et al., 2017), al no existir una oportuna identificación de los resultados obtenidos a partir de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en disco. Como consecuencia, la ausencia de la interpretación de los resultados dificulta la administración de un tratamiento adecuado poniendo en peligro la vida del paciente fomentando el desarrollo de fenotipos y mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Por lo tanto, la finalidad de este trabajo de titulación es la elaboración de uno de los capítulos del libro *Lectura Interpretativa de Antibiograma*, el mismo que está a cargo del Coordinador de la Carrera de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, libro que se espera sirva como referencia y que estará adaptado a la realidad del Ecuador. El capítulo en cuestión está enfocado en la lectura e interpretación de antibiogramas para cocos Gram positivos en los laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad del país.

### 3.3 Definición de involucrados

El desarrollo del capítulo para la *“Lectura interpretativa del antibiograma en cocos Gram positivos”* requiere la intervención de las autoras del proyecto quienes se encargarán de recopilar la información teórica necesaria para la redacción del mismo. También serán las responsables de elaborar los diagramas para la representación gráfica de los fenotipos de resistencias además de la presentación final del capítulo previo a su publicación y de los gastos asociados a su elaboración.

El tutor del proyecto será el Mtr. Andrés Zabala quien se responsabilizará de la dirección y orientación de las estudiantes para el correcto desarrollo del capítulo. De este modo, guiará a las autoras del capítulo a la elaboración de los gráficos e ilustraciones sobre la disposición de los discos de antibióticos y la observación de fenotipos.

El Dr. Santiago Escalante Vanoni, Coordinador de la Carrera de Bioquímica Clínica - PUCE, es el autor intelectual del libro en el que será incluido el capítulo desarrollado en este proyecto, por lo tanto, será quien realice revisión final y la aprobación del contenido del capítulo, así como de su publicación.

Por otro lado, el desarrollo del presente proyecto beneficiará a los siguientes actores (Anexo 2):

- **Personal de laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad:** La realización de este proyecto beneficiará de manera directa al personal que trabaja en el laboratorio ya que permitirá el conocimiento de la importancia de la lectura interpretativa del antibiograma proporcionando los lineamientos oportunos para llevar a cabo correctamente esta actividad.
- **Médico tratante:** El proyecto contribuirá indirectamente a los médicos encargados de tratar infecciones bacterianas ya que contarán con un

reporte de susceptibilidad antimicrobiana de utilidad clínica en base a una correcta identificación de fenotipos y mecanismos de resistencia.

- **Paciente:** También se verán favorecidos de manera indirecta con la realización del proyecto ya que la lectura interpretativa del antibiograma permitirá contar con mejores opciones de tratamiento frente a microorganismos con resistencias antimicrobianas.
- **Estudiantes y docentes:** El desarrollo de una herramienta para la lectura interpretativa del antibiograma facilitará la formación de futuros profesionales de laboratorio con el conocimiento necesario para realizar la correcta lectura interpretativa del antibiograma.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo del proyecto

Promover la correcta identificación de posibles mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos a partir de los fenotipos observados en el antibiograma, en el personal de los servicios de microbiología de los laboratorios clínicos de mediana y alta complejidad.

### 4.2 Objetivo general

Diseñar el capítulo para la lectura, interpretación y determinación de los posibles mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos basado en los procedimientos y protocolos establecidos por organismos internacionales.

### 4.3 Objetivos específicos

- Describir las principales características, antibióticos para estudios de susceptibilidad y fenotipos de resistencia de cocos Gram positivos de importancia clínica más prevalentes en el Ecuador.
- Describir los criterios propuestos por organismos internacionales para inferir los mecanismos de resistencia a partir del fenotipo observado.
- Crear una guía visual sobre la correcta distribución de los discos de antibióticos y la observación de fenotipos para la identificación de mecanismos de resistencia.
- Diseñar el formato final del capítulo para que sea apto para su publicación.



## **5. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL**

### **5.1 Marco teórico**

#### **5.1.1 Generalidades de cocos Gram positivos**

Los cocos Gram positivos son un grupo heterogéneo de bacterias que carecen de endosporas y cuya forma es esférica. Cuentan con una pared celular formada principalmente por peptidoglucano, ácidos teicoicos y lipoteicoicos; estos componentes le brindan rigidez a la estructura bacteriana y le permiten desencadenar una respuesta inmunitaria en el huésped. Tanto el ácido teicoico, que se une al peptidoglucano por enlaces covalentes, como el ácido lipoteicoico, que está anclado a la membrana citoplasmática, se consideran factores de virulencia (Murray et al., 2016). Este grupo de bacterias puede clasificarse en los distintos géneros y especies descubiertos gracias a una serie de pruebas de laboratorio. Su primera subclasificación puede realizarse a partir de la presencia o ausencia de la actividad catalasa. Dependiendo de este resultado, se procede con pruebas adicionales como la coagulasa, CAMP, PYR, novobiocina, entre otras.

Estas bacterias pueden ser las causantes de una gran variedad de enfermedades que afectan la salud e integridad del ser humano. Bajo este contexto, pueden considerarse patógenos naturales u oportunistas, dependiendo de una serie de condiciones que incluyen los factores de virulencia más específicos, el estado inmunológico del hospedador y su ubicación en el mismo, entre otros (Murray et al., 2016). Entre los cocos Gram positivos de interés clínico serán abordados tres géneros principalmente: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* y *Enterococcus spp.* Los cocos Gram positivos catalasa positivos de importancia clínica corresponden al género *Staphylococcus spp.* Dentro de este género, la especie de mayor importancia clínica corresponde a *S. aureus*. Por otro lado, los cocos Gram positivos catalasa negativos de interés clínico son *Streptococcus spp.* y *Enterococcus spp.* Del género *Streptococcus* las especies más representativas son *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* y *S. viridans*. Mientras que del género *Enterococcus*, las especies más destacadas son *E. faecalis* y *E. faecium*.

