



Resistencia antimicrobiana

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un proceso natural, el cual se define como la capacidad de un microorganismo (bacterias, virus, parásitos, hongos) para neutralizar y/o resistir el efecto del antimicrobiano (antibiótico, antiviral, antiparasitario, antifúngico). Esta resistencia puede ser natural o adquirida. La resistencia natural es propia de cada microorganismo. En el caso de la adquirida, aparece como consecuencia de mecanismos de defensa que van desarrollando los microorganismos ante la exposición a los antimicrobianos, a través de procesos bioquímicos. Éste último mecanismo es preocupante, puesto que permite la dispersión de la resistencia favoreciendo a la aparición de brotes a nivel hospitalario. Uno de los factores que contribuyen a la selección y diseminación de los mecanismos de resistencia, es el uso inapropiado e indiscriminado de los antimicrobianos, sumado al deficiente control de las infecciones intrahospitalarias. Esto conlleva a disminuir las opciones terapéuticas y aumentan las estancias hospitalarias; factores que han sido claves para considerar a la RAM como una problemática, debido al aumento en los costos en los sistemas de salud pública y sanidad animal, amenazando la sostenibilidad de los mismos. En mayo del año 2015, en la 68ª Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estableció adoptar el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos por parte de los Estados Miembros de la OMS, en donde éstos últimos se comprometieron a elaborar e implementar el Plan de acción para la RAM. Al momento, 7 países de Latinoamérica ya han oficializado este documento. El Ecuador cuenta con el Plan Nacional para la prevención y control de la RAM 2019-2023 y está próximo a oficializarlo mediante Acuerdo Ministerial.

Por otra parte, en el país se describió el primer caso de resistencia antimicrobiana en el 2010. Se trataba de una *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, que es una enzima producida por esta bacteria y no permite la acción de los antibióticos tipo carbapenémicos. A nivel de Latinoamérica, Brasil fue el primer país en reportar un caso de resistencia antimicrobiana en el año 2003. Posteriormente en el 2005, Argentina y Colombia reportaron otros casos de resistencias y hasta la fecha todos los países de Latinoamérica persisten con diferentes mecanismos de resistencias, mostrando que es una problemática a nivel mundial

Sistema de Vigilancia de la RAM

La Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica lidera esta vigilancia, con el soporte del Centro Nacional de Referencia de Resistencia a los antimicrobianos (CRN-RAM) del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública- INSPI. La red del sistema de vigilancia RAM la conforman los laboratorios de cada uno de los hospitales que cumplen con los criterios de inclusión, que han sido analizados entre ésta Dirección y el CRN-RAM del INSPI, institución que inició sus actividades para la vigilancia de la RAM en el 2014. En la Tabla 1, se observan los 44 Hospitales centinelas que realizan la vigilancia RAM, los mismos que están divididos en las nueve zonas administrativas del país.

Tabla 1. Hospitales Centinelas con Vigilancia RAM implementada

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



Adicionalmente, se cuenta con cuatro laboratorios privados que realizan la vigilancia a la RAM, localizados en Quito y Guayaquil.

La vigilancia permite generar información sobre los cambios de patrón de resistencia antimicrobiana de los microorganismos sujetos a la misma, para generar estrategias de prevención y control por parte de todos los niveles, y orientar en la toma de decisiones en políticas públicas. Se aplica a todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) que cuentan con laboratorio de microbiología y que realicen pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

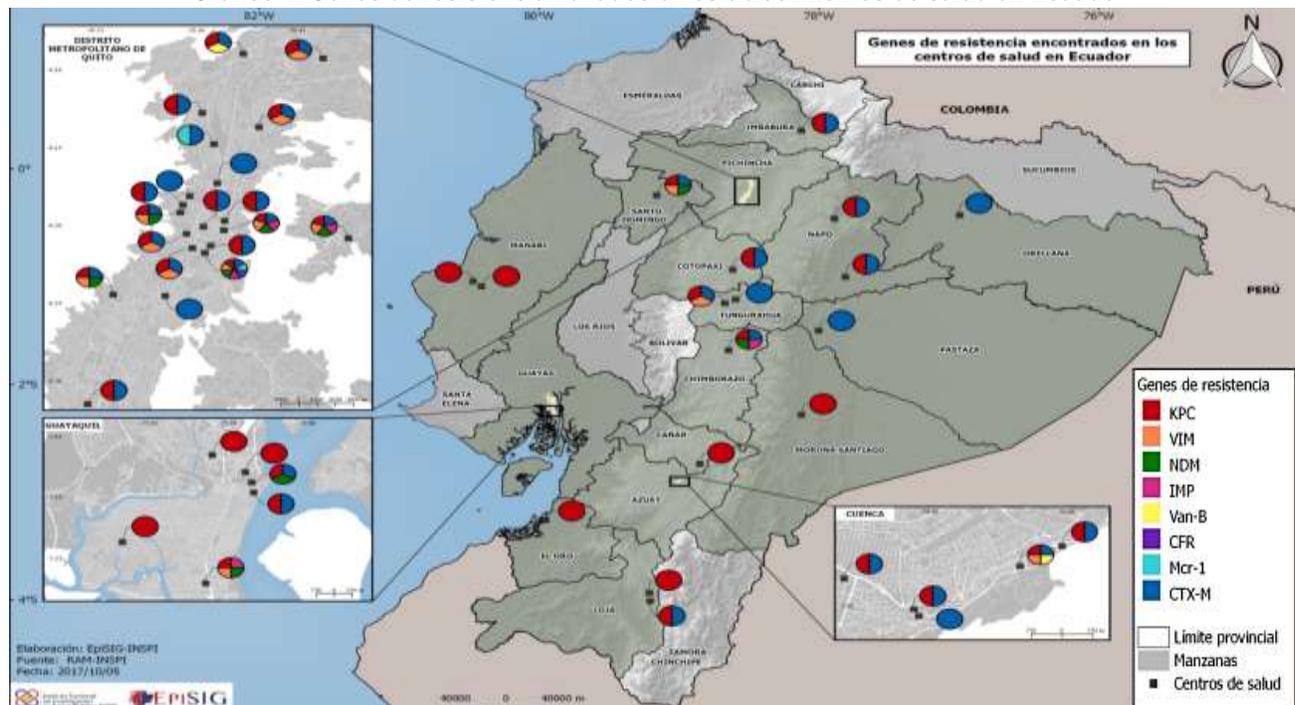
En la Tabla 2, se encuentran divididos los 44 hospitales centinelas de acuerdo a la Institución notificante, es así que esta vigilancia la realizan hospitales del Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Instituto de Seguridad de las Fuerzas Armadas (ISSFA), Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional (ISSPOL) y la Red Privada Complementaria.

