

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

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**LECTURA INTERPRETATIVA DEL ANTIBIOGRAMA EN  
ENTEROBACTERALES 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**

**Autores**

**JOAN FERNANDO CHÁVEZ TAMAYO  
MARÍA GABRIELA GAINZA UBILLUS**

**DIRECTOR**

**Dr. Santiago Escalante Vanoni**

**QUITO, 2021**

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Joan Fernando Chávez Tamayo, C.I. 1717124737, autor del trabajo de graduación titulado “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales 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”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad



JOAN FERNANDO CHÁVEZ TAMAYO

C.I. 1717124737

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, María Gabriela Gainza Ubillus, C.I. 1726773334, autora del trabajo de graduación titulado “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales 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”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad



MARÍA GABRIELA GAINZA UBILLUS

C.I. 1726773334

## CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de las Señor Joan Fernando Chávez Tamayo y Señorita María Gabriela Gainza Ubillus titulado “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales 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” han concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Santiago Escalante Vanoni', is centered on the page.

Dr. Santiago Escalante Vanoni

Director

Quito, 2021

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todos quienes lo hicieron posible. A todas las personas en un mundo afectado por una pandemia, con este aporte y mi futuro servicio en el área de la salud espero ayudar a quienes lo necesiten.

A mis padres, por hacerme quien soy, por apoyar mi camino, confiar en mí y darme la fuerza y seguridad que tanto se necesita para seguir.

A mi familia, por hacerme sentir orgulloso de quien soy, por darme su admiración que motivaron el camino que seguir y por enseñarme que estoy para servir.

A mis amigos, por darme ese respiro y ser parte fundamental como una segunda familia, especialmente a quienes compartimos los mejores momentos de principio a fin.

A mis maestros, su compromiso dedicación inspiraron en mí todo lo que conseguí para superarme ser mejor y no rendirme jamás.

A mi compañera, de trabajo como de vida, por tu apoyo en los momentos más difíciles, por confiar en mí para conseguir esto juntos, me enorgullece haber seguido este camino junto a ti.

*Joan Chávez*

Dedico este trabajo a Dios, quien me enseñó el verdadero significado del servicio y amor, mi esfuerzo y mi profesión son para servirlo a Él.

A mis padres, porque su esfuerzo, incansable trabajo y dulce amor me ha llevado a ser la persona que soy el día de hoy.

A mis abuelitos que son parte fundamental en mi vida, su gran cariño y apoyo me acompañan cada día de mi vida.

A mi hermana, su dulce amor, cariño y apoyo fueron mi pilar para trabajar y ser una mejor persona y profesional día a día.

A mis maestros, tutores, amigos y todas aquellas personas que contribuyen en mi formación profesional y personal. Su gran esfuerzo da frutos cada día.

A mi compañero de vida. Tu eres mi mayor orgullo, este trabajo es fruto de nuestro gran esfuerzo.

*Gabriela Gainza*

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por permitirnos crecer y culminar con éxito en nuestra etapa universitaria. Por su amor e infinita paciencia crecemos y avanzamos cada día.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por una educación basada en valores y todas las oportunidades para crecer como profesionales de la salud. Ser más para servir mejor.

Al Doctor Santiago Escalante Vanoni, por la oportunidad de participar en este gran proyecto, por sus consejos y asesoramiento en cada paso de nuestra carrera y de este trabajo.

Al Mtr, Andrés Zabala por su constantes consejos y apoyo brindados durante toda nuestra etapa universitaria y en el desarrollo de este proyecto.

A la Mtr. Sandra Andrade y Mtr. Delia Sosa por su incondicional apoyo, guía y consejos que nos permitió desarrollar con éxito este proyecto. Su dedicación y vocación como profesionales nos dejan un modelo a seguir para ser siempre mejores en todos los aspectos de nuestras vidas.

Al Mtr. Eduardo Villacís y Dr. Jorge Reyes por todos los consejos impartidos que nos permitieron desarrollar y culminar con éxito este proyecto.

A todos los profesores y personas que conforman la carrera de Bioquímica Clínica por impartir en nosotros sus conocimientos académicos y de vida bajo los valores católicos. Para nosotros son más que profesores, son amigos y colegas.

A la Arq. Martha García por su colaboración en la digitalización de las ilustraciones en el trabajo presente, gracias por su predisposición, disponibilidad y apertura para culminar con éxito este proyecto.

A nuestras amigas incondicionales y compañeras de trabajo, Pau y Fer, gracias por su cariño y apoyo que fueron fundamentales durante toda la carrera y la culminación de este proyecto.

## RESUMEN

**Introducción:** El orden “Enterobacterales” es el grupo de bacilos Gram negativos de mayor importancia clínica debido a su capacidad de producir infecciones en población inmunocompetente e inmunocomprometida. La resistencia antibiótica de este orden se ha convertido en una problemática de salud pública a nivel mundial ya que son capaces de adquirir y transmitir resistencia a múltiples antimicrobianos. En la actualidad el método más utilizado para la detección de fenotipos de resistencia es Kirby Bauer debido a su bajo costo y sencillez. Sin embargo, la inadecuada lectura interpretada del antibiograma conlleva fallas en la identificación de fenotipos de resistencia siendo este el problema central de esta investigación. Por lo tanto, este proyecto se enfoca en crear una herramienta teórica e ilustrativa enfocada en la determinación, lectura e interpretación de los mecanismos de resistencia en enterobacterales que sirve como base para la lectura interpretada del antibiograma.

**Metodología:** El proyecto se realizó en cuatro componentes. El primer componente se centró en la búsqueda bibliográfica de las características generales de los enterobacterales, mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos en enterobacterales y la epidemiología a nivel mundial, regional y local. En el segundo componente se incluyeron las directrices para la lectura interpretada del antibiograma que comprende la selección y disposición de discos antibióticos, así como, la identificación fenotípica de mecanismos de resistencia. El tercer componente comprende el diseño de la representación gráfica de la disposición de discos en enterobacterales y fenotipos de resistencia. Por último, el cuarto componente tuvo como objetivo el diseño gráfico final del capítulo.

**Resultados:** Se redactó el capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en Enterobacterales” que formará parte del libro para la lectura interpretativa del antibiograma. De igual manera, se diseñaron las representaciones gráficas respecto a la disposición de discos y fenotipos de resistencia observados en el antibiograma.

**Conclusiones:** La guía para la lectura interpretada del antibiograma es una herramienta indispensable en el laboratorio de microbiología ya que aporta valor clínico al reporte de resultados debido a que ayuda a identificar resistencia intrínsecas y adquiridas que pueden desembocar en fracasos terapéuticos si no son identificadas adecuadamente. De igual manera contribuye como herramienta epidemiológica generando información de cepas

resistentes circulantes en el ámbito comunitario y hospitalario, también, es una herramienta de control de calidad ya que proporciona una guía para la inferencia de mecanismos de resistencia.

**Palabras Clave:** Mecanismos de resistencia, enterobacteriales, bacilos Gram negativos, antibiograma, lectura interpretada, fenotipo de resistencia, Kirby Bauer, estudios de susceptibilidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** The order “Enterobacterales” is the group of Gram-negative bacilli of greater clinical importance due to its capacity to cause infections in immunocompetent and immunocompromised populations. Antibiotic resistance of this order has become a public health problem worldwide since they are capable of acquiring and transmitting resistance to multiple antimicrobials. Currently the most widely used method for detecting resistance phenotypes is Kirby Bauer due to its low cost and simplicity. However, the inadequate interpreted reading of the antibiogram leads to failures in the identification of resistance phenotypes, this being the central problem of this research. Therefore, this project focuses on creating a theoretical and illustrative tool focused on the determination, reading and interpretation of resistance mechanisms in enterobacterials that serves as the basis for the interpreted reading of the antibiogram.

**Methodology:** The project was carried out in four components. The first component focused on the bibliographic search of the general characteristics of enterobacterials, intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterobacterials, and epidemiology at the global, regional and local levels. The second component included the guidelines for the interpreted reading of the antibiogram that includes the selection and arrangement of antibiotic discs, as well as the phenotypic identification of resistance mechanisms. The third component comprises the design of the graphic representation of the disc arrangement in enterobacterials and resistance phenotypes. Finally, the fourth component aimed at the final graphic design of the chapter.

**Results:** The chapter "Interpretive reading of the antibiogram in Enterobacterales" was written, which will be part of the book for the interpretive reading of the antibiogram. Similarly, the graphic representations were designed regarding the arrangement of discs and resistance phenotypes observed in the antibiogram.

**Conclusions:** A guide for the interpreted reading of the antibiogram is an indispensable tool in the microbiology laboratory since it adds clinical value to the report of results because it helps to identify intrinsic and acquired resistance that can lead to therapeutic failures if they are not properly identified. In the same way, it contributes as an epidemiological tool by generating information on circulating resistant strains in the community and hospital environment, it is also a quality control tool since it provides a guide for the inference of resistance mechanisms.

## TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN .....	II
CERTIFICACIÓN.....	IV
DEDICATORIA.....	V
AGRADECIMIENTO.....	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT .....	IX
TABLA DE CONTENIDOS .....	X
LISTA DE TABLAS .....	XII
LISTA DE FIGURAS .....	XIII
ÍNDICE DE ANEXOS .....	XIV
LISTA DE SIGLAS .....	XV
CAPÍTULO I.....	1
1.1.  DATOS GENERALES DEL PROYECTO .....	1
1.1.1  Título del proyecto .....	1
1.1.2  Cobertura y localización.....	1
1.1.3  Fundamentación .....	1
CAPÍTULO II.....	3
2.1  DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL.....	3
2.2  DEFINICIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL.....	4
2.3  OBJETIVOS DEL PROYECTO .....	6
2.3.1  Objetivo general .....	6
2.3.2  Objetivos específicos.....	6
CAPÍTULO III .....	7
3.1  MARCO TEÓRICO .....	7
3.1.1  Generalidades de los enterobacteriales.....	7
3.1.2  Resistencias naturales y adquiridas en enterobacteriales (tabla de resistencias, familias en naturales).....	8
3.1.3  Generalidades de los antimicrobianos y su uso en enterobacteriales .....	10
3.1.4  Epidemiología de las resistencias de los Enterobacteriales en el Ecuador	12

3.1.5	Reglas para la lectura interpretativa del antibiograma .....	13
3.2	MARCO CONCEPTUAL .....	15
CAPÍTULO IV .....		17
4.1	JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO .....	17
4.2	BENEFICIARIOS .....	19
CAPÍTULO V .....		20
5.1	MARCO METODOLÓGICO.....	20
5.1.2.	Búsqueda bibliográfica.....	20
5.1.3.	Estrategias de búsqueda.....	20
CAPÍTULO VI.....		26
6.1	INDICADORES DE DESEMPEÑO .....	26
6.2	RESULTADOS OBTENIDOS.....	27
6.2.1	Cláusula para el manejo de los productos obtenidos en el trabajo de grado titulado “Lectura interpretativa del antibiograma de cocos Gram positivos” .....	27
6.2.2	Componente 1.....	27
6.2.3	Componente 2.....	28
6.2.4	Componente 3.....	29
6.2.5	Componente 4.....	29
CAPÍTULO VII.....		31
7.1	CONCLUSIONES .....	31
7.1.	RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		33
ANEXOS.....		37