#### **5.1.2 Generalidades de los antibióticos y mecanismos de resistencia**

Los antibióticos (antibacterianos) son medicamentos que combaten las infecciones causadas por bacterias, ya se eliminándolas o limitando su reproducción. Pueden ser utilizados en infecciones agudas o crónicas, así como también en el tratamiento profiláctico. Los antimicrobianos han sido agrupados en distintos grupos o familias, de acuerdo con su modo de acción, estructura química y farmacocinética. Los principales objetivos o blancos de acción de los

antibióticos son la pared celular, la membrana celular y la síntesis de ácidos nucleicos, complejos metabólicos y proteínas (Kirmusaoğlu et al., 2019). El uso indiscriminado o excesivo de antibióticos y la mutación genética son factores que promueven el desarrollo de nuevas resistencias a los antimicrobianos.

En general, las bacterias pueden presentar dos tipos de mecanismos de resistencia antibiótica: intrínsecos o adquiridos. La resistencia intrínseca es una facultad innata que le permite a la bacteria resistir naturalmente a un antibiótico o familia de antibióticos. Por otra parte, la resistencia adquirida es aquella que faculta a la bacteria con la capacidad de desarrollar mutaciones o cambios evolutivos que les permiten volverse capaces de evadir la acción de los antibióticos que inicialmente eran efectivos. Los mecanismos de resistencia incluyen: modificación de enzimas para inactivar el antibiótico, cambios en los sitios de unión al fármaco, disminución de la permeabilidad de la pared y bombas de flujo para disminuir la concentración del antibiótico (Oliphant y Eroschenko, 2015). El mecanismo predominante utilizado por las bacterias es la inactivación de fármacos a través de enzimas.

### **5.1.3 Mecanismos de resistencia puntuales de cocos Gram positivos**

*Staphylococcus aureus* es una bacteria que posee factores de virulencia puntuales que le permiten causar procesos infecciosos al invadir tejidos, evadir el sistema inmunitario del hospedador y producir toxinas. Además, *S. aureus* presenta una variedad de mecanismos de resistencia. Por ejemplo, la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos, la cual está mediada por la producción de penicilasas y la modificación de las PBP (gen *mecA*). La resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLSb) se atribuye a la presencia del gen *erm* (modificación ribosomal). La mutación puntual de topoisomerasas y la expresión de la bomba de expulsión activa (gen *NorA*) son factores causantes de resistencia a quinolonas.

La resistencia a aminoglucósidos, por su parte está relacionada al mecanismo de inactivación enzimática. El aumento de la bomba de expulsión activa (genes *tetK* y *tetL*) y la protección ribosomal (genes *tetM* y *tetO*) facultan a *S. aureus* para resistir la acción de tetraciclina, doxiciclina y minociclina. El mecanismo transferible *vanA* es el causante de la resistencia a vancomicina (Torres y Cercenado, 2010). Además, *S. aureus* presenta resistencia intrínseca a ceftazidima. Gracias a los distintos mecanismos de resistencia mencionados, *S. aureus* logra destruir la acción antibacteriana de diversos fármacos y por ende limita las opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones que produce.

Las bacterias del género *Streptococcus* son en su mayoría anaerobias facultativas y comúnmente se observan dispuestas en forma de pares o

cadena. Varias especies de este género destacan como patógenos frecuentes que causan infecciones en el ser humano. *S. pneumoniae* presenta resistencia a  $\beta$ -lactámicos por modificación de las PBP (gen *murmM*), la resistencia a quinolonas se debe a una mutación en los genes que codifican la topoisomerasa IV y la ADN girasa, finalmente la resistencia a MLSb está asociada a una modificación enzimática de la diana ribosómica y a las bombas de expulsión activas. *S. pyogenes* no presenta resistencia a penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos, sin embargo, las cepas que poseen el gen *ermB* presentan resistencia a clindamicina y macrólidos. *S. viridans* presenta resistencia a  $\beta$ -lactámicos debido a mutaciones en las PBP y *S. agalactiae* muestra resistencia a MLSb debido a la presencia del gen *erm(TR)* (Mederos et al., 2018). Este género bacteriano presenta resistencia intrínseca a ceftazidima y aminoglucósidos. Las resistencias antimicrobianas en estreptococos son un problema sanitario cada vez más preocupante y su aumento se ha relacionado directamente con el uso inadecuado de los antimicrobianos.

Las bacterias del género *Enterococcus* son anaerobias facultativas o capnófilas y morfológicamente se observan similares a los *Streptococcus*. Los enterococos poseen una limitada gama de factores de virulencia en comparación con los que se presentan en los géneros *Staphylococcus* o *Streptococcus*. Sin embargo, poseen mecanismos de resistencia que les permiten evadir la acción de ciertos antibióticos con la finalidad de causar infecciones en el ser humano. Por modificación de las PBPs o la producción de una  $\beta$ -lactamasa (menos frecuente) son capaces de desarrollar resistencia de alto nivel a los  $\beta$ -lactámicos. La resistencia a vancomicina se debe a la presencia de los genes *vanA* y *vanB2*. En general, los enterococos presentan resistencia intrínseca de bajo a nivel a los aminoglucósidos (enzimas modificantes), a clindamicina y a todas las cefalosporinas (Mederos et al., 2018). La mutirresistencia intrínseca propia de este género bacteriano, convierte a los *Enterococcus spp.* en patógenos nosocomiales de gran interés. Tanto *E. faecalis* como *E. faecium* presentan resistencia intrínseca a ceftazidima, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y sulfonamidas.