Tabla 2. Hospitales Centinelas por Institución notificante

Número de Hospitales Centinelas de la Red Pública y Complementaria de Salud con Vigilancia de la RAM	
Ministerio de Salud Pública	29
IESS	5
ISSFA	1
ISSPOL	1
Red complementaria (Hosp. privados)	8
Total	44

Para obtener los datos de resistencia bacteriana, el profesional responsable de cada laboratorio de los hospitales deberá completar la información de microbiología en el sistema informático WHONET. El cual ha sido adoptado por los mismos, a través de capacitaciones por parte del Ministerio de Salud Pública, facilitando el entendimiento de los datos de RAM recolectados dentro de cada hospital que servirá para conocer las bacterias resistentes presentes en cada servicio hospitalario, con el objetivo de ayudar al médico en la prescripción de antibióticos para tratar a pacientes con resistencias y controlarlos adecuadamente evitando contagios hacia otros pacientes.

Gráfico 1. Genes de resistencia hallados en establecimientos de salud en Ecuador



Fuente y elaborado por: CRN-RAM INSPI (2019)

El Gráfico 1 muestra la presencia de los principales genes de resistencia hallados en establecimientos de salud del país. Se visualiza que predomina la resistencia por KPC (denominada así porque fue encontrada por primera vez en *Klebsiella pneumoniae*). KPC es una enzima o molécula orgánica, que es producida por la bacteria confiriendo resistencia a los



antibióticos de tipo carbapenémicos, haciendo que éstos no tengan efecto alguno sobre la bacteria. Los genes mostrados en el mapa, tales como NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase), IMP (resistente al antibiótico imipenem), también confieren resistencia a los carbapenémicos. Los genes VAN-B confieren resistencia a la vancomicina, CFR brinda resistencia a cloranfenicol-florfenicol. MCR-1 permite que la bacteria resista a la colistina, cuyo uso es prohibido para uso o consumo animal en el país. Los genes CTX-M otorgan resistencia a cefotaxima, cefalosporina y carbapenémicos por la presencia de la enzima betalactamasa de espectro extendido (BLEE), que es la resistencia microbiana más común y de importancia en salud pública.

En el Gráfico 2, se aprecia una línea de tiempo con respecto a los primeros hallazgos de bacterias resistentes hasta el 2017. Es así, que en el país, los primeros aislamientos de Enterobacterias productoras de carbapenemasas datan del año 2010, en un paciente de 24 años sometido a cirugía en un Hospital de la provincia del Cañar, en donde se aisló una *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC). Posteriormente se notificaron casos cuyo agente de infección fue una Enterobacteria productora de carbapenemasas en hospitales de las ciudades de Quito, Azogues, Guayaquil y Cuenca.

Gráfico 2. Diseminación y evolución de genes de resistencia en Ecuador



Fuente: CRN-RAM (2018), elaborado por: DNVE

Tabla 3. Frecuencia de los microorganismos sujetos a vigilancia mayormente reportados anualmente en el sistema Whonet

Microorganismo	Número de aislados							
	2014	%	2015	%	2016	%	2017	%
<i>Escherichia coli</i>	13.620	58	21.457	64	25.020	63	33.554	61
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. <i>pneumoniae</i>	4.752	20	6.001	18	6.922	17	11.791	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.940	12	3.820	11	4.585	12	5.518	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.289	10	2.433	7	3.111	8	4.243	8
Número total	23.601		33.711		39.638		55.106	

Fuente: CRN-RAM (2018), elaborado por: DNVE

El microorganismo sujeto a vigilancia de RAM que se ha reportado en mayor porcentaje a partir de los aislados de los servicios hospitalarios registrados por el CRN-RAM - INSPI, es *Escherichia coli* con más del 50%, seguido por *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además de los mostrados en la Tabla 3, existen otros microorganismos resistentes que se han reportado en menores cantidades como: *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, entre otros.



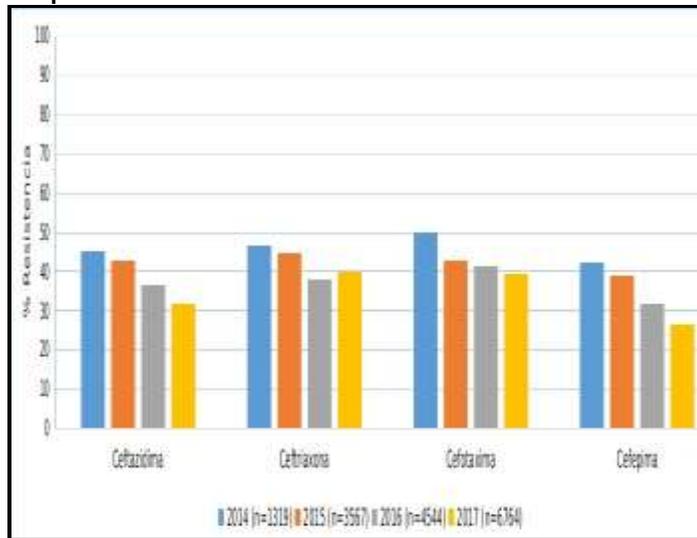
Clasificación de resistencia por antibióticos de los principales microorganismos sujetos a vigilancia

Escherichia coli

En el país se han descrito diversos genes de resistencia expresados por esta bacteria, tales como: carbapenemasas de tipo KPC y NDM, además de la aparición de aislamientos portadores del gen *mcr-1*, el cual le confiere resistencia a la colistina, el cual es un antibiótico de última línea para el tratamiento de procesos infecciosos.