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Mecanismos de resistencia en Enterobacterales.....	10
Tabla 2. Clasificación química de los antimicrobianos.....	11
Tabla 3 Estrategias de búsqueda.....	21
Tabla 4 Matriz de marco lógico.....	23
Tabla 5 Matriz de desempeño.....	26
Tabla 6 Codificación de problemas.....	37
Tabla 7 Matriz de influencias y dependencias.....	37
Tabla 8 Matriz de involucrados.....	41
Tabla 9 Discos de antibióticos para enterobacterales provenientes de cualquier tipo de muestra. ....	42
Tabla 10 Disposición de discos para enterobacterales provenientes del tracto urinario. ....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ubicación de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador .....	1
Figura 2 Estructura del capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales” .....	28
Figura 3 Ilustraciones incluidas en el capítulo " Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales.” .....	29
Figura 4 Diseño gráfico del capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales” .....	30
Figura 5 Matriz de Vester: Clasificación de problemas .....	38
Figura 6 Árbol de problemas .....	39
Figura 7 Árbol de objetivos .....	40

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Matriz de Vester.....	37
Anexo 2 Árbol de problemas.....	39
Anexo 3 Árbol de objetivos.....	40
Anexo 4 Matriz de involucrados .....	41
Anexo 5 Disposición de discos.....	42

## LISTA DE SIGLAS

- ASM** Sociedad Americana de Microbiología
- BLEE** betalactamasas de espectro extendido
- BSAC** Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana
- CIM** concentración inhibitoria mínima
- CLSI** Clinical and Laboratory Standards Institute
- CN-RAM** Centro Nacional de Referencia de Resistencia a los Antimicrobianos
- EDTA** ácido etilendiaminotetraacético
- EUCAST** Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos
- INSPI** Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública
- KPC** *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa
- MBL** metalo-betalactamasas
- OMS** Organización mundial de la Salud
- OPS** Organización Panamericana de la Salud
- SDD** sensibilidad dosis dependiente
- SFM** Sociedad Francesa de Microbiología
- SRGA** Grupo de Referencia Suizo para Antibióticos
- UCI** unidades de cuidados intensivos

# CAPÍTULO I

## 1.1. DATOS GENERALES DEL PROYECTO

### 1.1.1 Título del proyecto

Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales 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.

### 1.1.2 Cobertura y localización

El proyecto se ejecutó de forma remota debido a las condiciones de pandemia existentes al momento a pesar de que fue programado para ejecutarse en el Laboratorio de Investigación 011 en el edificio de Ciencias Exactas y Naturales - Biología, donde se imparte la carrera de Bioquímica Clínica en 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).

**Figura 1** Ubicación de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador



Referencias: Google maps (2020)

### 1.1.3 Fundamentación

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 la fecha 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:

*a. 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).

*b. 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).

## CAPÍTULO II

### 2.1 DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2017 propuso la lista de patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. La lista utiliza criterios como el grado de letalidad, el requerimiento de hospitalización según el tratamiento, la frecuencia de resistencias a los antimicrobianos y opciones terapéuticas restantes. Los enterobacteriales multirresistentes entran en esta lista debido a la emergente amenaza que suponen por su capacidad de transmitir material genético lo que les otorga farmacorresistencia. En el 2021 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en asociación con la OMS actualizó la lista de patógenos multirresistentes prioritarios, esto debido a que en los últimos años se demostraron mayores niveles de resistencia a múltiples familias y generaciones de antibióticos que ponen en riesgo la salud de la población. Los microorganismos que entraron como patógenos prioritarios fueron los enterobacteriales productores de carbapenémicos y productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en prioridad 1 debido a que son los aislados más comunes en unidades de cuidados intensivos (UCI) en Latinoamérica, *Salmonella spp.* resistente a fluoroquinolonas como prioridad 2 debido al aumento de resistencias en Latinoamérica y *Shigella spp.* resistente a fluoroquinolonas como prioridad 3 debido al aumento de resistencias a ciprofloxacina (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

En el reporte global de vigilancia de la resistencia a antibióticos publicado por Organización Mundial de la Salud, (2014) reportó que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación es de 45% mientras que la resistencia a carbapenémicos es de un 71% a nivel mundial, siendo el continente Americano y Europeo las regiones con mayor reporte de estas resistencias. En los Estados Unidos se han descrito índices de resistencias a los carbapenémicos de clase tipo A en *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) del 36% en el 2006, 25% en el 2009 y 13% entre los años 2013-2014 (van Duin y Doi, 2017). En el artículo de Ross et al. (2020) se menciona que al menos un 78% de los aislados correspondientes a *Klebsiella pneumoniae* presentan algún tipo de resistencia de las cuales un 43% son cepas productoras de BLEE. En el Ecuador según Asimbaya (2016) se encontró que la bacteria más prevalente en el Hospital de las Fuerzas Armadas No. 1 es *Escherichia coli* seguida de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia de tipo

Betalactamasa de espectro extendido, Guamán et al. (2017) en sus estudios en las provincias de Chimborazo y Cotopaxi encontró un elevado porcentaje de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol con un 56.7%; finalmente Chávez et al. (2018) mencionó que la ampicilina no es un buen agente antimicrobiano pues demostró una resistencia del 86,6% para los aislados de E. coli.

En los laboratorios de microbiología clínica, la interpretación de los patrones obtenidos en las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos puede predecir los mecanismos de resistencia inherentes de las bacterias (Andreassen et al., 2015). Sin embargo, a pesar de que existen guías para la lectura interpretativa del antibiograma, la interpretación de estos resultados se realiza con mayor frecuencia en países como Francia y España a diferencia de los países latinoamericanos (Navarro et al., 2010). Existen estándares y guías elaboradas por organizaciones internacionales, como la guía M100-S30 emitida por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y la guía de lectura v 7.0 emitida por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST, del inglés European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) que se utilizan ampliamente en los laboratorios clínicos de las instituciones de salud de todo el mundo. Estos documentos especifican técnicas estandarizadas que utilizan criterios cualitativos como la medición del halo de inhibición y criterios cuantitativos como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para identificar las resistencias bacterianas.

## **2.2 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL**

El antibiograma realizado mediante la técnica de Kirby Bauer es una herramienta que tiene como objetivo fundamental evaluar la respuesta in vitro que presenta un microorganismo al ser enfrentado contra varios antibióticos. Los resultados del antibiograma son la base para la interpretación de posibles mecanismos de resistencia que existan en un microorganismo (Joshi, 2010). La lectura interpretativa del antibiograma se enfoca en el análisis fenotípico de los resultados de las pruebas in vitro fundamentado con el conocimiento de los mecanismos de resistencia y su expresión fenotípica con el fin de detectar la resistencia y poder predecir el fracaso terapéutico (Moreno, 2002). Sin embargo, el proceso de interpretación de los resultados del antibiograma y la inferencia de los posibles mecanismos de resistencia puede ser una tarea complicada y no siempre se ejecuta en laboratorios que no cuenten con un equipo automatizado que facilite este

proceso. Por lo que los informes de resultados de sensibilidad bacteriana se limitan a la simple interpretación del antibiograma clasificando los halos de inhibición o valores de concentración mínima inhibitoria de los antibióticos probados como sensible, sensibilidad dosis dependiente (SDD), intermedia o resistente (Abbey & Deak, 2019; Tascini et al., 2016).

La confirmación del mecanismo de resistencia se realiza mediante pruebas moleculares que identifican los genes que codifican cada tipo de resistencia. Este tipo de investigación tiene baja disponibilidad en el Ecuador y no es un proceso rutinario en los laboratorios de análisis clínicos clasificados como de mediana y alta complejidad. Debido a esta situación, se debe utilizar una técnica simple y de bajo costo para determinar el perfil de susceptibilidad, por lo que el método de Kirby Bauer de difusión en disco es el más utilizado (Tascini et al., 2016). De igual manera, a pesar de que existen guías internacionales, únicamente las publicadas por la Sociedad Francesa de Microbiología (SFM) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) incluyen recomendaciones específicas para la lectura interpretativa del antibiograma mientras que otras guías como el M100-S29 publicado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC) y el Grupo de Referencia Suizo para Antibióticos (SRGA) sólo proporcionan recomendaciones para el estudio de fenotipos excepcionales (Coronell-Rodríguez et al., 2018).

El problema central se determinó utilizando la matriz de Vester como se puede observar en el anexo 1 que sirvió para elaborar el árbol de problemas a detalle. A través de esta matriz, se pudo determinar la causa y efecto, así como otros problemas menores del problema central. Por lo tanto, se concluyó que la falla en la identificación de posibles mecanismos de resistencia a partir de los fenotipos observados es el problema en el que se basa este proyecto como se puede observar en el árbol de problemas ubicado en el Anexo 2. Por lo que para abordar el problema planteado, es necesario elaborar una guía que especifique la lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales y que sea accesible a los laboratorios clínicos y microbiológicos de mediana y alta complejidad que de acuerdo con lo establecido en el Acuerdo Ministerial 5212 “Tipología sustitutiva para homologar los establecimientos de salud por niveles de atención y servicios de apoyo del Sistema Nacional de Salud, reformado con Acuerdo Ministerial AM0220-2018”, ya que

en estos se autoriza a realizar estos estudios (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2015).

### **2.3 OBJETIVOS DEL PROYECTO**

Promover la correcta identificación de posibles mecanismos de resistencia en enterobacteriales 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 (Anexo 3).

#### **2.3.1 Objetivo general**

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

#### **2.3.2 Objetivos específicos**

1. Describir las principales características, antibióticos para estudios de susceptibilidad y fenotipos de resistencia en enterobacteriales de importancia clínica más prevalentes en el Ecuador.
2. Describir los criterios propuestos por organismos internacionales para inferir los mecanismos de resistencia a partir del fenotipo observado.
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.
4. Diseñar el formato final del capítulo para que sea apto para su publicación.

## CAPÍTULO III

### 3.1 MARCO TEÓRICO

#### 3.1.1 Generalidades de los enterobacteriales

El orden de los enterobacteriales es el grupo más grande de bacilos Gram negativos que comprende las familias: *Budviciaceae*, *Morganellaceae*, *Hafniaceae*, *Yersiniaceae*, *Pectobacteriaceae*, *Erwiniaceae* y *Enterobacteriaceae* (Adeolu et al., 2016). Son microorganismos ubicuos, es decir que se encuentran en la naturaleza en el suelo, agua, vegetación e incluso en la flora intestinal de muchos mamíferos incluyendo el ser humano (Riedel et al., 2020). Sin embargo, a pesar de encontrarse en la naturaleza éstas se asocian a enfermedades en el ser humano como patógenos oportunistas. Se consideran a los géneros de *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, y algunas cepas de *Escherichia coli* como patógenos estrictos. Mientras que, los géneros *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, entre otros, son considerados patógenos oportunistas debido a que se asocian a enfermedades en personas inmunocomprometidas y pueden producir infecciones de vías urinarias, infecciones de piel y partes blandas, infecciones del tracto respiratorio y bacteremias (Guerrero et al., 2014).