#### **5.1.4 Resistencia antimicrobiana de cocos Gram positivos en Ecuador**

Los cocos Gram positivos son, en su mayoría, bacterias cosmopolitas que pueden o no causar infecciones al ser humano dependiendo de su género y especie, así como también del sistema inmunitario del paciente. En el Ecuador, los registros disponibles evidencian la presencia cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina (87%) y cefazolina (60%) tanto de origen comunitario como hospitalario, asociadas a bacteremias e infecciones de piel y tejidos blandos (INSPI, 2018). El estudio realizado a un grupo de estudiantes de la Universidad Central del Ecuador muestra una prevalencia del 5.36% de portación asintomática de *Streptococcus pyogenes*, capaces de causar infección

en faringe y amígdalas (Ayala, 2017). Un análisis realizado en muestras obtenidas del Hospital Docente Pablo Arturo Suárez reveló la resistencia a tetraciclinas (83%), norfloxacin (57%) y eritromicina (39%) en cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* (Cevallos et al., 2012).

Entre los antibióticos que pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones por cocos Gram positivos están considerados: cefazolina, gentamicina, ciprofloxacina, clindamicina, amoxicilina + ácido clavulánico, linezolid, entre otros. Los antibióticos mencionados se encuentran en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos aprobado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) y son recetados de acuerdo con el sitio anatómico de infección, la gravedad de esta y los resultados de laboratorio en cuanto a susceptibilidad antimicrobiana.

El estudio microbiológico de *Staphylococcus spp.* incluye: la detección de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa para lo cual se utilizan discos de penicilina; la detección de resistencia a la meticilina testeada a partir de discos de cefoxitina; la detección de resistencia inducible a clindamicina al utilizar una combinación de discos de eritromicina y clindamicina; la detección de cepas de *S. aureus* resistentes a mupirocina de alto nivel utilizando discos de mupirocina. De igual manera, en el caso de *Streptococcus spp.* se testea la resistencia inducible a clindamicina. Por otro lado, en *Enterococcus spp.* se detecta la resistencia a aminoglucósidos de alto nivel utilizando discos de gentamicina o de estreptomina (CLSI, 2019).

#### **5.1.5 Generalidades de los lineamientos para la lectura interpretativa del antibiograma**

La lectura interpretativa del antibiograma está fundamentada en tres pilares, siendo estos la caracterización del fenotipo de resistencia frente a antibióticos de la misma familia, la deducción del fenotipo de resistencia y su posible mecanismo de resistencia y finalmente la inferencia de un fenotipo de resistencia de importancia clínica (Courvalin, 1996). Para que la lectura interpretativa del antibiograma pueda llevarse a cabo se debe identificar correctamente el género y la especie del microorganismo, seleccionar los antibióticos a evaluar y poseer conocimiento acerca de los mecanismos de resistencia que pueda presentar la bacteria de acuerdo con la epidemiología local (Coronell et al., 2018).

La medición de halos obtenida a partir de la técnica de Kirby Bauer, permite la predicción del éxito terapéutico al determinar si una bacteria tiene una respuesta sensible, intermedia, resistente o sensible dosis dependiente (SDD) frente a un determinado antibiótico. Con la categorización obtenida se debe

correlacionar dicha información con el fenotipo observado. La lectura interpretativa del antibiograma no puede prescindir de las categorías clínicas de respuesta a los antibióticos ya que estas se deben ajustar al mecanismo de resistencia inferido (Tascini et al., 2016). Es así como la lectura interpretativa del antibiograma permite la modificación de la categorización clínica según el mecanismo de resistencia deducido además de la predicción del comportamiento de la bacteria frente a otros antibióticos que no hayan sido evaluados en el antibiograma como ocurre en el caso de *S. aureus* al corregir su categorización frente a amicacina y tobramicina al presentar resistencia a gentamicina (Cantón, 2010).

Asimismo, la interpretación de resultados de la técnica de Kirby Bauer permite la determinación del comportamiento de ciertos antibióticos mediante sinergismos o antagonismos manifestados por mecanismos de resistencia bacterianos (Quentin–Noury, 2016). La selección de antibióticos depende de si se quiere inducir una determinada resistencia, predecir la resistencia a un determinado grupo de antibióticos o determinar resistencias asociadas en aquellos microorganismos que poseen más de un mecanismo para un determinado antibiótico (Tascini et al., 2016). El antibiograma también es útil para la detección de resistencias con un bajo nivel de expresión mediante el uso de discos marcadores. Dentro de este tipo de pruebas se encuentra el test en D para la determinación de una resistencia inducible a clindamicina. En esta prueba se espera ver un aplanamiento en el halo de eritromicina para la confirmación de este fenotipo (CLSI, 2019).

Por otro lado, los fenotipos observados a partir del antibiograma pueden ser clasificados como habituales, raros o imposibles según los puntos de corte establecidos y la epidemiología local. Ello permite predecir con mayor precisión el mecanismo de resistencia implicado y con ello determinar la mejor opción terapéutica (Mederos et al., 2018). Dentro de los fenotipos habituales se encuentra la resistencia a penicilina, oxacilina o meticilina en *S. aureus*. También la resistencia a ciprofloxacino en *S. pneumoniae* y su resistencia eritromicina y clindamicina (Coronell et al., 2018). Los fenotipos raros son aquellos de baja prevalencia o que han sido reportados en otros países como resistencia a vancomicina en *Enterococcus* y la resistencia a linezolid en *Staphylococcus spp.* por gen transmisible *cfr*. Finalmente los fenotipos imposibles como sensibilidad a antibióticos en microorganismos que se conoce que poseen resistencias intrínsecas o la resistencia a teicoplanina en *S. aureus* y *Streptococcus spp.* betahemolíticos.