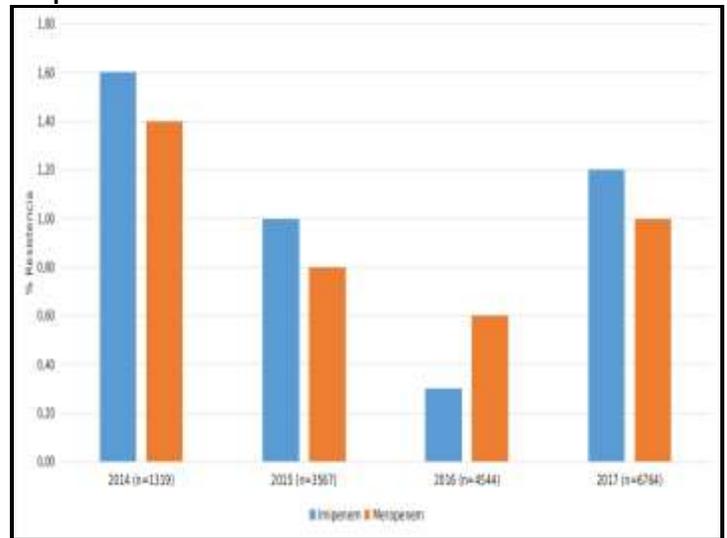
En los gráficos 3 y 4 se muestran los porcentajes de resistencia anual a cefalosporinas como ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, cefepima y a carbapenémicos como imipenem, meropenem de *E. coli* en áreas hospitalarias. Se observa que las cefalosporinas presentan porcentajes de resistencia de hasta el 50%, en comparación de los antibióticos tipo carbapenémicos que presentan menores porcentajes de resistencia.

Gráfico 3. Resistencia anual a cefalosporinas en *E.coli* hospitalarias



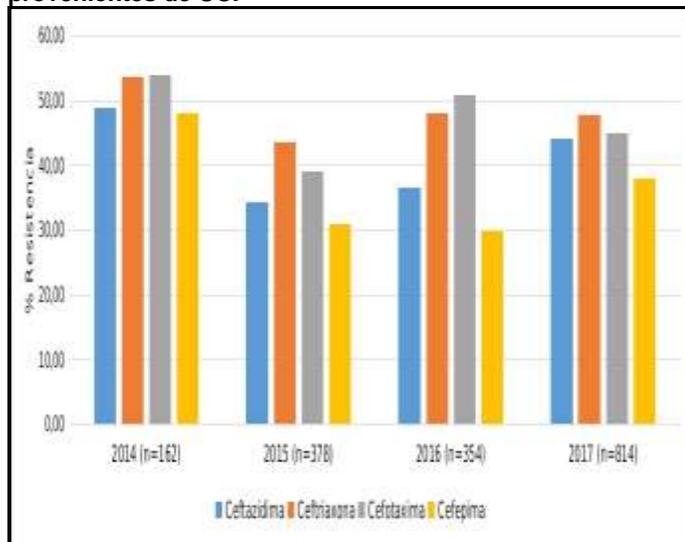
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 4. Resistencia anual a carbapenémicos en *E. coli* hospitalarias



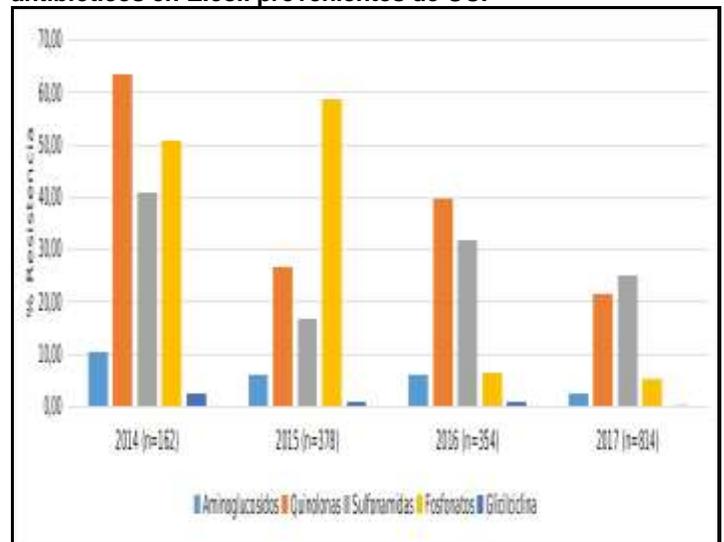
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 5. Resistencia anual a cefalosporinas en *E.coli* provenientes de UCI



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 6. Resistencia anual a otras familias de antibióticos en *E.coli* provenientes de UCI