Desde el punto de vista microbiológico son bacterias no esporuladas anaerobias facultativas. Son capaz de fermentar glucosa con o sin producción de gas, muestran reacciones de catalasa y oxidasa negativa, lo que les permite ser diferenciados de otros bacilos Gram negativos (Murray et al., 2015). Poseen la capacidad de reducir nitratos a nitritos y pueden ser microorganismos móviles debido a la presencia de flagelos peritricos o ser inmóviles (Z. del C. G. Navarro, 2010). Al igual que otras bacterias Gram negativas posee fimbrias para adherirse a superficies bacterianas y en casos de bacterias patógenas produce toxinas. Los enterobacteriales poseen la capacidad de adquirir rápidamente resistencia a antibióticos debido a la presencia de betalactamasas cromosómicas o la presencia de plásmidos que transmiten genes de multirresistencia (Pearson et al., 2019).

### 3.1.2 Resistencias naturales y adquiridas en enterobacteriales (tabla de resistencias, familias en naturales)

Las resistencias en los enterobacteriales pueden ser agrupadas en cuatro categorías: modificación enzimática del antibiótico, modificación del blanco, alteración de la permeabilidad e interacciones entre fármacos (Vignoli & Seija, 2006). Una resistencia intrínseca, natural o inherente es una característica que destaca en un género o especie bacteriano. La actividad de un antimicrobiano se ve reducida debido a la resistencia natural innata haciendo que este no tenga uso in vivo. Las resistencias naturales o intrínsecas no deben ser reportadas, sin embargo, se debe tomar en cuenta el tipo de resistencia antibiótica al momento de reportar (Leclercq et al., 2013).

Los enterobacteriales se han agrupado por su resistencia intrínseca a los betalactámicos formando 6 grupos. El grupo 0 que comprende al género *Proteus* y *Salmonella* no presenta resistencia a los betalactámicos (Cercenado & Saavedra-Lozano, 2009). El grupo 1 que comprende a *Escherichia coli* y *Shigella spp.* son productoras de una cefalosporinasa de clase C no inducible (AmpC) (Patrice Courvalin et al., 2010). El grupo 2 que comprende a *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Citrobacter koseri* son productoras de una betalactamasas cromosómica de clase A, también llamada penicilinasas de bajo nivel susceptible a inhibidores (F. Navarro et al., 2010). El grupo 3 comprende a *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* y *Hafnia alvei* son productoras una betalactamasa tipo AmpC inducible (Cercenado & Saavedra-Lozano, 2009). En el grupo 4 se encuentra *Yersinia enterocolitica* que tiene una betalactamasa de clase A y una betalactamasa de clase C (Patrice Courvalin et al., 2010). Por último, el grupo 5 incluye a *Proteus vulgaris* y *Proteus penneri* que poseen una betalactamasa de clase A inducible, también conocidas como cefuroximasas (F. Navarro et al., 2010).

Los mecanismos de resistencia adquiridos se dan por mutaciones o debido a la transferencia de material genético a través plásmidos también llamados material extracromosomal. Una resistencia adquirida indicaría que existe una modificación en el patrón de resistencia natural dando como resultado un fenotipo de resistencia nuevo que se compone de la suma de la resistencia intrínseca más el patrón de resistencia adquirido (Coronell-Rodríguez et al., 2018). Los enterobacteriales son capaces de desarrollar

resistencias a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. En primer lugar, se encuentran las enzimas penicilinasas que le confieren resistencia a la mayoría de penicilinas siendo las más representativas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 (F. Navarro et al., 2010).

Otro mecanismo de resistencia adquirido son las betalactamasas de espectro extendido que les confieren la capacidad de hidrolizar todas las cefalosporinas a excepción de cefamicinas y carbapenémicos (Oliphant y Eroschenko, 2015). Una característica importante de estas enzimas es la sinergia entre las cefalosporinas de tercera o cuarta generación y una penicilina en combinación con un inhibidor de betalactamasas (Patrice Courvalin et al., 2010). La producción de enzimas carbapenemasas son otro tipo de mecanismo de resistencia desarrollado por los enterobacteriales que les confieren la capacidad de inactivar a todos los antibióticos betalactámicos con excepción del aztreonam. Presentan, de igual manera, resistencia a los inhibidores de las betalactamasas en combinación con ácido clavulánico y sensibilidad a agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Logan y Weinstein, 2017).

Por último, las enzimas betalactamasas de tipo AmpC son cefalosporinasas que les confieren a los enterobacteriales la capacidad de inhibir cefalosporinas de primera, segunda y en menor medida de tercera generación. No tiene una alta eficiencia al hidrolizar cefalosporinas de cuarta generación y antibióticos carbapenémicos. La particularidad de este tipo de resistencia es que pueden ser inhibidas por antimicrobianos como el aztreonam o la cloxacilina y agentes como el ácido borónico (Becerra Gómez, 2016). Sin embargo, los betalactámicos no son los únicos antibióticos en los que los enterobacteriales desarrollan resistencia, en fluoroquinolonas, se pueden producir resistencias mediante mecanismos como cambio de aminoácidos en la enzima blanco, bombas de expulsión, proteínas Qnr, modificaciones enzimáticas y sistemas de expulsión. Las más importantes son las mutaciones en las enzimas blanco como la topoisomerasa II y topoisomerasa IV (Chávez-Jacobo et al., 2017).

La resistencia a aminoglucósidos se producen mediante mecanismos de modificación enzimática del antibiótico y la sustitución o mutación de las proteínas ribosomales (Partridge, 2015). La resistencia a tetraciclinas se produce mediante bombas de eflujo, protección ribosomal, inactivación enzimática y mutaciones del ARNr 16 s. La resistencia

a cloranfenicol se produce por inactivación enzimática, mientras que, la resistencia a trimetoprim y sulfonamidas se da por la adquisición de genes mutantes por elementos móviles. A continuación, en la tabla 1 se detallan los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en enterobacteriales.

**Tabla 1**

Mecanismos de resistencia en Enterobacteriales

Grupo antibiótico	Mecanismos
β-lactámicos	Enzimas capaces de hidrolizar el enlace amida del núcleo β-lactámico.
	Impermeabilidad
	Bombas de eflujo
Fluoroquinolonas	Mutaciones puntuales con cambio de aminoácidos en la enzima blanco
	Bombas de expulsión
	Genes plasmídicos
Aminoglucósidos	Modificación enzimática
	Metilación del ARN ribosómico
	Impermeabilidad
	Bombas de eflujo
Tetraciclinas	Presencia de bombas de eflujo
	Protección ribosomal
	Modificación enzimática
	Mutación ARNr 16 s
Cloranfenicol	Cloranfenicol transferasas
	Exportadores específicos para cloranfenicol
Trimetoprim- sulfametoxazol	Presencia de genes que codifican formas mutantes de enzimas blanco
Fosfomicina	Inactivación del antimicrobiano

Adaptado de: (Patrice Courvalin et al., 2010; Mosquito et al., 2011; F. Navarro et al., 2010, 2011; Ojdana et al., 2018; Partridge, 2015)

### 3.1.3 Generalidades de los antimicrobianos y su uso en enterobacteriales

Los antibióticos se definen como sustancias químicas naturales que presentan actividad contra microorganismos específicos ya sea destruyendo o inhibiendo su crecimiento. Sin embargo, se utiliza el termino antimicrobiano debido a que este describe a todos los elementos que posean actividad antimicrobiana sean de origen natural o sintético (Hutchings et al., 2019). El uso específico de cualquier antimicrobiano para el tratamiento de infecciones depende del aislamiento e identificación del microorganismo infectante, y del sitio de infección. Un ejemplo es que las especies de *Shigella* son inhibidas por amoxicilina, sin embargo, el tratamiento este antimicrobiano no es útil en el tratamiento de disentería por *Shigella* debido a que los niveles de concentración de este alcanzados en el colon son muy bajos debido a su absorción oral buena (Samaniego Rojas, 2014).

Los antimicrobianos pueden ser bacteriostáticos o bactericidas. Dentro de los antimicrobianos bacteriostáticos se encuentran las penicilinas, aminoglucósidos y quinolonas que inducen la muerte del agente infeccioso. Mientras que, los agentes

bactericidas inhiben el crecimiento y la replicación bacteriana, estos son las tetraciclinas, sulfonamidas y macrólidos. Para los agentes bactericidas es necesario la participación del sistema macrofágico ya que son los encargados de la eliminación del microorganismo del organismo, en caso de suspender estos antimicrobianos los patógenos no eliminados podrían volver a replicarse. En infecciones como endocarditis y meningitis son necesarios los antimicrobianos bactericidas debido a que se requieren concentraciones entre un 4-16 veces sobre las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) (Samaniego Rojas, 2014).

Los fármacos presentan diversas interacciones que pueden ser analizadas in vitro. Las sinergias se definen como la respuesta combinada que es significativamente más grande o mejor que cuando actúan por sí solo los antibióticos mientras que el antagonismo o anergia es el efecto cuando un medicamento es reducido en presencia de un segundo medicamento. Existen diferentes tipos de interacciones sinérgicas como la interacción bioquímica, incremento de la permeabilidad de envolturas bacterianas, inhibición por inactivación de una enzima y mutua supresión de resistencia (Ruppé et al., 2015). Por otro lado, el mecanismo de antagonismo sucede cuando el fármaco es capaz de modificar la membrana celular induciendo así el transporte de una segunda droga al citoplasma; otra teoría acerca de los mecanismos del antagonismo puede ser la formación de compuestos o complejos inactivos entre ambas drogas. Las drogas antagónicas son usualmente bacteriostáticas e inhibidoras de la síntesis proteica e interfieren con drogas bactericidas que son inhibidores de la membrana celular (Neuman, 2019).

Todas los enterobacteriales son intrínsecamente resistentes a clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glicopéptidos como la vancomicina, lipopéptidos, linezolid, rifampicina y macrólidos (CLSI, 2020). Debido a las resistencias intrínsecas de los enterobacteriales se utiliza betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y nitrofurantoinas para el tratamiento de infecciones. En la tabla 2 se muestra una clasificación basada en la estructura química de los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de infecciones en enterobacteriales. Las cefalosporinas de primera y segunda generación son utilizadas en el tratamiento de infecciones comunitarias no complicadas, mientras que, las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y carbapenémicos son utilizados para el tratamiento de infecciones asociadas a la atención en salud (Z. del C. G. Navarro, 2010).

**Tabla 2.**

## Clasificación química de los antimicrobianos

Grupo	Subgrupo	Antimicrobiano	
1. Betalactámicos	Aminopenicilinas	Ampicilina	
		Amoxicilina	
		Ticarcilina	
	1.1 Penicilinas	Carboxipenicilinas	Ticarcilina
		Ureidopenicilinas	piperacilina
		1.2 Cefalosporinas	Primera generación
	1.2 Cefalosporinas	Segunda generación	Cefuroxima Cefoxitina
		Tercera generación	Cefotaxima Ceftazidima
			Ceftriazona
		Cuarta generación	Cefepime
1.3 Otros betalactámicos	Monobactámicos	Aztreonam	
	Carbapenémicos	Imipenem Meropenem Ertapenem	
		2. Aminoglucósidos	Gentamicina Amikacina
3. Cloranfenicol y tetraciclina	Cloranfenicol	Cloranfenicol	
	Tetraciclinas	Tetraciclina	
	Glicilglicina	Tigeciclina	
4. Quinolonas	Simples	Ácido nalidixico	
	Fluoradas	Norfloxacina Ciprofloxacina	
5. Sulfonamidas		Sulfadiazina Trimetoprima-sulfametoxazol	
6. Nitrofurantoinas		Nitrofurantoina	

Adaptado de: (Samaniego Rojas, 2014)

**3.1.4 Epidemiología de las resistencias de los Enterobacteriales en el Ecuador**

En el Ecuador se encuentra la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica que con el soporte del Centro Nacional de Referencia de Resistencia a los Antimicrobianos (CRN-RAM) realiza reportes de datos con las estadísticas epidemiológicas en hospitales centinelas. En el reporte de datos del año 2017 se encuentra que el Enterobacterial más comúnmente aislado es *Escherichia coli* con un 61%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con un 21%. En cuanto a las resistencias antimicrobianas *E. coli* presenta alrededor de una 40% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación como ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima en aislados asociados a la atención en salud, mientras, que se observa una resistencia menor al 2% a carbapenémicos como imipenem y meropenem. Tanto en los aislados comunitarios como en aquellos asociados a la atención de salud se encuentra una alta resistencia a quinolonas y sulfonamidas (60%). Por otro lado, se

encuentra *Klebsiella pneumoniae* que presenta una alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación alcanzado más del 60% y una alta resistencia a carbapenémicos sobrepasando el 40% (Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2018).