## 5.2 Marco conceptual

- **Antagonismo:** disminución del efecto bactericida que normalmente un antibiótico tendría por su cuenta tras su interacción con otros antibióticos (Bollenbach, 2015).
- **Antibiograma:** herramienta de laboratorio que permite estudiar la respuesta de una bacteria frente a un determinado antibiótico. Este estudio permite caracterizar a una bacteria en función de la respuesta que tendría en tratamiento. Puede clasificarse como sensible, intermedio o resistente de acuerdo con los puntos de corte establecidos por organismos internacionales (Quentin–Noury, 2016).
- **Antibiótico:** medicamento utilizado para la prevención y tratamiento de infecciones causadas exclusivamente por bacterias (Calhoun y Hall, 2020). No tienen acción frente a virus ni hongos.
- **Fenotipo de resistencia:** desarrollo de resistencia bacteriana a uno o más antibióticos sin la presencia de alteraciones genéticas (Corona y Martínez, 2013).
- **Lectura interpretativa:** es la interpretación terapéutica de los resultados obtenidos en el antibiograma con el fin de identificar fenotipos y mecanismos de resistencia (Courvalin, 1996).
- **Mecanismo de resistencia:** capacidad intrínseca o adquirida de la bacteria para evitar la acción de ciertos antibióticos a partir de la expresión de genes específicos (Reygaert, 2018).
- **Prueba de Kirby Bauer:** también conocida como método de difusión en disco, es una prueba de susceptibilidad antimicrobiana que estudia la reacción de las bacterias frente a productos químicos específicos, para seleccionar el mejor antibiótico que puede administrarse en una infección puntual (Nassar et al., 2019).
- **Sinergismo:** interacción de antibióticos capaz de potenciar el efecto bactericida que tendría un solo antibiótico por su cuenta (Bollenbach, 2015).

## **6. MARCO METODOLÓGICO**

### **7.1 Metodología y técnicas de la investigación**

La recopilación de la información necesaria para la redacción del documento sobre la lectura interpretativa del antibiograma se realizará mediante una consulta bibliográfica a partir de bases de datos como PubMed y Clinical Key, seleccionando la información necesaria para la redacción de los subtemas propuestos en la estructura del capítulo. La información epidemiológica se obtendrá de los documentos publicados por el INSPI en el Ecuador y de los reportes de vigilancia epidemiológica realizados por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud. La información obtenida será sometida a la lectura y análisis crítico con el fin de obtener bibliografía actualizada.

Por otro lado, la galería de imágenes necesarias para la elaboración de la guía visual se obtendrá mediante ilustraciones didácticas sobre la distribución de los discos de antibióticos y los mecanismos de resistencia. Dichas guías serán realizadas por las autoras de este capítulo.

Dicha guía constará de una descripción teórica de los fenotipos y mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos de importancia clínica, al igual que una representación gráfica de los mismos. La versión final será entregada al autor intelectual del libro para su publicación cuando este se encuentre terminado.

A continuación, consta la matriz de planificación del proyecto en la que se detallan las actividades a seguir con el fin de cumplir los objetivos propuestos anteriormente.

**Tabla 1.**

*Matriz de Marco Lógico*

NIVELES DE OBJETIVO		INDICADOR	FUENTE DE VERIFICACIÓN	SUPUESTOS
<b>OBJETIVO DEL PROYECTO</b>	Promover la correcta identificación de posibles mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos a partir de los fenotipos observados en el antibiograma en el personal de los laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad.	Control de calidad y validación de resultados de susceptibilidad por el personal de laboratorio.	Matriz de desempeño de las actividades.	Todas las actividades deben ser cumplidas en más del 95% dentro de la matriz de desempeño de actividades.
<b>OBJETIVO DEL GENERAL</b>	Diseñar el capítulo para la lectura, interpretación y determinación de los posibles mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos basado en los procedimientos y protocolos establecidos por organismos internacionales.	Número de fenotipos y mecanismos de resistencia representados en el capítulo con su guía de identificación y reporte.	Lista de mecanismos con su guía de identificación.	Todos los mecanismos de resistencia descritos deben tener información bibliográfica y guía visual de su resultado en el antibiograma.
<b>COMPONENTE</b>	<b>1. Describir las principales características, antibióticos para estudios de susceptibilidad y fenotipos de resistencia en cocos Gram positivos de importancia clínica más prevalentes en el Ecuador.</b>	Número de contenidos del capítulo.	Listado de los contenidos del capítulo.	
<b>ACTIVIDADES</b>	1) Establecer los contenidos del capítulo.			
	2) Definir estrategias de búsqueda bibliográfica.	Número de artículos sobre caracterización del fenotipo de resistencia. Deben cumplir con los criterios de inclusión establecidos a partir del estudio de sensibilidad de un microorganismo previamente identificado frente a grupos de antibióticos de una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes.	Tabla analítica en la que conste el resumen de los estudios incluidos.	Toda la información bibliográfica está disponible y completa.
	3) Realizar búsqueda bibliográfica de los contenidos establecidos.			
	4) Lectura de resúmenes de la literatura revisada.			
	5) Selección de artículos según criterios de inclusión.			
	6) Definición de mecanismos de resistencia que van a ser incluidos en el capítulo.			
	7) Redacción del borrador de las primeras secciones del capítulo.			



NIVELES DE OBJETIVO		INDICADOR	FUENTE DE VERIFICACIÓN	SUPUESTOS
<b>COMPONENTE</b>	<b>2. Describir los criterios propuestos por organismos internacionales para inferir los mecanismos de resistencia a partir del fenotipo observado.</b>	Criterios obtenidos de la revisión bibliográfica.	Listado de criterios obtenidos de la revisión bibliográfica.	
<b>ACTIVIDADES</b>	1) Realizar la revisión bibliográfica de los criterios para estudio de susceptibilidad antimicrobiana.			
	2) Describir los criterios para estudios de susceptibilidad antimicrobiana en cocos Gram positivos establecidos en guías internacionales (CLSI, EUCAST, SFM, etc.).	Guías internacionales.	Listado de guías usadas para la determinación de los mecanismos de resistencia.	
	3) Describir los criterios para la inferencia del mecanismo de resistencia a partir del fenotipo observado.	Número de criterios descritos por CLSI, EUCAST, SFM, etc. según los mecanismos de resistencia seleccionados.	Listado de criterios usados en el capítulo.	No hay limitaciones en cuanto a la inferencia de mecanismos de resistencia a partir de los fenotipos obtenidos.
	4) Redacción del borrador de la siguiente sección del capítulo.			
<b>COMPONENTE</b>	<b>3. Crear una guía visual sobre la correcta distribución de los discos de antibióticos y la observación de fenotipos para la identificación de mecanismos de resistencia.</b>	Elaboración de la guía visual.	Registro virtual de diagramas.	
<b>ACTIVIDADES</b>	1) Revisar documentos sobre relaciones entre antibióticos para realizar ilustraciones referentes a sinergismos y antagonismos.			
	2) Realizar una lista de antibióticos que deben usarse según el género y especie de cada bacteria para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.	Número de antibióticos seleccionados.	Matriz de antibióticos seleccionados.	
	3) Realizar representaciones gráficas de la disposición de los discos de antibióticos para la identificación de fenotipos de resistencia.			
	4) Realizar las representaciones gráficas de los fenotipos de resistencia.	Número de ilustraciones realizadas.	Registro virtual de diagramas.	Se obtiene la representación gráfica de más del 90% de los fenotipos de resistencia mediante gráficos.
	5) Seleccionar las ilustraciones que van a ser incluidas en el capítulo.	Número de ilustraciones seleccionadas.		