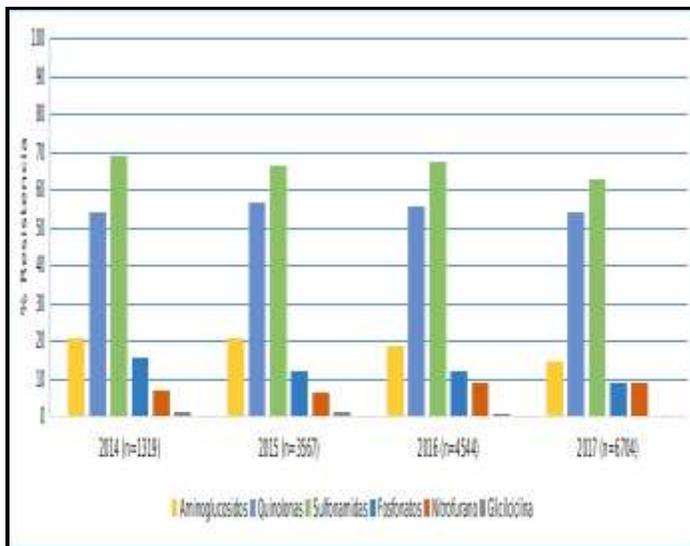
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)



En el gráfico 5, se observa la resistencia a cefalosporinas en *Escherichia coli* de los aislados de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), mostrando que la cefepima presenta menor porcentaje de resistencia en comparación a los otros antibióticos de este grupo.

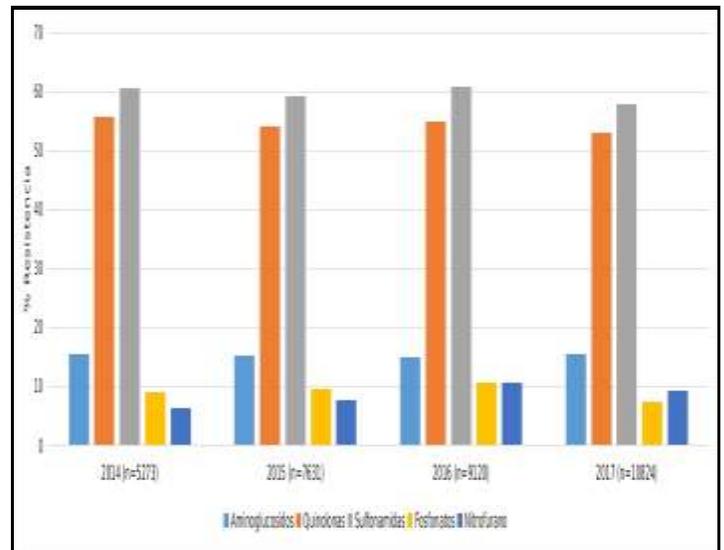
Con respecto a la resistencia presentada hacia otras familias de antibióticos tales como, aminoglucosidos, quinolonas, sulfonamidas, fosfonatos, glicilciclina, nitrofurano, se observa en el gráfico 6, que las muestras aisladas de UCI tienen mayores resistencias a las quinolonas.

Gráfico 7. Resistencia anual a otras familias de antibióticos *E. coli* hospitalarias



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 8. Resistencia anual a otras familias de antibióticos *E. coli* comunitarias



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

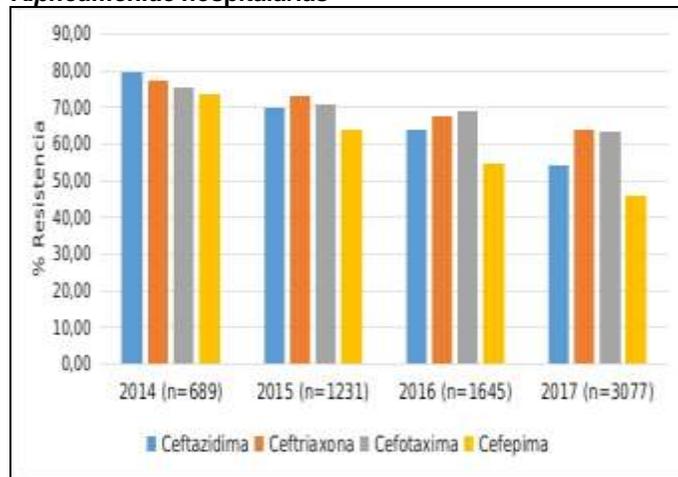
En los gráficos 7 y 8 se muestran las resistencias a otras familias de antibióticos tanto de muestras aisladas de pacientes internados, que han adquirido esta resistencia dentro del hospital, como en pacientes con resistencia de tipo comunitario, es decir que antes de asistir al hospital ya presentaban esta bacteria resistente. En ambos casos los mayores porcentajes de resistencia fueron a las sulfonamidas y quinolonas.

Klebsiella pneumoniae

Considerado un patógeno oportunista causante de un gran número de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), descrito como un microorganismo multiresistente diseminado a nivel mundial. La resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* involucra múltiples mecanismos, incluyendo la producción de carbapenemasas (KPC, NDM, VIM, OXA).

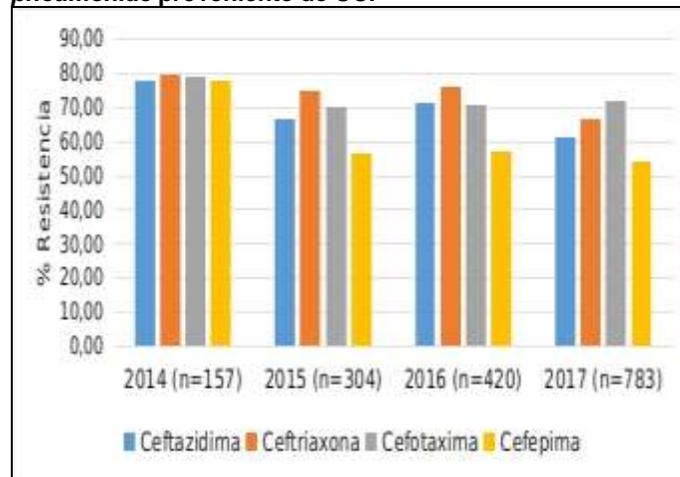


Gráfico 9. Resistencia anual a cefalosporinas en *K.pneumoniae* hospitalarias



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 10. Resistencia anual a cefalosporinas en *K.pneumoniae* proveniente de UCI