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación por causas enzimáticas es un problema creciente en el Ecuador. En el estudio de Cajas Bravo & Cobos Argudo (2015) encontró en la ciudad de Cuenca que el 31% de las cepas aisladas de enterobacteriales presentan una betalactamasa de espectro extendido. En el estudio de Álvarez Bastidas (2015) realizado en el Hospital Militar de la ciudad de Quito se observa que el 65.4% de los pacientes con bacteremia fueron infectados por *E. coli* productora de BLEE, mientras que el 34.6% se infectó de *K. pneumoniae* productora de BLEE. De igual manera, en los datos publicados por Pachay Solórzano (2018) indican que 79.4% de los aislados de *E. coli*, 14.38% de aislados de *K. pneumoniae*, 2.05% de los aislados de *K. oxytoca* y 4.11% de los aislados de *P. mirabilis* presentan una BLEE. Por otro lado, se encuentra la resistencia a carbapenémicos, en el año 2011 se detectó por primera vez una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC tipo 1, en año 2012 la primera cepa productora de carbapenemasa KPC tipo 2 (Iñiguez et al., 2012) y en el año 2017 la primera cepa productora de Nueva Delhi metalo-betalactamasa (Romero-Alvarez et al., 2017).

### **3.1.5 Reglas para la lectura interpretativa del antibiograma**

El antibiograma se encuentra fundamentado en tres pilares propuestos por el doctor P. Courvalin, el primero viene dado por la caracterización del fenotipo de resistencia bacteriano a través de su perfil de susceptibilidad, el segundo pilar comprende en la deducción del fenotipo de resistencia implicado en el mecanismo bioquímico. Finalmente, el tercer pilar comprende la inferencia y modificación del fenotipo previamente establecido (P. Courvalin, 1996). Los tres pilares se pueden cumplir mediante la correcta identificación del microorganismo, el conocimiento de las resistencias naturales y adquiridas de cada microorganismo, conocimiento en la epidemiología local de resistencias y el uso de antibióticos marcadores para identificar el mecanismo de resistencia (Coronell-Rodríguez et al., 2018).

La aplicabilidad de estas reglas está definida por el número de agentes antimicrobianos que sea posible probar, de igual manera depende de los puntos de corte y de la

concentración mínima inhibitoria para definir estas reglas. La identificación del microorganismo causante del proceso infeccioso y el perfil del fenotipo de susceptibilidad es el principal objetivo del laboratorio de microbiología, en base a estos resultados se puede realizar adecuadamente la lectura interpretativa del antibiograma (Coronell-Rodríguez et al., 2018). La identificación también se puede dar mediante métodos fenotípicos tradicionales o métodos moleculares. La segunda regla indica que se debe diferenciar de entre resistencias naturales y adquiridas y el tipo de resistencia adquirida mediante el resultado del perfil fenotípico de susceptibilidad (Leclercq et al., 2013).

Una herramienta de apoyo para una correcta lectura interpretativa del antibiograma es el conocimiento de la epidemiología de las resistencias bacterianas en cada área geográfica, esto permite el reconocimiento de mecanismos de resistencia comunes o la identificación de mecanismos no detectados. El desarrollo de resistencias antimicrobianas es un proceso natural en los microorganismos y este se ve influenciado por el uso de antibióticos. Finalmente se debe usar antibióticos marcadores para inferir mecanismos de resistencia los cuales no son reportados en un antibiograma de forma rutinaria sino que apoyan a la expresión de mecanismos de resistencia en las bacterias que sin su presencia no podrían ser detectados (Larrosa et al., 2020).

En el caso de las bacterias de los bacilos Gram negativos el uso de cefoxitina para la diferenciación de una betalactamasa de tipo ESBL y AmpC es ampliamente desarrollado. Para la detección fenotípica de carbapenemasas se debe considerar ciertos aspectos como el tipo de carbapenemasas a detectar ya que esta puede enmascarar otros tipos de fenotipos como metalo-betalactamasas (MBL). El uso de pruebas complementarias que ayudan a confirmar una resistencia a carbapenémicos como son: CarbaNP, mCIM, eCIM, son útiles en la detección de resistencias de tipo enzimático (F. Navarro et al., 2011). La utilización de antibióticos marcadores en la lectura interpretativa del antibiograma debe venir acompañado de combinaciones entre antimicrobianos e inhibidores de ciertos mecanismos de resistencia, este tipo de combinaciones no son usualmente utilizados en la práctica clínica sino para identificar un mecanismo de resistencia (Tascini et al., 2016).

### 3.2 MARCO CONCEPTUAL

- **Antagonismo:** El efecto de antagonismo se observa cuando la actividad de un antibiótico es reducida debido a la presencia de otro. La combinación de un antibiótico bactericida y un antibiótico bacteriostático pueden generar una reacción de antagonismo (Neuman, 2019).
- **Antibiograma:** El antibiograma es una herramienta del laboratorio de microbiología clínica en el que un microorganismo es ensayado in vitro para determinar el perfil de susceptibilidad a diferentes antibióticos a concentraciones determinadas (Quentin-Noury, 2016).
- **Concentración inhibitoria mínima:** Concentración mínima e indispensable de un antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento de 10<sup>5</sup> bacterias en un mililitro de medio de cultivo (Samaniego Rojas, 2014).
- **Concentración bactericida mínima:** Concentración mínima e indispensable de un antimicrobiano que es capaz de eliminar totalmente el crecimiento de 10<sup>5</sup> bacterias en un mililitro de medio de cultivo (Samaniego Rojas, 2014).
- **Fenotipo de resistencia:** Manifestación visual de un mecanismo de resistencia innato o adquirido al probar una bacteria in vitro frente a un panel de antibióticos determinado (Suclupe y Aguilar, 2020).
- **Lectura interpretativa:** La lectura interpretativa del antibiograma consiste en la categorización de susceptibilidad de un microorganismo con determinados antibióticos buscando reconocer mecanismos de resistencia a los antimicrobianos adquiridos a partir de estos resultados (Courvalin, 1996).
- **Mecanismo de resistencia:** Un mecanismo de resistencia a los antimicrobianos son estrategias adoptadas por un microorganismo para defenderse de agentes químicos que puedan inhibir desarrollo. Los mecanismos pueden ser enzimáticos, un cambio en la permeabilidad en las membranas o modificación del blanco de acción (Reygaert, 2018).
- **Perfil de susceptibilidad:** Son los resultados encontrados al realizar la prueba microbiológica del antibiograma. El perfil de susceptibilidad es indicativo de un mecanismo de resistencia innato o adquirido (Simaluiza et al., 2018).
- **Resistencia bacteriana:** La resistencia bacteriana es la capacidad que poseen los microorganismos para soportar los efectos bactericidas o bacteriostáticos de los antimicrobianos a los que son expuestos. La resistencia bacteriana viene dada por

mecanismos de resistencia específicos para cada antimicrobiano (Corona y Martínez, 2013).

- **Sinergismo:** Se define como la una respuesta combinada entre antibióticos que puede generar reacciones más efectivas que al utilizar únicamente uno de estos antibióticos. La combinación de dos antibióticos bactericida puede dar una reacción de sinergia (Neuman, 2019).

## CAPÍTULO IV

### 4.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el Ecuador, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) a través del Centro Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos publicó el Manual de Vigilancia del Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (CRN-RAM) que contiene las directrices y lineamientos de derivación para la determinación de susceptibilidad antibiótica e identificación de mecanismos de resistencia en patógenos de vigilancia obligatoria en salud pública (Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, 2019). En el manual se recomiendan los antibióticos a utilizar en las pruebas de susceptibilidad microbiana dependiendo del tipo de muestra y el microorganismo estudiado; sin embargo, los posibles mecanismos de resistencia no se encuentran en el alcance del documento. A nivel regional existen manuales con un enfoque similar al del CRN-RAM, como es el “Manual de Procedimientos para la Prueba de Sensibilidad Antimicrobiana por el Método de Disco Difusión” realizado por Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar (2002) ,el “Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana” creado por la Organización Panamericana de la Salud (2005) y el documento “Método de Determinación de Sensibilidad Antimicrobiana por Difusión en Disco” del Instituto ANLIS/Malbrán (2012) , a pesar de esto, los mismos se encuentran desactualizados y no se adaptan a nuestra realidad nacional. Internacionalmente los documentos publicados por la organización EUCAST titulados “EUCAST Expert Rules on Enterobacterales” en sus versiones anuales no cuentan con una definición detallada de los mecanismos de resistencia buscados al igual que carecen de una guía visual que ayude a correlacionar mejor los resultados dentro del laboratorio como una herramienta más que ayuda a la identificación de dichos mecanismos.

Como menciona Cantón (2010), una correcta lectura interpretativa del antibiograma incrementa la información obtenida a partir de los resultados de los test de sensibilidad, debido a que al identificar un perfil de resistencia con su mecanismo es posible corregir los resultados del antibiograma y deducir los resultados de los grupos de antimicrobianos asociados al mismo. Una identificación adecuada usando la lectura interpretativa del antibiograma tiene un papel fundamental en la práctica médica porque establece una

política de uso racional de fármacos limitando a aquellos que tendrán resultados favorables in vivo reduciendo así la falla terapéutica (Pérez y González, 2017).

La lectura interpretativa del antibiograma se obtiene a partir de los resultados de las pruebas de susceptibilidad de un microorganismo estudiado in vitro en las cuales distintos antibióticos con concentraciones específicas son probadas. La interpretación del antibiograma va más allá de la simple categorización de la susceptibilidad a un antimicrobiano, sino que permite efectuar una interpretación fenotípica de un mecanismo de resistencia con patrones determinados que expresa un microorganismo (Tascini, Sozio, Viaggi, & Meini, 2016). Una limitación de la lectura interpretativa es que únicamente puede ser aplicada en microorganismos en los cuales se ha estudiado a profundidad sus mecanismos de resistencia por lo que se presenta dificultades en aquellos microorganismos en los cuales sus mecanismos son múltiples o de origen no establecido. Por lo tanto, al diseñar una guía enfocada en la lectura interpretativa en enterobacteriales de los posibles mecanismos de resistencia microbiana tomando como base documentos oficiales se generará un aporte clínico significativo ya que el personal médico podrá tomar decisiones en la administración de antibióticos de acuerdo con los perfiles de susceptibilidad evitando así fracasos terapéuticos en el paciente y el control de microorganismos multirresistentes (van Belkum et al., 2019). Esta guía será enfocada a todos los profesionales de microbiología clínica de los laboratorios del Ecuador, al igual que estudiantes de carreras afines incluyendo ilustraciones para la disposición correcta de los discos antibióticos para facilitar la interpretación e identificación de fenotipos de resistencia específicos, como las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, betalactamasas tipo AmpC inducibles, carbapenemasa, entre otros. De igual manera, esta guía orientará la interpretación de resultados obtenidos para facilitar la identificación y reporte de mecanismos de resistencia comunes y emergentes. Esto también lo convertirá en una herramienta epidemiológica puesto que puede ayudar a generar información sobre la circulación de cepas resistentes a los antimicrobianos en el entorno comunitario y hospitalario (Coronell-Rodríguez et al., 2018).