NIVELES DE OBJETIVO		INDICADOR	FUENTE DE VERIFICACIÓN	SUPUESTOS
<b>COMPONENTE</b>	<b>4. Diseñar el formato final del capítulo para que sea apto para su publicación.</b>			Material didáctico para ayudar a solucionar dudas a profesionales del laboratorio de microbiología.
<b>ACTIVIDADES</b>	1) Recopilar la información descrita hasta el momento.	Elaboración del capítulo.	Capítulo terminado.	
	2) Redactar la primera versión del capítulo.			
	3) Adjuntar la guía visual a la primera versión del capítulo.			
	4) Revisar y modificar la información descrita en el capítulo.	Capítulo terminado.	Capítulo terminado.	Todas las revisiones son entregadas en el plazo establecido.
	5) Revisar el diseño gráfico del capítulo.			
	6) Entrega del documento final de trabajo de titulación en formato electrónico (CD) para evaluación.	Capítulo entregado.	Capítulo entregado.	

## 7.2 Recursos

Los recursos necesarios para la elaboración de este trabajo de titulación se detallan en la siguiente tabla:

**Tabla 2**

### *Recursos*

Tipo de recurso	Detalle
Institucionales	Laboratorio de Investigación L011 de la Carrera de Bioquímica Clínica PUCE.
Tecnológicos	Acceso a bases de datos, conexión a internet, procesador digital de texto, programa para ilustración.
Humanos y funciones	Investigadores del Laboratorio de Investigación 011 de la Carrera de Bioquímica Clínica, autor intelectual del libro para su revisión y publicación, diseñador gráfico, autores del capítulo
Materiales	Materiales de escritorio para ilustración.

## 7.3 Sostenibilidad

Este proyecto será una herramienta de apoyo para la formación del personal de los laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad ya que su función es orientar la correcta lectura interpretativa del antibiograma al formar parte de un libro realizado por el Dr. Santiago Escalante. Además, el libro está sujeto a futuras ediciones según se vayan publicando avances en la lectura interpretativa del antibiograma, garantizando su permanente actualización y utilidad dentro del ámbito del laboratorio clínico-microbiológico.

#### **7.4 Solicitudes y autorizaciones**

La aprobación de este plan por parte de la carrera de Bioquímica Clínica y Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

### **8. ASPECTOS ÉTICOS**

Toda la información presentada en el capítulo está desarrollada por las autoras del mismo. También se garantiza que toda la bibliografía empleada será citada y referenciada según las normas APA 7ma edición. Por otro lado, previo a la publicación del capítulo del libro, este será sometido a revisión por la coordinación de la carrera o por quien designen las autoridades con el fin de asegurar que la información contenida en el mismo es apropiada para los fines a los que esta apunta. Además, la redacción y edición del capítulo se basará en los lineamientos propuestos por el Centro de Publicaciones de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

#### **8.1 Cláusula para el manejo de los productos obtenidos en el trabajo de grado titulado “Lectura interpretativa del antibiograma de cocos Gram positivos”**

El presente estudio tiene como finalidad la elaboración del capítulo de un libro a cargo del Dr. Santiago Escalante, coordinador de la carrera de Bioquímica Clínica – PUCE, por lo que toda la información incluida en el capítulo será entregada a la coordinación de la carrera en formato digital para su posterior manejo y utilización.

Nosotras, María Fernanda Cañadas Manosalvas C.I.; 172652899-3 y Paula Daniela García Jarrín C.I.; 172379621-3 como autoras del capítulo mencionado autorizamos el uso de este únicamente para propósitos académicos.

## 9. PRESUPUESTO

Concepto	Cantidad	Coste unitario (USD)	Coste total (USD)
<b>1</b> Gastos de personal			
Valor por hora por estudiante*	2	1920.00	3840.00
<b>2</b> Materiales de oficina			
Resma de papel bond	1	4.00	4.00
CDs	5	1.00	5.00
Anillados	7	2.50	17.50
Impresiones (número de hojas impresas)	200	0.25	50.00
<b>3</b> Servicios			
Servicios de luz y teléfono (meses)	6	20.00	120.00
Servicios de Internet (meses)	6	48.00	96.00
Biorender (meses)	6	35.00	210.00
Adobe ilustrator (meses)	6	21.00	126.00
<b>4</b> Bibliografía			
CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30ª Edición	1	180.00	180.00
Pago por acceso de artículos de investigación online	10	30.00	300.00
<b>TOTAL</b>			<b>4948.50</b>

\*Nota: 8h diarias por seis meses

RESUMEN CONCEPTOS	USD
<b>1</b> Gastos de personal	3840.00
<b>2</b> Materiales de oficina	76.50
<b>3</b> Servicios	552.00
<b>4</b> Bibliografía	480.00
<b>Total</b>	<b>4948.50</b>

El presupuesto del proyecto será financiado por los estudiantes a cargo de este.