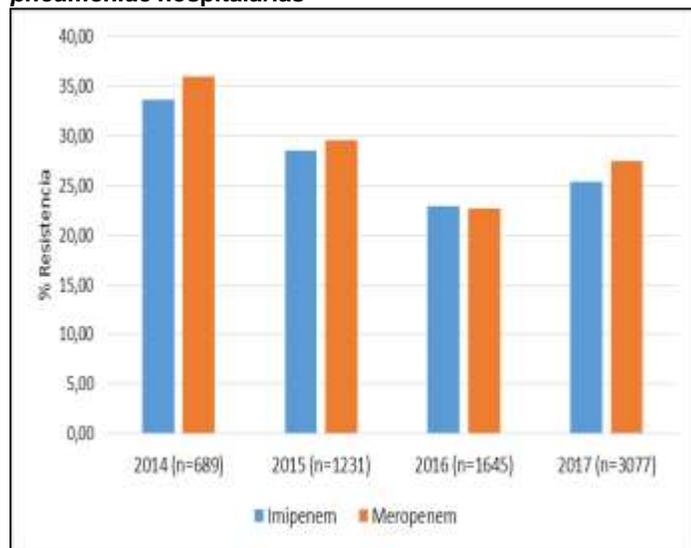
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

En los gráficos 9 y 10 se evidencian porcentajes similares de resistencia a cefalosporinas, tanto para los aislados obtenidos de pacientes internados como de los pacientes provenientes de la UCI, sobre todo para cefotaxima y ceftriaxona.

Klebsiella pneumoniae forma parte de la flora normal de individuos sanos y puede llegar a ser un agente causal de infecciones al presentar un estado de inmunodepresión, generalmente asociada a una enfermedad base. Esta característica y la adquisición de mecanismos de resistencia mediados por elementos genéticos móviles, dan origen al desarrollo de infecciones asociadas a la atención en salud, produciendo casos de septicemia, infecciones en tracto respiratorio, urinario y tejidos blandos, además se citan casos de infecciones adquiridas en la comunidad.

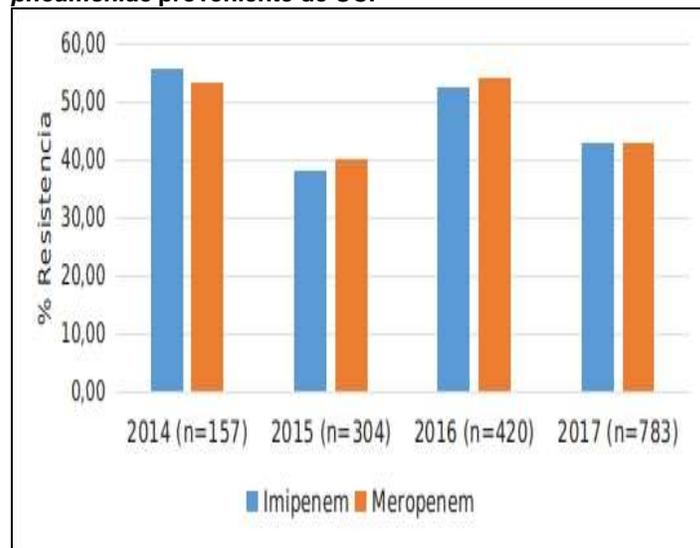
En nuestro país este microorganismo es el de mayor diseminación y asociación a IAAS en los hospitales a nivel nacional. En cuanto a los mecanismos de resistencia asociados a este patógeno se encuentran las carbapenemasas de tipo KPC, NDM e IMP y el gen mcr-1, el cual le provee de resistencia a la colistina.

Gráfico 11. Resistencia anual a carbapenémicos en *K.pneumoniae* hospitalarias



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 12. Resistencia anual a carbapenémicos en *K.pneumoniae* proveniente de UCI



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)



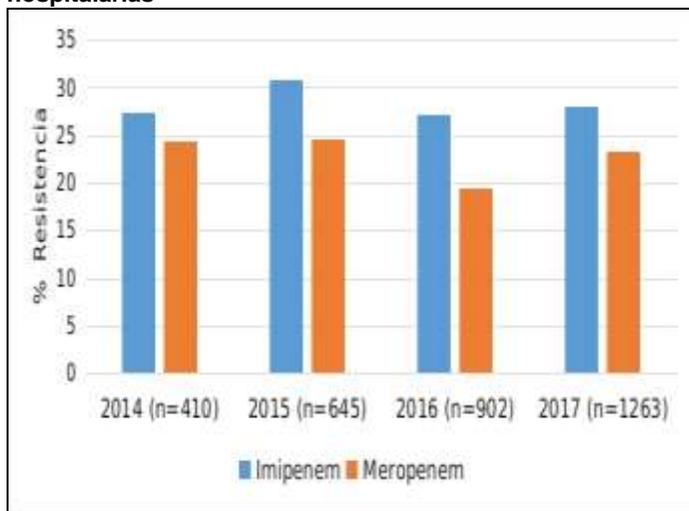
En los gráficos 11 y 12, se observan que los porcentajes de resistencia para carbapenémicos como imipenem y meropenem son parecidos, tanto en los aislados obtenidos de pacientes internados con infecciones hospitalarias (del 20-35% de resistencia), como de pacientes de la UCI con un 40-55% de resistencia.

Pseudomonas aeruginosa

Patógeno oportunista de mayor importancia, debido a su alta relación con IAAS. En cuanto a los mecanismos de resistencia asociados a este patógeno, se conoce que posee resistencias intrínsecas y adquiridas, por lo cual se convierte en un desafío establecer un esquema terapéutico sabiendo la alta diversidad a nivel de aislados de *Pseudomonas aeruginosa*. En el país se han descrito hallazgos de *Pseudomonas aeruginosa* con la presencia de carbapenemasas como VIM, IMP.