## **4.2 BENEFICIARIOS**

El desarrollo del capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en Enterobacterales 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” beneficiará a los siguientes actores como fueron propuestos en la matriz de involucrados presente en el anexo 4:

- 4.2.1 Personal de laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad:  
El desarrollo 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.
- 4.2.2 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.
- 4.2.3 Paciente: También se verán favorecidos de manera indirecta con este proyecto ya que la lectura interpretativa del antibiograma permitirá contar con mejores opciones de tratamiento frente a microorganismos con resistencias antimicrobianas.
- 4.2.4 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.

## CAPÍTULO V

### 5.1 MARCO METODOLÓGICO

Se realizó consulta bibliográfica en las principales fuentes bibliográficas como "Nature" y "The Lancet", otras revistas científicas, médicas y libros de microbiología, se recopiló la información necesaria para la elaboración de un documento de lectura interpretativa del antibiograma. Además, publicaciones de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Francesa de Microbiología (SFM), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) fueron usadas. También se utilizan documentos de instituciones nacionales (como INSPI y MSP). Se incluyeron fuentes secundarias como PubMed, Clinical Key y bases de datos como Dynamed. Finalmente, se utilizaron algunos materiales de literatura gris, como disertaciones de pregrado y doctorado. Toda la información obtenida ha sido leída y analizada rigurosamente con el fin de obtener una bibliografía actualizada para redactar este capítulo.

#### 5.1.2. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica de la información se basó en los siguientes criterios de inclusión:

- a. Población:* grupos humanos de cualquier edad y sexo.
- b. Geografía:* global, regional y local.
- c. Tiempo:* 2010 – 2020.
- d. Accesibilidad:* libre acceso.
- e. Tipo de texto:* textos completos, capítulos de libros, artículos, publicaciones científicas, tesis de pregrado y doctorales, artículos de revisión y revisión sistemática.
- f. Idioma:* español, inglés y francés.

#### 5.1.3. Estrategias de búsqueda

A continuación, se presenta la tabla 3 con los términos Descriptores en Ciencias de la Salud que se usaron en la búsqueda bibliográfica para los contenidos del capítulo.

**Tabla 3** Estrategias de búsqueda

<b>Términos DeCS</b>		
<b>Concepto clave</b>	Términos en español	Términos en inglés
<b>Antibiograma</b>	Pruebas de sensibilidad antimicrobiana, antibiograma, tests de sensibilidad bacteriana, test de sensibilidad microbiana, farmacorresistencia microbiana	Microbial sensitivity tests
<b>Drug resistance</b>	Resistencia a medicamentos, farmacorresistencia, (grupo de antibiótico) resistencia	Drug resistance, microbial, (antibiotic name) resistance
<b>Disk diffusion</b>	Método de difusión en disco, ensayo de sensibilidad antimicrobiana	Kirby bauer disk diffusion method, bauer kirby disk diffusion, disk diffusion method, disk diffusion antimicrobial test, kirby-bauer method, drug sensitivity assay
<b>Gram negativos</b>	No se encontraron términos	Gram positive bacterial infection, Gram positive cocci, step-ent
<b>Enterobacterias</b>	Bacilos Coliformes Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
<b>Prevalencia</b>	Vigilancia, epidemiología, frecuencia, incidencia	Surveillance, epidemiology, frequency, incidence
<b>betalactamasa</b>	Cefalosporinasa Resistencia a los beta-Lactámicos Resistencia beta-Lactámica	Cephalosporinase beta-Lactam Resistance
<b>Epidemiología</b>	Investigación sobre Servicios de Salud Epidemiología de los Servicios de Salud Epidemiología en los Servicios de Salud	Health Services Research
<b>Epidemiología molecular</b>	No se encontraron términos	Molecular Epidemiology

Por otro lado, la galería de imágenes necesarias para la elaboración de la guía visual del capítulo fue obtenida tras la revisión de los criterios de los organismos internacionales. El diseño de las ilustraciones didácticas sobre la distribución de los discos de antibióticos se obtuvo tras obtener una lista de los antibióticos que deben ser incluidos en las pruebas de susceptibilidad (Anexo 5). Dichas ilustraciones fueron realizadas por el autor y la

autora de este capítulo y digitalizadas por la Arq. Martha García. A continuación, consta la matriz de marco lógico del proyecto en la que se detallan las actividades a seguir con el fin de cumplir los objetivos propuestos anteriormente (Tabla 4).

**Tabla 4**

Matriz de marco lógico

	<b>NIVELES DE OBJETIVO</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>FUENTE DE VERIFICACIÓN</b>	<b>SUPUESTOS</b>
OBJETIVO DEL PROYECTO	Promover la correcta identificación de posibles mecanismos de resistencia en Enterobacteriales 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.
OBJETIVO DEL GENERAL	Diseñar el capítulo para la lectura, interpretación y determinación de los posibles mecanismos de resistencia en Enterobacteriales 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.
COMPONENTE	1. Describir las principales características, antibióticos para estudios de susceptibilidad y fenotipos de resistencia en Enterobacteriales de importancia clínica más prevalentes en el Ecuador.	Número de contenidos del capítulo.	Listado de los contenidos del capítulo.	
ACTIVIDADES	1) Establecer los contenidos del capítulo. 2) Definir estrategias de búsqueda bibliográfica. 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.	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.

	7) Redacción del borrador de las primeras secciones del capítulo.	Número de secciones redactadas.	Listado de secciones completadas.	
COMPONENTE	2. Describir los criterios propuestos por organismos internacionales para inferir los mecanismos de resistencia a partir del fenotipo observado.	Criterios obtenidos de la revisión bibliográfica.	Listado de criterios obtenidos de la revisión bibliográfica.	
ACTIVIDADES	1) Realizar la revisión bibliográfica de los criterios para estudio de susceptibilidad antimicrobiana.			
	2) Describir los criterios para estudios de susceptibilidad antimicrobiana en Enterobacterales 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.			
COMPONENTE	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.	Elaboración de la guía visual.	Registro virtual de diagramas.	
ACTIVIDADES	1) Revisar documentos sobre relaciones entre antibióticos para establecer las ilustraciones referentes a sinergismos y antagonismos.	Número de antibióticos seleccionados.	Matriz de antibióticos seleccionados.	
	2) Definir una lista de antibióticos que deben usarse según el género y especie de cada bacteria para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.			
	3) Establecer representaciones gráficas de la disposición de los discos de antibióticos para la identificación de fenotipos de resistencia.	Número de ilustraciones obtenidas.	Registro virtual de diagramas.	Se obtiene la representación gráfica de más del 90% de los fenotipos de resistencia mediante gráficos.
	4) Diseñar las representaciones gráficas de los fenotipos de resistencia.			

	5) Seleccionar las ilustraciones que van a ser incluidas en el capítulo.	Número de ilustraciones seleccionadas.		
COMPONENTE	4. Diseñar el formato final del capítulo para que sea apto para su publicación.	Elaboración del capítulo.	Capítulo terminado.	Material didáctico para ayudar a solucionar dudas a profesionales del laboratorio de microbiología.
ACTIVIDADES	1) Recopilar la información descrita hasta el momento.			
	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.	

## CAPÍTULO VI

### 6.1 INDICADORES DE DESEMPEÑO

A continuación, se presenta la matriz de desempeño de las actividades que fueron desarrolladas durante el proyecto (Tabla 5).

**Tabla 5**

Matriz de desempeño

MATRIZ DE DESEMPEÑO	
Indicador de resultados	Meta
Objetivo del proyecto	Promover la correcta identificación de posibles mecanismos de resistencia en enterobacteriales a partir de los fenotipos observados en el antibiograma en el personal de los laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad.
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.
Componente 1. Descripción de las características, antibióticos y fenotipos de resistencia en enterobacteriales.	
Actividad 1.1 Establecer contenidos del capítulo.	100%
Actividad 1.2 Definir estrategias de búsqueda bibliográfica.	100%
Actividad 1.3 Búsqueda de contenidos establecidos.	100%
Actividad 1.4 Lectura de resúmenes.	100%
Actividad 1.5 Selección de artículos según criterios de inclusión.	100%
Actividad 1.6 Definición de mecanismos de resistencia a incluir.	100%
Actividad 1.7 Borrador de las primeras secciones	100%
Componente 2. Descripción de criterios propuestos por organismos internacionales.	
Actividad 2.1 Revisión de criterios para estudios de susceptibilidad antimicrobiana.	100%
Actividad 2.2 Descripción de criterios establecidos por organismos internacionales.	100%
Actividad 2.3 Criterios de inferencia para mecanismos de resistencia antimicrobiana.	100%
Actividad 2.4 Redacción de la siguiente sección.	100%
Componente 3. Guía visual de distribución de discos y fenotipos de resistencia.	
Actividad 3.1 Revisión de documentos para diseño de ilustraciones.	100%
Actividad 3.2 Listado de antibióticos para el antibiograma.	100%
Actividad 3.3 Ilustración de disposición de discos.	100%
Actividad 3.4 Representación de fenotipos de resistencia.	100%
Actividad 3.5 Selección de ilustraciones.	100%
Componente 4. Diseño del formato del capítulo	
Actividad 4.1 Recopilación de información escrita.	100%
Actividad 4.2 Redacción de la primera versión del capítulo.	100%
Actividad 4.3 Guía visual (ilustraciones).	100%
Actividad 4.4 Revisión de la información escrita.	100%
Actividad 4.5 Revisión del diseño gráfico.	50% <sup>1</sup>
Actividad 4.6 Redacción del documento con formato de tesis	100%
Indicador de resultados	Meta
Actividad 4.7 revisión de la información del documento con formato de tesis.	100%
Actividad 4.6 Entrega final del capítulo.	100%

Tabla 5. Autoría propia. <sup>1</sup> La edición gráfica final se realizará en conjunto con los demás capítulos del libro.

## **6.2 RESULTADOS OBTENIDOS**

Luego de la aplicación de todas las actividades propuestas dentro del proyecto se obtuvo como producto final un capítulo referente a la lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales que comprende la redacción bibliográfica útil para la identificación de fenotipos de resistencia en este grupo bacteriano, además de esta herramienta el capítulo se complementa con gráficos e ilustraciones que sirven de guía gráfica a fin de facilitar la comprensión teórica dentro de la estructura propuesta para el capítulo en mención.

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

El capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales” pertenece al libro “Lectura interpretativa del antibiograma” por lo que toda la información incluida en el capítulo será entregada al autor intelectual del libro en formato digital para su posterior manejo, utilización y publicación.