## **10. RESULTADOS ESPERADOS**

El resultado esperado tras la culminación de este proyecto de investigación consiste en la presentación de una herramienta de apoyo titulada *Lectura interpretativa del antibiograma en cocos Gram positivos*. Dicho documento abarca todos los aspectos teóricos que deben ser considerados para que se de una adecuada identificación de fenotipos y mecanismos de resistencia. Además, esta herramienta permitirá obtener una línea base acerca de la epidemiología de los mecanismos de resistencia más prevalentes de este grupo de bacterias en el Ecuador. Asimismo, la guía estará complementada por una herramienta visual basada en gráficos e ilustraciones con el fin de facilitar la formación del personal en cuanto a la lectura interpretativa del antibiograma.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andreassan, S.; Zalounina, A.; Paul, M.; Sanden, L.; Leibovicic, L. (2017). Interpretative reading of the antibiogram – a semi-naïve Bayesian approach. *Artificial Intelligence in Medicine*. 65 (3), 209-217  
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.08.004>
- Ayala, F. (2017). Prevalencia de portación asintomática de *Streptococcus pyogenes* causante de faringoamigdalitis en estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, en el período enero a febrero 2017. *Universidad Central del Ecuador*.  
<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11433/1/T-UCE-0006-004-2017.pdf>
- Bollenbach, T. (2015). Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution., 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.05.008>
- Calhoun, C., y Hall, G. (2020). Antibiotics. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>
- Cantón, R. (2010). Lectura interpretativa del antibiograma: una necesidad clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(6), 375-385. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.01.001
- Cevallos, J., Montalvo, A., Martínez, R., Palma, R., y Delgado, A. (2012). Resistencia bacteriana en infecciones hospitalarias y adquiridas y su relación con hábitos de prescripción de antibióticos. *Revista de Investigación Científica*.  
[https://www.researchgate.net/publication/317831868\\_Resistencia\\_bacteriana\\_en\\_infecciones\\_hospitalarias\\_y\\_adquiridas\\_y\\_su\\_relacion\\_con\\_habitos\\_de\\_prescripcion\\_de\\_antibioticos](https://www.researchgate.net/publication/317831868_Resistencia_bacteriana_en_infecciones_hospitalarias_y_adquiridas_y_su_relacion_con_habitos_de_prescripcion_de_antibioticos)
- Clinical & Laboratory Standards Institute [CLSI]. (2019). *M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (29<sup>a</sup> ed).
- Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. (2019). Recommandations. *Société Française de Microbiologie*. [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019\\_V1.0.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf)
- Corona, F., y Martinez, J. (2013). Phenotypic Resistance to Antibiotics. *Antibiotics*, 2(2), 237-235. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020237>
- Coronell, W., Arteta, C., y Dueñas, C. (2018). Interpretive Reading of the Antibiogram: A Tool for Clinical Practice. *Sepsis*, 95 - 115.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7_8)
- Courvalin, P. (1996). Interpretative reading of invitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clinical Microbiology and Infection*, 2(1), 26-34. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)64242-7/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64242-7/pdf)
- Google maps. (2020). Pontificia Universidad Católica del Ecuador.  
[https://www.google.com/maps/place/Pontificia+Universidad+Cat%C3%B3lica+del+Ecuador/@-0.2102857,](https://www.google.com/maps/place/Pontificia+Universidad+Cat%C3%B3lica+del+Ecuador/@-0.2102857)

78.4919878,17.71z/data=!4m5!3m4!1s0x0:0x7cc4dcd53937a7dd!8m2!3d-0.2094529!4d-78.4918189

- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2016). Informe Control de Calidad en Bacteriología y Resistencia a los Antimicrobianos. <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2017/07/INFORME-CONTROL-CALIDAD-2016.pdf>
- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2018). Resistencia antimicrobiana. [https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2019/08/gaceta\\_ram2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf)
- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2019). *Manual de Vigilancia del Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos*. <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2019/02/Manual-de-vigilancia-2019.pdf>
- Instituto ANLIS/Malbrán. (2012). *Método de Determinación de Sensibilidad Antimicrobiana por Difusión*. [http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/02-METODO\\_DE\\_DETERMINACION\\_DE\\_SENSIBILIDAD\\_ANTIMICROBIANA\\_POR\\_DIFUSION\\_2012.pdf](http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/02-METODO_DE_DETERMINACION_DE_SENSIBILIDAD_ANTIMICROBIANA_POR_DIFUSION_2012.pdf)
- Kirmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., y Kocazeybek, B. (2019). Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods, *Introductory chapter: The Action Mechanisms of Antibiotics and Antibiotic Resistance* (pp. 1-9). IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.85211
- Larrosa, M.N., et al. (2018). Del CLSI al EUCAST, una transición necesaria en los laboratorios españoles. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 38(2), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.09.014>
- Mederos, H.J., Presedo, L.C., y Larrea, F.R.R. (2018). Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(4), 603 - 619. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85123>
- Ministerio de Salud Pública [MSP]. (2015). Modelo de gestión, organización y funcionamiento de la Red Nacional de Laboratorios de Análisis Clínico para Diagnóstico y Vigilancia de la Salud Pública del MSP. *Gobierno Nacional de la República del Ecuador*. [https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac\\_00005279\\_2015%2029%20jul.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_00005279_2015%2029%20jul.pdf)
- Murray, P., Rosenthal, K., y Pfaller, M. (2016). *Medical Microbiology* (8va Ed). Elsevier. ISBN: 978-0-323-29956-5
- Nassar, M., Hazzah, W., y Bakr, W. (2019). Evaluation of antibiotic susceptibility test results: how guilty a laboratory could be? *Journal of the Egyptian Public Health Association*, 94(4). [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329728/pdf/42506\\_2018\\_Article\\_6.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329728/pdf/42506_2018_Article_6.pdf)