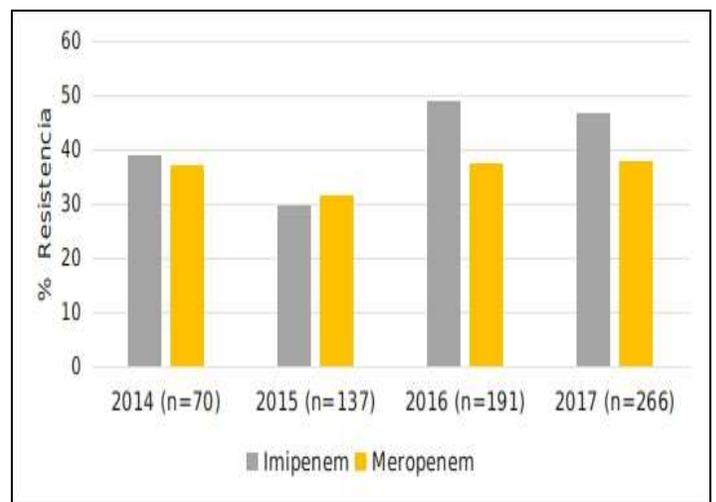
En los gráficos 13 y 14, se observan los aislados del 2014 al 2017 de aislados hospitalarios con porcentajes de resistencia hasta el 30% para carbapenémicos como imipenem y meropenem, utilizados para infecciones causadas por esta bacteria.

Gráfico 13. Resistencia anual a carbapenémicos en aislados de *P. aeruginosa* hospitalarias



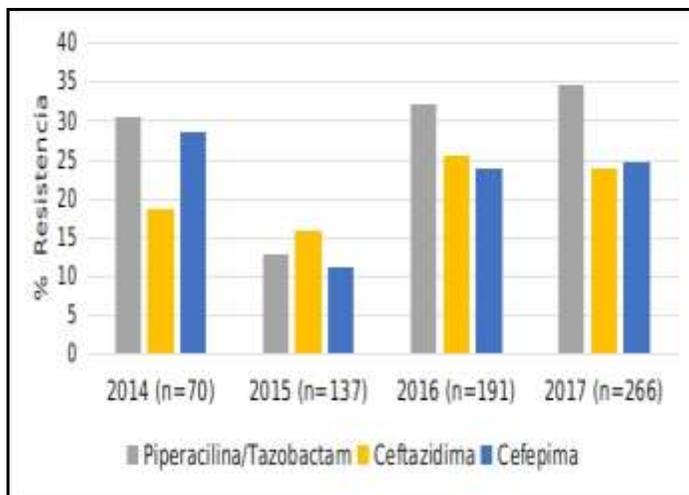
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 14. Resistencia anual a carbapenémicos en aislados de *P. aeruginosa* provenientes de UCI



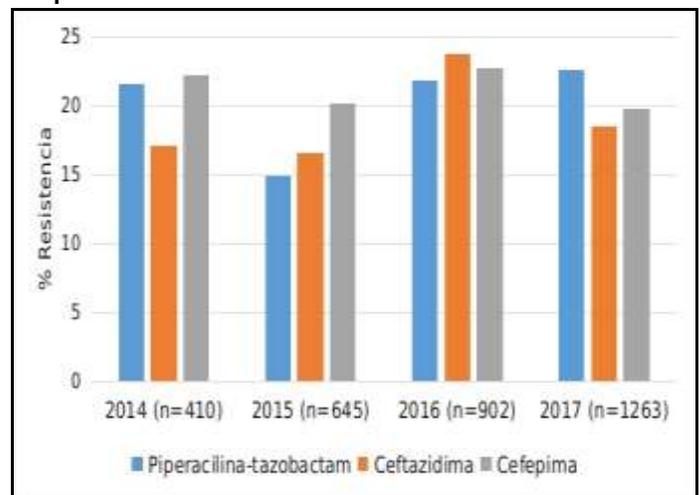
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 15. Resistencia anual a antibióticos de primera línea en *P. aeruginosa* provenientes de UCI



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 16. Resistencia anual a antibióticos de primera línea en *P. aeruginosa* hospitalarias



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)



Las infecciones bacterianas que tienen como agente causal a *Pseudomonas aeruginosa* han sido tratadas empíricamente con β -lactámicos como Ceftazidima (CAZ), Piperacilina-tazobactam (TPZ) o Cefepima (FEP); sin embargo, durante el periodo 2014-2017 los perfiles de susceptibilidad obtenidos por la Red de Vigilancia han demostrado los altos porcentajes de resistencia en los aislados provenientes de los diversos servicios hospitalarios, incluida la unidad de cuidados intensivos (UCI), según se visualiza en el gráfico 15. Como reflejan los análisis se ha incrementado considerablemente el número de aislados anualmente; en el gráfico 16 en el caso de ceftazidima demuestra altos porcentajes de resistencia de 23.7% y 18.5%, en 2016 (n= 902) y 2017 (N=1263) respectivamente, siendo los más representativos en el periodo de medición, lo cual tiene directa relación con el hallazgo de β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), las cuales hidrolizan específicamente a CAZ.

En cuanto a piperacilina- tazobactam y cefepima, los niveles de resistencia oscilan entre 15% y 23%, manteniendo una tendencia similar durante el periodo de estudio seleccionado, como se aprecia en el gráfico 16, la causa puede ser multifactorial atribuida a la adquisición de genes de resistencia.