Nosotros, Joan Fernando Chávez Tamayo C.I.; 1717124737 y María Gabriela Gainza Ubillus C.I.; 172677334 como autores del capítulo mencionado autorizamos el uso de este únicamente para propósitos académicos.

### **6.2.2 Componente 1**

El resultado obtenido en este componente fue la estructura de los temas a ser tratados dentro del capítulo y la redacción de las primeras secciones de este (Figura 2). La sección 1 detalla los aspectos generales del orden de los enterobacteriales, incluyendo los sitios de infección más comunes, su clasificación taxonómica y la identificación de cada género y especie. La sección 2 contempla los mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos en los enterobacteriales. La sección 3 se centra en cada grupo bacteriano describiendo su epidemiología a nivel mundial, regional y local. Además, como resultado de una búsqueda bibliográfica de este componente, se obtuvo la información referente a los mecanismos de resistencias de cada grupo bacteriano tratado.

## Figura 2

### Estructura del capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales”

- Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales**
1. Sección 1
    - 1.1 Generalidades
    - 1.2 sitios de infección más comunes por enterobacteriales
    - 1.3 clasificación del orden enterobacteriales
    - 1.4 identificación de enterobacteriales
  2. Sección 2
    - 2.1 resistencias intrínsecas
    - 2.2 resistencias adquiridas
  3. Sección 3
    - 3.1 Grupo 0: *Proteus mirabilis* y *Salmonella* spp.
    - 3.2 Grupo 1: *Escherichia coli* y *Shigella* spp.
    - 3.3 Grupo 2: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Citrobacter koseri*
    - 3.4 Grupo 3: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* y *Hafnia alvei*.
    - 3.5 Grupo 4: *Yersinia enterocolitica*
    - 3.6 Grupo 5: *Proteus vulgaris*
  4. Sección 4
    - 4.1 Lectura interpretativa del antibiograma
    - 4.2 Detección de mecanismos de resistencia en el antibiograma de rutina.
  5. Sección 5
    - 5.1 Pruebas complementarias
      - 5.1.1 Prueba para detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido
      - 5.1.2 Prueba para detección de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC.
      - 5.1.3 Prueba para detección de carbapenemasas
      - 5.1.4 Prueba para la determinación del tipo de enzima causante de resistencia a aminoglucósidos
      - 5.1.5 Pruebas para detección de resistencia a Colistín
  6. Sección 6
    - 6.1 Modificación de resultados y comentarios de reporte
      - 6.1.1 Según el tipo de muestra
      - 6.1.2 Según el mecanismo de resistencia encontrado
  7. Referencias

Figura 2. Autoría propia

### 6.2.3 Componente 2

El resultado obtenido en este componente fue la redacción de las últimas secciones del capítulo, que menciona los parámetros para llevar a cabo la lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales. Para esto, fue necesario revisar el artículo de Patrice Courvalin "Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme)" publicado en 1996, la lectura interpretativa descrita en su libro "Antibiograma" publicado en el 2010, el artículo de Navarro et al. (2010) titulado "Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias" y bibliografía actualizada de bases científicas. Se completó la identificación de los fenotipos de resistencia de los grupos de enterobacteriales establecidos en la primera sección del capítulo. Se redactó las secciones número 4, 5 y 6 del capítulo en las cuales se mencionan las directrices para la lectura interpretada del antibiograma que incluyen la selección y disposición de discos para el orden enterobacteriales, así como la identificación fenotípica de mecanismos de

resistencia, pruebas complementarias para su confirmación fenotípica y modificación de reporte de resultados junto con los comentarios al mismo.

### 6.2.4 Componente 3

El resultado obtenido en este componente fueron las ilustraciones en las cuales se observa la disposición de discos para aislamientos de enterobacterales y la representación gráfica de los fenotipos de resistencia (Figura 3). Se diseñaron un total de 43 ilustraciones de las cuales 7 fueron para la disposición de discos en las que 4 correspondieron a la disposición de discos general para enterobacterales y 3 para la disposición de discos de enterobacterales provenientes del tracto urinario. En cuanto a las 36 ilustraciones de los fenotipos de resistencia: 26 para fenotipos de resistencia propiamente dichos y 10 ilustraciones para pruebas complementarias.

**Figura 3**

Ilustraciones incluidas en el capítulo " Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacterales."

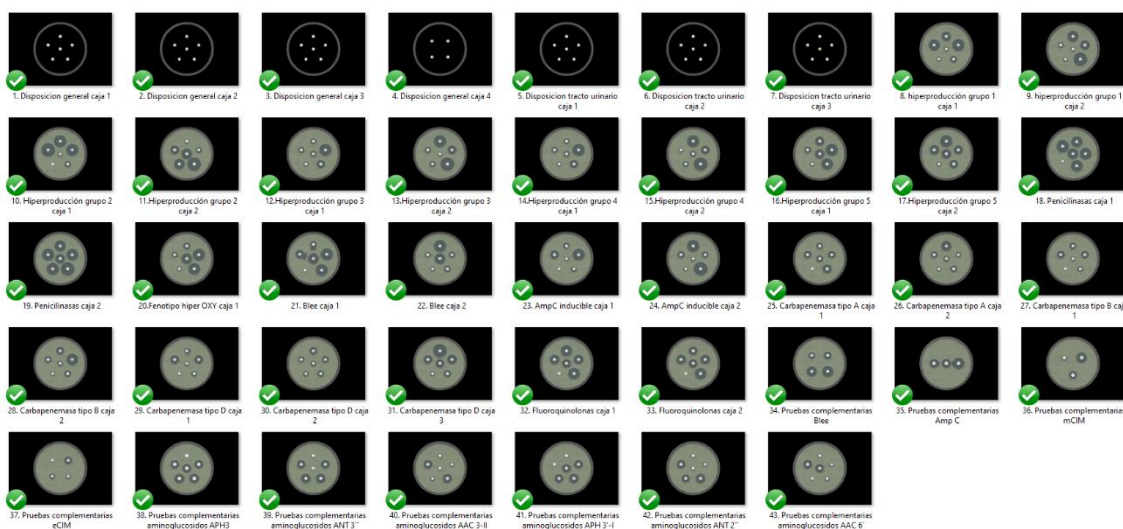


Figura 3. Las ilustraciones fueron diseñadas por los autores del capítulo y digitalizadas por la Arq. Martha García.

### 6.2.5 Componente 4

El resultado de este componente fue el capítulo "Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacterales" terminado con un total de 94 páginas, con 7 secciones incluyendo la sección de referencias bibliográficas que consta de 219 fuentes de información. El capítulo contiene secciones de texto, tablas de resumen, figuras, ilustraciones y recuadros

de recomendaciones. El diseño gráfico final del capítulo no puede establecerse hasta que el libro, a cargo del autor intelectual, esté completo (Figura 4).

**Figura 4** Diseño gráfico del capítulo “Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacteriales”

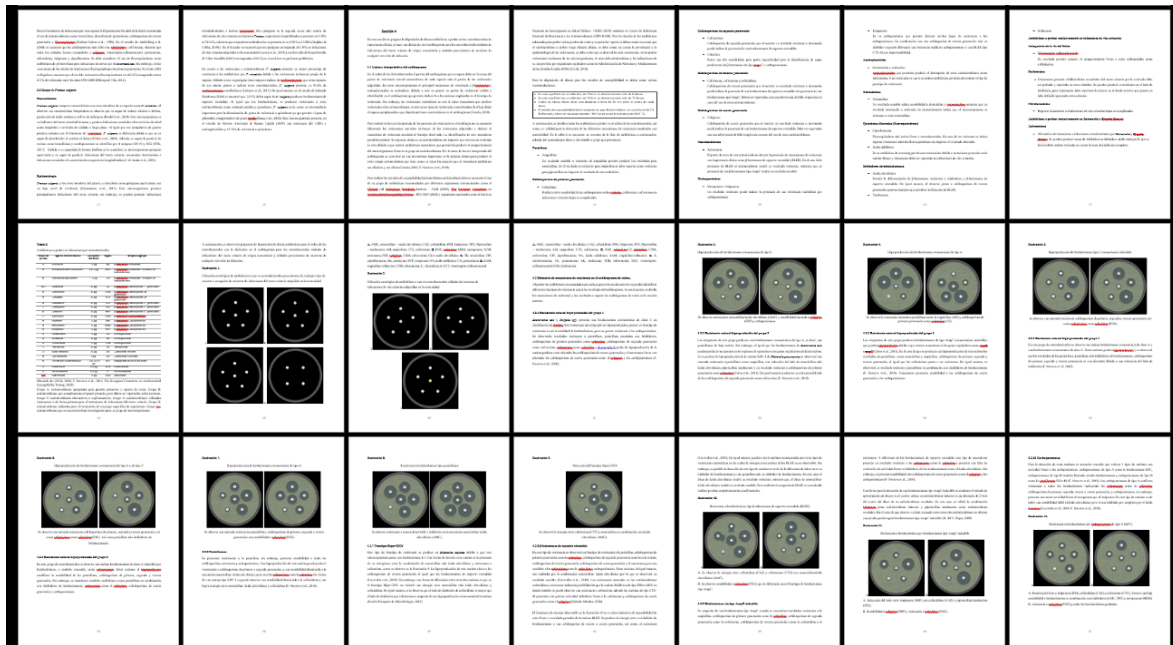


Figura 4. Autoría propia.

## CAPÍTULO VII

### 7.1 CONCLUSIONES

- La lectura interpretada del antibiograma en el orden de los enterobacteriales es un proceso en el que no siempre es posible la distinción entre especies o géneros por lo que el antibiograma debe tomar en consideración todos los antimicrobianos necesarios para la detección de fenotipos de resistencia independiente de las resistencias intrínsecas de cada bacteria.
- El conocimiento de los mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos en los enterobacteriales es de suma importancia para la correcta elección de antimicrobianos y discos marcadores que permitan identificar e inferir los mismos.
- El resultado de las pruebas de susceptibilidad y la identificación de los mecanismos de resistencia a través de la lectura interpretada del antibiograma permiten conocer las alternativas disponibles de tratamiento antibiótico reduciendo las probabilidades de fallo terapéutico in vivo.
- El antibiograma a través del método de Kirby Bauer es una herramienta de suma importancia debido a que nos permite conocer acerca de la interacción entre antimicrobianos y la interacción entre la bacteria y el antimicrobiano.
- El antibiograma es una forma sencilla y de bajo costo de conocer el perfil de susceptibilidad bacteriano, sin embargo, su utilidad clínica se ve ligada a una adecuada ejecución, estandarización y una lectura interpretada correcta.
- La lectura interpretada del antibiograma es una herramienta de recolección de datos epidemiológicos, esto se debe a que permite identificar fenotipos de resistencia con incidencia moderada, alta, baja o rara y mantener un control y vigilancia de ellos.
- El personal de laboratorio necesita guías actualizadas sobre la lectura interpretada del antibiograma que tomen en cuenta recomendaciones de organizaciones internacionales y nacionales, disponibilidad de discos antimicrobianos y epidemiología local.
- El antibiograma ofrece información valiosa que va más allá de la categorización clínica de los antimicrobianos, esta permite identificar perfiles fenotípicos de resistencia que permiten detectar mecanismos de resistencia puntuales.