- Oliphant, C., y Eroschenko, K. (2015). Antibiotic Resistance, Part 1: Gram-positive Pathogens. *The Journal for Nurse Practitioners*, 11(1), 70-78. [https://www.npjournal.org/article/S1555-4155\(14\)00645-X/pdf](https://www.npjournal.org/article/S1555-4155(14)00645-X/pdf)
- Panamerican Health Organization [PAHO]. (2005). *Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana*. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf>
- Pontificia Universidad Católica del Ecuador [PUCE]. (2014). *Escuela de Bioanálisis Bioquímica Clínica* [Tríptico].
- PUCE. (2019). *Pontificia Universidad Católica del Ecuador*. <https://www.puce.edu.ec/>
- Puttaswamy, S., Kishore, S., Regunath, H., Smith, L., y Sengupta, S. (2018). A Comprehensive Review of the Present and Future Antibiotic Susceptibility
- Quentin–Noury, C. (2016). Automatisation de l'antibiogramme au laboratoire de bactériologie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016 (482), 49-59. DOI: 10.1016/S1773-035X(16)30172-1
- Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294229/>
- Syal, K.; Mo, M.; Yu, H.; Iriya, R.; Jing, W.; Guodong, S.; Wang, S.; E. Grys, T.; E. Haydel, S. y Tao, N. (2017). Current and emerging techniques for antibiotic susceptibility tests. *Theranostics*. 7(7), 1795-1805. doi: 10.7150/thno.19217
- Testing (AST) Systems. *Archives of Clinical Microbiology*, 3(83), 1-9. doi:10.4172/1989-8436.100083
- Torres, C., y Cercenado, E. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(8), 541 - 553. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X10000844?via%3Dihub>
- Turner P, Ashley EA. (2019). Standardising the reporting of microbiology and antimicrobial susceptibility data. *Lancet Infect Dis*. 19(11),1163-1164. doi:10.1016/S1473-3099(19)30561-4
- Van Belkum, A., Bachmann, T., Gorm, J., Kahlmeter, G., Mohess, A., Becker, K., Hays, J., Woodford, N., Mitsakakis, K., Moran-Gilad, J., Vila, J., Peter, H., Rex, J., Dunne, W., y JPIAMR AMR-RDT (2018). Developmental roadmap for antimicrobial susceptibility testing systems. *Nature Reviews Microbiology*. 17, 51-62 <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0098-9>

## 12. CRONOGRAMA

*Fecha de inicio: lunes 31 de agosto de 2020*

*Fecha de finalización: viernes 12 de febrero del 2021*

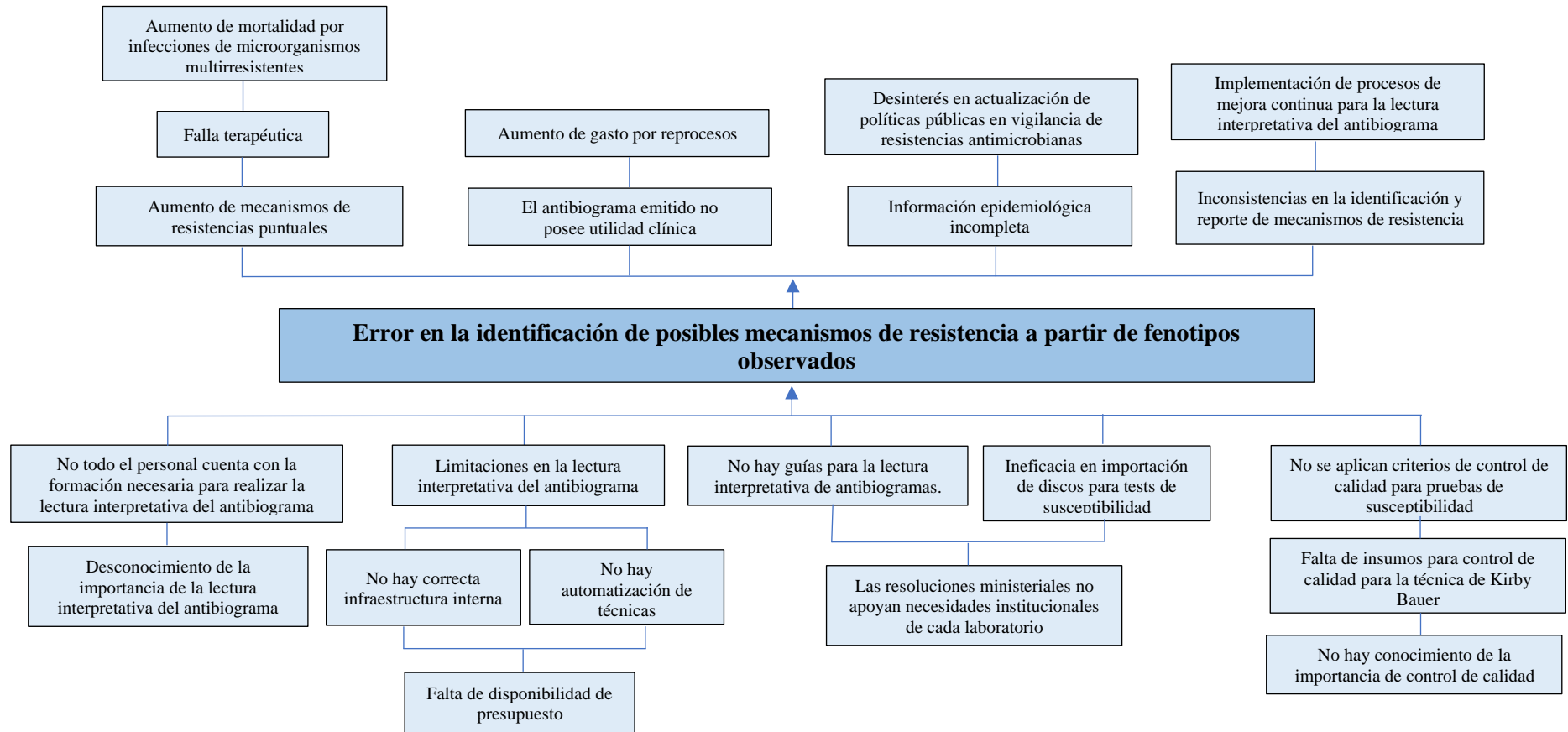
Semana	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4				Mes 5				Mes 6			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<b>Componente 1</b>																								
<b>Actividad 1.1</b> Establecer los contenidos del capítulo																								
<b>Actividad 1.2</b> Definir estrategias de búsqueda bibliográfica																								
<b>Actividad 1.3</b> Realizar búsqueda bibliográfica de los contenidos establecidos																								
<b>Actividad 1.4</b> Lectura de resúmenes de la literatura revisada																								
<b>Actividad 1.5</b> Selección de artículos según criterios de inclusión																								
<b>Actividad 1.6</b> Definición de mecanismos de resistencia que van a ser incluidos en el capítulo																								
<b>Actividad 1.7</b> Redacción del borrador de las primeras secciones del capítulo																								
<b>Componente 2</b>																								
<b>Actividad 2.1</b> Realizar la revisión bibliográfica de los criterios para estudio de susceptibilidad antimicrobiana																								
<b>Actividad 2.2</b> Describir los criterios para estudios de susceptibilidad antimicrobiana en cocos Gram positivos establecidos en guías internacionales (CLSI, EUCAST, SFM, etc.).																								
<b>Actividad 2.3</b> Describir los criterios para la inferencia del mecanismo de resistencia a partir del fenotipo observado.																								
<b>Actividad 2.4</b> Redacción del borrador de la siguiente sección del capítulo																								