Staphylococcus aureus

Se encuentra asociado a infecciones comunitarias y hospitalarias en humanos. *S. aureus* resistente a meticilina, de sus siglas en inglés MRSA, se encuentra ampliamente estudiado y distribuido a nivel comunitario y hospitalario, asociado a infecciones en piel y tejidos blandos y bacteremias. En Ecuador es uno de los eventos a vigilar por el CRN-RAM debido a su alta frecuencia en las casas de salud, con el objeto de controlar y establecer alternativas terapéuticas.

Gráfico 17. Perfil de resistencia de aislados de *S. aureus* hospitalarios

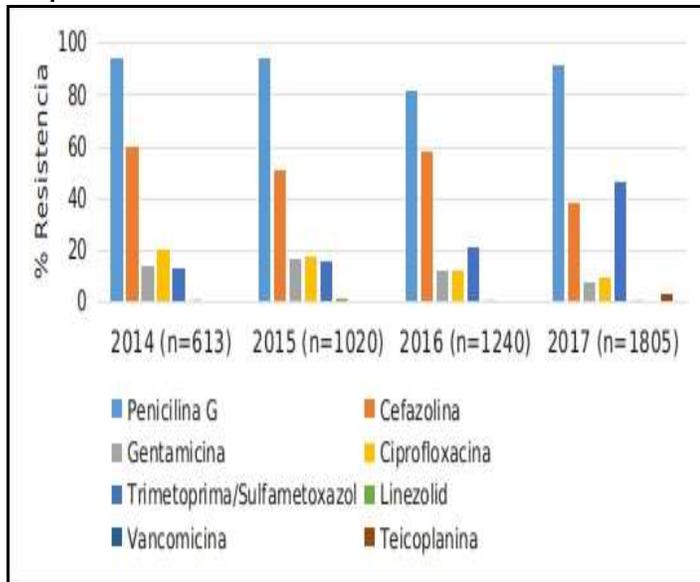
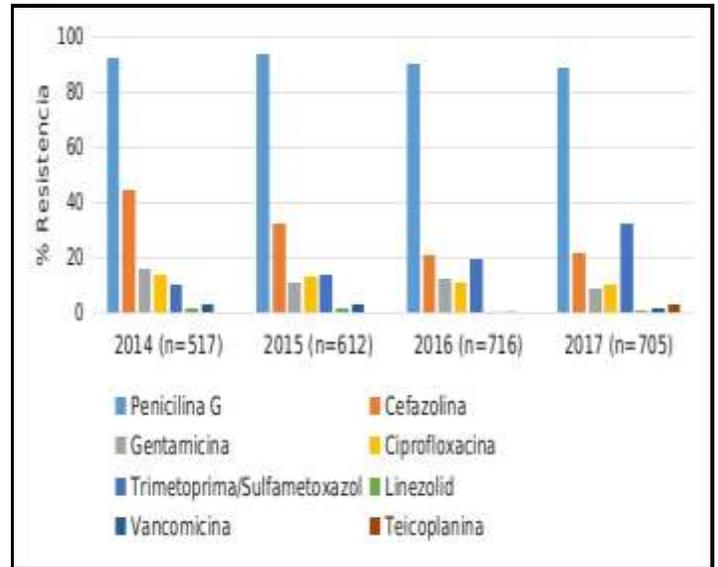


Gráfico 18. Perfil de resistencia de aislados de *S. aureus* provenientes de UCI



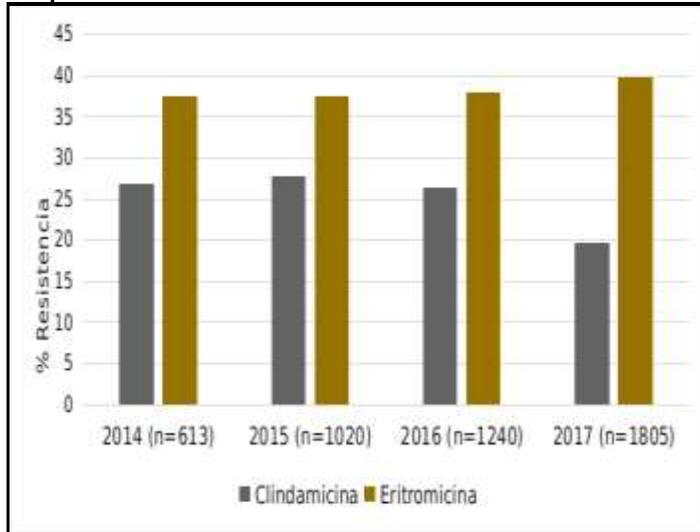
Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Dentro de los aislados hospitalarios el antibiótico que presenta mayor porcentaje de resistencia *S. aureus* es la penicilina con 87%, seguida por la cefazolina con un 60% de resistencia, como se indica en el gráfico 17. Los mismos porcentajes altos de resistencia se presentan en los aislados provenientes de la UCI con 87% de resistencia a penicilina, en los cuatro años de estudios presentados, como se observa en el gráfico 18.

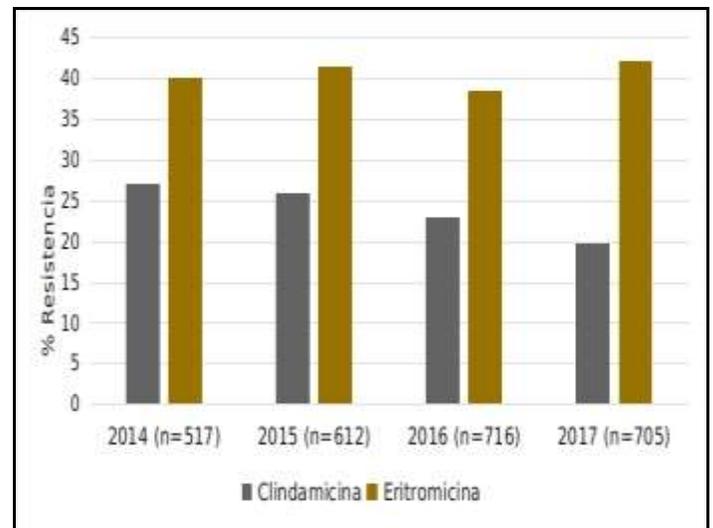


Gráfico 19. Resistencia asociada a la presencia de metilasas en aislados de *S. aureus* hospitalarios