- Las guías actualizadas sobre la lectura interpretada del antibiograma sirven como mecanismos de control de calidad en el laboratorio de microbiología ya que regularizan y estandarizan los métodos para la detección de fenotipos de resistencia.
- El antibiograma tiene como fin predecir el comportamiento del antimicrobiano in vivo a través de los resultados del perfil de susceptibilidad in vitro mediante discos antibióticos y discos marcadores.

### **7.1. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda profundizar acerca de otros métodos para establecer perfiles de susceptibilidad diferentes a Kirby Bauer, debido a que por las limitaciones que presenta este método no es posible probar todos los antimicrobianos.
- Se recomienda profundizar acerca de la técnica de Kirby Bauer para asegurar que el medio de cultivo, estándares McFarland, discos antibióticos, entre otros, cumplan con los estándares de calidad requeridos para realizar la lectura interpretada del antibiograma.
- A pesar de que la lectura interpretada del antibiograma es una técnica excelente para la detección de mecanismos de resistencia no es capaz de detectar a todos. Se recomienda confirmar la presencia del mecanismo de resistencia mediante pruebas complementarias o métodos moleculares siempre que sea posible.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbey, T. C., y Deak, E. (2019). What's New from the CLSI Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing M100. *Clinical Microbiology Newsletter*, 41(23), 203–209.
- Adeolu, M., Alnajjar, S., Naushad, S., y Gupta, R. S. (2016). Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morgane. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 66(12), 5575–5599.
- Álvarez Bastidas, A. C. (2015). *Perfil clínico de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido estudio retrospectivo en el Hospital Militar. Quito-Ecuador*. Quito: USFQ, 2015.
- Becerra Gómez, R. (2016). *Lectura interpretada del antibiograma en bacterias gram positivas y negativas* [Universidad Complutense de Madrid].  
<https://eprints.ucm.es/49051/>
- Cajas Bravo, J. M., y Cobos Argudo, J. G. (2015). *Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) provenientes de urocultivos de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital José Carrasco Artega* [Universidad de Cuenca].  
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22260/1/tesis.pdf>
- Cercenado, E., y Saavedra-Lozano, J. (2009). El antibiograma (II): fenotipos de resistencia y lectura interpretada. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(5), 282–287.
- Chávez-Jacobo, V. M., Ramírez-Díaz, M. I., Silva-Sánchez, J., y Cervantes, C. (2017). Resistencia bacteriana a quinolonas: Determinantes codificados en plásmidos. *Revista de educación bioquímica*, 34(1), 4–9.
- Chávez, J. A. D., Castillo, A. del R. P., Alcocer, D. A. Q., Flores, W. Y. G., Puga, M. E. J., y Buitrón, D. E. O. (2018). Resistencia y sensibilidad bacteriana en urocultivos en una población de mujeres de Ecuador. *Revista Med de la Facultad de Medicina*, 26(2), 6.
- CLSI. (2020). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (30th ed). <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-23>
- Corona, F., y Martínez, J. L. (2013). Phenotypic resistance to antibiotics. *Antibiotics*,

2(2), 237–255.

- Coronell-Rodríguez, W., Arteta-Acosta, C., y Dueñas-Castell, C. (2018). Interpretive Reading of the Antibigram: A Tool for Clinical Practice. En *Sepsis* (pp. 95–115). Springer.
- 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)
- Courvalin, Patrice, Leclercq, R., y Rice, L. B. (2010). *Antibiogram* (Primera ed). Eska Publishing, ASM Press.
- Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2018). *Reporte de Datos de Resistencia a los Antimicrobianos en Ecuador 2014-2018*.  
[https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta\\_ram2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf)
- Guamán, W. M., Tamayo, V. R., Villacís, J. E., Reyes, J. A., Muñoz, O. S., Torres, J. N., Paz, W. R., Vallejo, M. J., Echeverría, M. G., y Satan, C. E. (2017). Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatógena en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 42(1), 36–45.
- Guerrero, P. P., Sánchez, F. G., Saborido, D. G., y Lozano, I. G. (2014). Infecciones por enterobacterias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(55), 3276–3282.
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., y Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80.
- Íñiguez, D., Zurita, J., Alcocer, I., Ortega, D., Gómez, A. M., y Maldonado, L. (2012). *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 37(1–2), 40–43.
- Larrosa, M. N., Benito, N., Cantón, R., Canut, A., Cercenado, E., Fernández-Cuenca, F., Guinea, J., López-Navas, A., Moreno, M. Á., y Oliver, A. (2020). Del CLSI al EUCAST, una transición necesaria en los laboratorios españoles. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38(2), 79–83.
- Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F. J., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan, A. P., Mouton, J. W., Nordmann, P., Rodloff, A. C., y Rossolini, G. M. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and*

- Infection*, 19(2), 141–160.
- Logan, L. K., y Weinstein, R. A. (2017). The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *The Journal of infectious diseases*, 215(suppl\_1), S28–S36.
- Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J. L., y Ochoa, T. J. (2011). Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 28, 648–656.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., y Tenover, M. C. (2015). *Medical microbiology*. Elsevier Health Sciences.
- Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F., y Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*, 29(7), 524–534.
- Navarro, F., Miró, E., y Mirelis, B. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 28(9), 638–645.
- Navarro, Z. del C. G. (2010). Enterobacterias y Antibioticoterapia. *Alianza para el uso prudente de Antibiotico (APUA)*.
- Ojdana, D., Sieńko, A., Sacha, P., Majewski, P., Wiczorek, P., Wiczorek, A., y Tryniszewska, E. (2018). Genetic basis of enzymatic resistance of *E. coli* to aminoglycosides. *Advances in medical sciences*, 63(1), 9–13.
- Oliphant, C. M., y Eroschenko, K. (2015). Antibiotic resistance, part 2: Gram-negative pathogens. *The Journal for Nurse Practitioners*, 11(1), 79–86.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS*. Organizacion Panamericana de la Salud.  
<https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
- Pachay Solórzano, J. W. (2018). Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont Solca”, Portoviejo. *Revista Universidad y Sociedad*, 10(5), 219–223.
- Partridge, S. R. (2015). Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Pathology*, 47(3), 276–284.
- Pearson, M. A. J., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Valderrama, C. D.,

- Marcano, N. S., Ramón-Pardo, P., y Melano, R. G. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 43.
- Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., Sakanari, J., Hotez, P., y Mejia, R. (2020). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology: 28th Edition. En *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology* (28th editi). McGraw Hill.
- Romero-Alvarez, D., Reyes, J., Quezada, V., Satán, C., Cevallos, N., Barrera, S., Trueba, G., Escobar, L. E., y Villacís, J. E. (2017). First case of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Ecuador: An update for South America. *International Journal of Infectious Diseases*, 65, 119–121.
- Ross, J., Larco, D., Colon, O., Coalson, J., Gaus, D., Taylor, K., y Lee, S. (2020). Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *Práctica Familiar Rural*, 5(1).
- Ruppé, É., Woerther, P.-L., y Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of intensive care*, 5(1), 21.
- Samaniego Rojas, E. (2014). *Fundamentos de farmacología médica*.
- Tascini, C., Sozio, E., Viaggi, B., y Meini, S. (2016). Reading and understanding an antibiogram. *Italian Journal of Medicine*, 289–300.
- Vignoli, R., y Seija, V. (2006). Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas de bacteriología y Virología. Instituto de Higiene*, 649–662.

## ANEXOS

### Anexo 1 Matriz de Vester

**Tabla 6**

Codificación de problemas

Cód.	Problema
P1	La lectura interpretativa en el Ecuador no se hace de forma homologada en los laboratorios
P2	No hay guías para la lectura interpretativa de antibiogramas
P3	No hay concordancia entre los laboratorios y el control de calidad del INSPI
P4	No hay recursos para equipos automatizados para identificación de mecanismos de resistencia
P5	No hay debida formación del personal
P6	Falla de identificación de posibles mecanismos de resistencia a partir de fenotipos observados
P7	No se respetan las reglas de reporte de antibiogramas
P8	Falta de comunicación entre médicos y laboratorio
P9	Stock insuficiente de discos de antibióticos en el mercado
P10	Aumento de frecuencia de cepas, mecanismos de resistencia puntuales
P11	Falla terapéutica

Tabla 6. Autoría propia.

**Tabla 7**

Matriz de influencias y dependencias

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Influencias (X)
P1	0	3	2	1	2	3	2	0	0	2	2	17
P2	3	0	3	0	2	2	2	0	0	1	1	14
P3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
P4	1	1	0	0	1	2	1	0	0	0	0	6
P5	3	1	2	0	0	3	3	0	0	2	2	16
P6	0	2	3	0	0	0	3	0	0	2	2	12
P7	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3	3	9
P8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	6
P9	2	0	1	0	0	2	3	0	0	2	2	12
P10	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	4
P11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	4
Dependencias (Y)	9	7	14	2	5	12	15	1	1	18	17	

Tabla 7. Autoría propia. Se asignó un valor de influencia por cada problema siendo así 0 el menor valor y 3 el valor máximo.

## Figura 5

Matriz de Vester: Clasificación de problemas

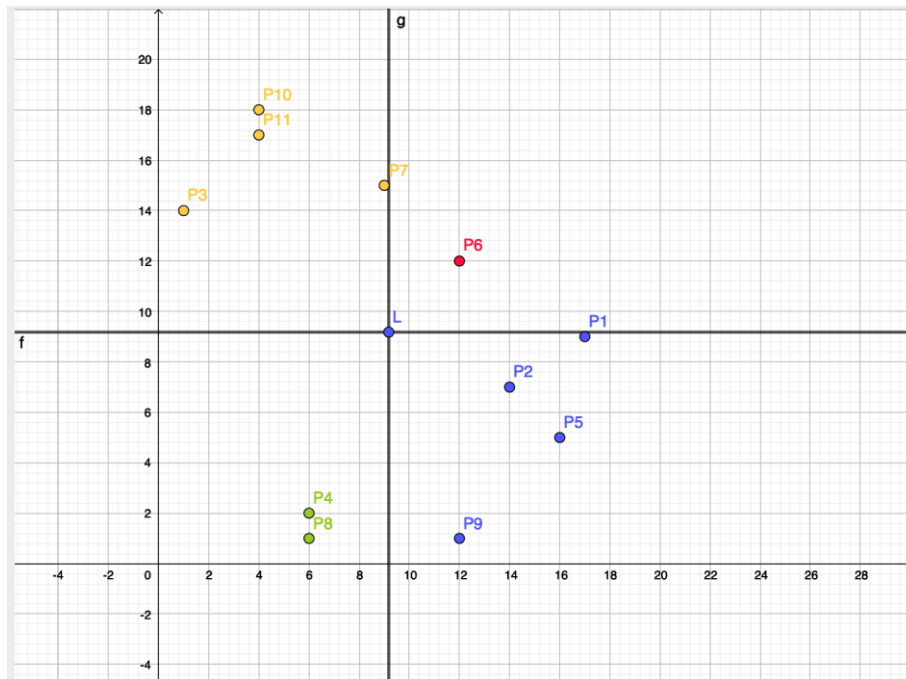


Figura 5. Autoría propia. Los problemas del cuadrante I del plano cartesiano (P3, P7, P10, P11) se consideraron como problemas pasivos o efectos. El problema del cuadrante II (P6) se consideró como como el problema crítico o problema central. Los problemas del cuadrante III (P4, P8) se consideraron como problemas indiferentes. Los problemas del cuadrante IV (P1, P2, P5, P9) se consideraron problemas activos o causas.