	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4				Mes 5				Mes 6			
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<b>Componente 3</b>																								
<b>Actividad 3.1</b> Revisar documentos sobre relaciones entre antibióticos para realizar ilustraciones referentes a sinergismos y antagonismos.																								
<b>Actividad 3.2</b> Realizar una lista de antibióticos que deben usarse según el género y especie de cada bacteria para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana																								
<b>Actividad 3.3</b> Realizar representaciones gráficas de la disposición de los discos de antibióticos para la identificación de fenotipos de resistencia.																								
<b>Actividad 3.4</b> Realizar las representaciones gráficas de los fenotipos de resistencia.																								
<b>Actividad 3.5</b> Seleccionar las ilustraciones que van a ser incluidas en el capítulo.																								
<b>Componente 4</b>																								
<b>Actividad 4.1</b> Recopilar la información descrita hasta el momento.																								
<b>Actividad 4.2</b> Redactar la primera versión del capítulo.																								
<b>Actividad 4.3</b> Adjuntar la guía visual a la primera versión del capítulo.																								
<b>Actividad 4.4</b> Revisar y modificar la información descrita en el capítulo.																								
<b>Actividad 4.5</b> Revisar el diseño gráfico del capítulo.																								
<b>Actividad 4.6</b> Entrega del documento final de trabajo de titulación en formato electrónico (CD) para evaluación.																								

### 13. ANEXOS

#### Anexo 1

#### Árbol de problemas



## Anexo 2

### Matriz de Involucrados

<b>Grupo, institución o persona</b>	<b>Intereses</b>	<b>Problemas percibidos</b>	<b>Mandatos y Recursos</b>
<b>Investigadores</b>	Obtener un capítulo sobre la lectura interpretativa del antibiograma con información completa que sirva de guía en el ámbito profesional.	La falta de lectura interpretativa homologada en el Ecuador resulta en errores en la identificación de mecanismos de resistencia en cocos Gram positivos.	Redacción del capítulo  Financiamiento del proyecto
<b>Autor intelectual del libro</b>	Obtener un capítulo sobre la lectura interpretativa del antibiograma listo para su recopilación y publicación como parte de un libro.	En el Ecuador, los laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad carecen de una herramienta que oriente la lectura interpretativa del antibiograma lo que genera deficiencias en este ámbito.	Autor intelectual del libro  Responsable de la organización, revisión, edición final y publicación del capítulo y libro.
<b>Investigadores del Laboratorio de Investigación de Microbiología Clínica</b>	Contribuir a la obtención de una herramienta que instruya sobre la lectura interpretativa del antibiograma	Ninguno	Apoyo a los autores del libro en la generación de ilustraciones de mecanismos de resistencia.

<b>Grupo, institución o persona</b>	<b>Intereses</b>	<b>Problemas percibidos</b>	<b>Mandatos y Recursos</b>
<b>Personal de laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad</b>	Contar con una guía para la lectura interpretativa del antibiograma en cocos Gram positivos.	No existe una guía que recopile todos los criterios y recomendaciones de organismos internacionales para la lectura interpretativa del antibiograma.	Recomendaciones sobre los temas a tratar en futuras ediciones del capítulo.
<b>Estudiantes y docentes de la carrera</b>	Fortalecer su formación como profesionales de laboratorio en la lectura interpretativa del antibiograma.	No existe una herramienta de enseñanza dinámica y explícita que indique cómo realizar la lectura interpretativa del antibiograma.	Recomendaciones sobre los temas a tratar en futuras ediciones del capítulo.
<b>Médico tratante</b>	Beneficio indirecto del proyecto al recibir reportes con utilidad clínica a partir de la correcta lectura interpretativa del antibiograma.	Los reportes de resultado del antibiograma carecen de la identificación de mecanismos de resistencia disminuyendo su utilidad clínica.	Recomendaciones sobre los temas a tratar en futuras ediciones del capítulo.
<b>Pacientes</b>	Beneficio indirecto del proyecto al contar con mejores opciones de tratamiento tras la correcta identificación de mecanismos de resistencia.	El tratamiento antibiótico proporcionado en ocasiones no tiene efectividad in vivo ya que no se identifican los mecanismos de resistencia de cocos Gram positivos.	Ninguno

### Anexo 3

#### Árbol de objetivos