Anexo 2 Árbol de problemas

Figura 6

Árbol de problemas

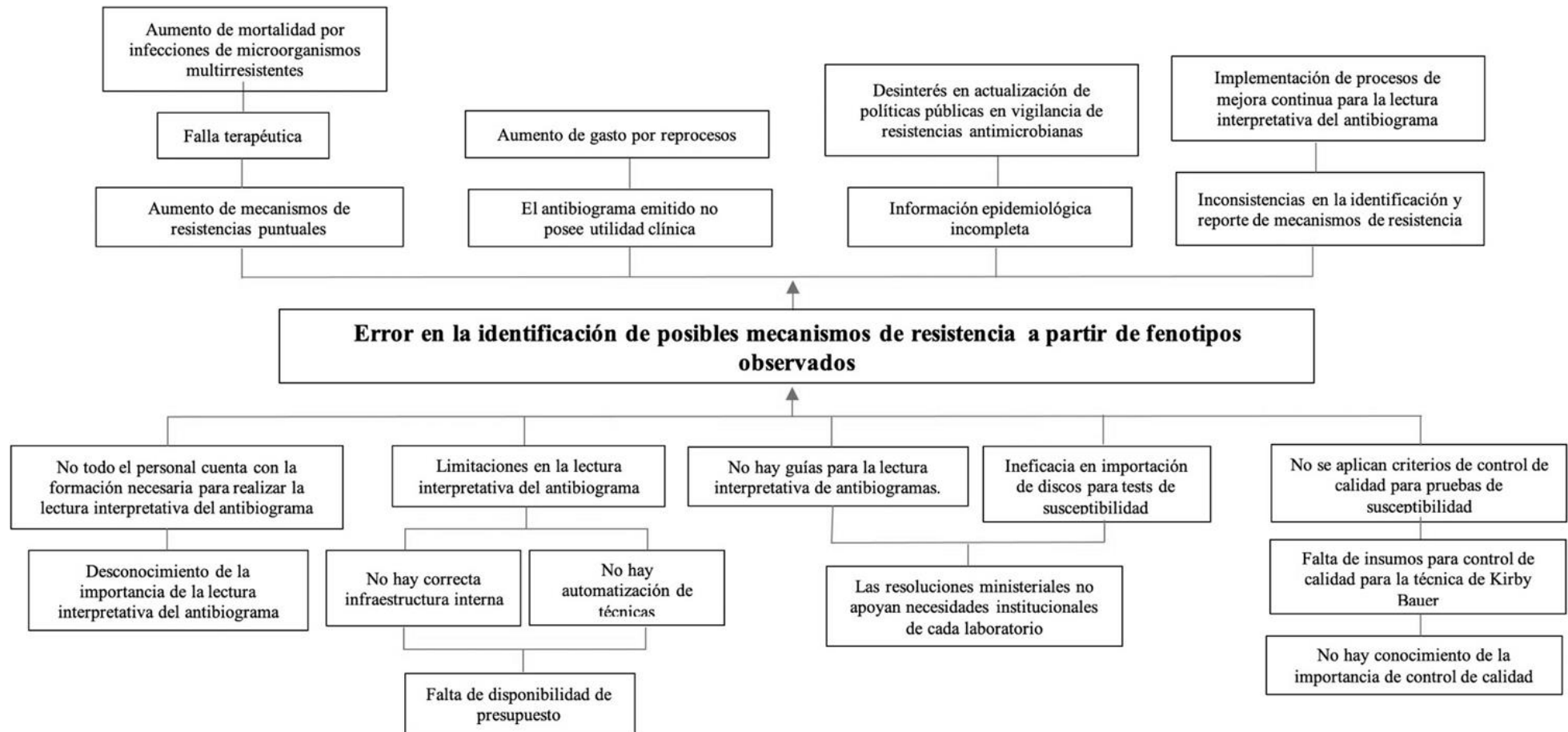


Figura 6. Autoría propia

### Anexo 3 Árbol de objetivos

Figura 7

Árbol de objetivos

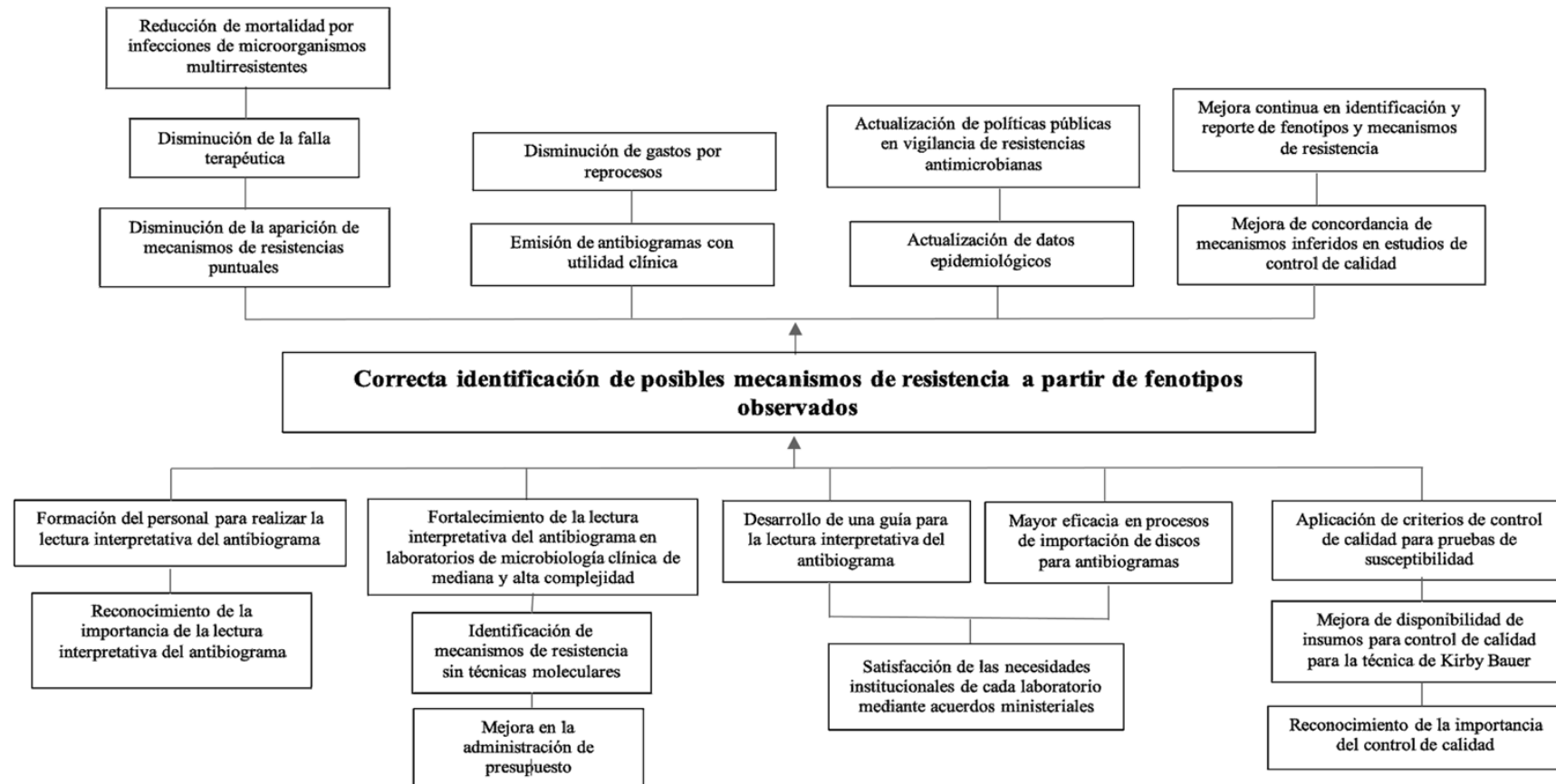


Figura 7. Autoría propia

## Anexo 4 Matriz de involucrados

**Tabla 8**

Matriz de involucrados

<b>Grupo, institución o persona</b>	<b>Intereses</b>	<b>Problemas percibidos</b>	<b>Mandatos y Recursos</b>
Investigadores	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
Autor intelectual del libro	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.
Investigadores del Laboratorio de Investigación de Microbiología Clínica	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>
Personal de laboratorios de microbiología clínica de mediana y alta complejidad	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.
Estudiantes y docentes de la carrera	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.
Médico tratante	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.
Pacientes	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

Tabla 8. Autoría propia.

Los beneficiarios del proyecto se determinaron a partir de la matriz de involucrados.

## Anexo 5 Disposición de discos

**Tabla 9**

Discos de antibióticos para enterobacteriales provenientes de cualquier tipo de muestra a excepción de muestras de infección del tracto urinario adquirido en la comunidad.

Enterobacteriales					
Caja 1			Caja 2		
Antimicrobiano	Siglas	Concentración	Antimicrobiano	Siglas	Concentración
Amoxicilina-ácido clavulánico	AMC	30 µg	Cefoxitin	FOX	30 µg
Ceftazidima	CAZ	30 µg	Meropenem	MEM	10 µg
Imipenem	IPM	10 µg	Aztreonam	ATM	30 µg
Piperacilina-tazobactam	TZP	110 µg	Cefepime	FEP	30 µg
Ampicilina	AM	10 µg	Cefuroxima	CXM	30 µg
cefotaxima	CTX	30 µg	Ácido clavulánico	CLA	10 µg
Caja 3			Caja 4		
Antimicrobiano	Siglas	Concentración	Antimicrobiano	Siglas	Concentración
Tetraciclina	TE	5 µg	Ampicilina-sulbactam	SAM	20 µg
Ciprofloxacina	CIP	30 µg	Tobramicina	TOB	10 µg
Amikacina	AK	10 µg	Cloranfenicol	C	30 µg
Ertapenem	ETP	30 µg	Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT	25 µg
Ácido nalidixico	NA	10 µg			
Gentamicina	CN	30 µg			

Tabla 9 autoría propia.

**Tabla 10**

Disposición de discos para enterobacteriales provenientes del tracto urinario.

<b>Enterobacteriales</b>					
<b>Caja 1</b>			<b>Caja2</b>		
<b>Antimicrobiano</b>	<b>Siglas</b>	<b>Concentración</b>	<b>Antimicrobiano</b>	<b>Siglas</b>	<b>Concentración</b>
Amoxicilina-ácido clavulánico	AMC	30 µg	Cefoxitin	FOX	30 µg
Ceftazidima	CAZ	30 µg	Cefazolina	CZ	10 µg
Imipenem	IPM	10 µg	cefuroxima	CXM	30 µg
Piperacilina-tazobactam	TZP	110 µg	Ciprofloxacina	CIP	5 µg
Ampicilina	AM	10 µg	Ácido nalidixico	NA	30 µg
cefotaxima	CTX	30 µg	Ampicilina-sulbactam	SAM	20 µg
<b>Caja 3</b>					
<b>Antimicrobiano</b>	<b>Siglas</b>	<b>Concentración</b>			
Nitrofurantoina	F	300 µg			
Gentamicina	CN	10 µg			
Amikacina	AK	30 µg			
Tobramicina	TOB	10 µg			
Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT	25 µg			
Fosfomicina	FOS	200 µg			

Tabla 10 autoría propia.