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

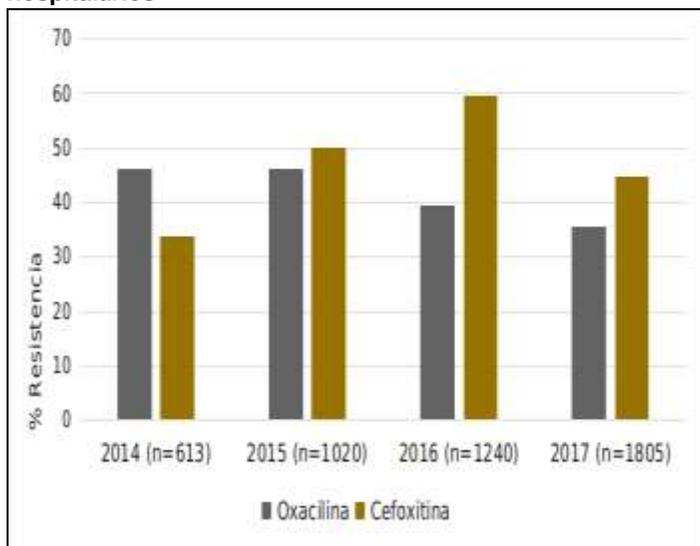
Gráfico 20. Resistencia asociada a la presencia de metilasas en aislados de *S. aureus* provenientes de UCI



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

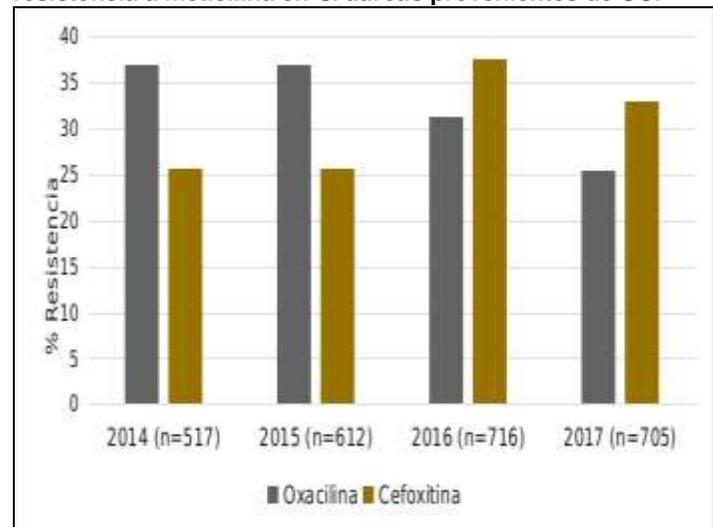
En los gráficos 19 y 20 se observa el mismo patrón con una ligera disminución en el porcentaje de resistencia en *S. aureus* asociada a las metilasas que son enzimas que confieren resistencia a la clindamicina, tanto para aislados hospitalarios como provenientes de la UCI. En cuanto a la resistencia a la eritromicina, se observan altos porcentajes de 35-43%, desde el 2014 al 2017.

Gráfico 21. Resistencia a oxacilina y cefoxitina por resistencia a meticilina en *S. aureus* hospitalarios



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

Gráfico 22. Resistencia a oxacilina y cefoxitina por resistencia a meticilina en *S. aureus* provenientes de UCI



Fuente y elaborado por: CRN-RAM (2018)

En cuanto a las opciones terapéuticas de oxacilina y cefoxitina para *S. aureus* resistente a meticilina, se observa mayor porcentaje de resistencia para cefoxitina en los aislados hospitalarios con un 33-59%. En el caso de la oxacilina se visualiza que el porcentaje de resistencia ha disminuido en los años de estudio de un 46% en 2014 al 35% en el 2017, mostrados en los gráficos 21 y 22. En el caso de los aislados de la UCI enviados por los establecimientos de salud, se observan menores



números de muestras en comparación con los hospitalarios y también se observa una reducción del porcentaje de resistencia a oxacilina partiendo desde el 2014 con 37% hasta el 2017 con 26%.

La importancia de mejorar continuamente el sistema de vigilancia de RAM, radica en obtener datos de calidad provistos por la red de hospitales; pues de esta manera, se tendrá un claro panorama de los tipos de resistencias circulantes en el país. Además, permitirá al CRN-RAM, en conjunto con el Ministerio de Salud Pública, emitir información precisa acerca de la resistencia antimicrobiana, así como directrices a las áreas de salud, para la instauración de políticas públicas.

Acciones para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana

1. El país ha trabajado en la elaboración del plan nacional para la prevención y control de la RAM 2019-2023, alineado al Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de la OMS.
Este plan se elaboró conjuntamente con los delegados de los entes rectores de: Agricultura, Ganadería, Acuicultura, Pesca, Educación, Ambiente y Salud. De modo que se establecen actividades destinadas a cada uno de estos sectores, con la finalidad de cumplir con el objetivo general: *“Reducir el riesgo de emergencia y propagación de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana, animal, vegetal y medioambiental en Ecuador.”*
2. Paralelamente a la necesidad de crear el plan en mención, se evidencia que el país requiere contar con una instancia estratégica interinstitucional que se encargará de canalizar la ejecución de las actividades planteadas en cada objetivo de este plan. Es así que se propone la creación del Comité Nacional para la prevención y control de la RAM.
De la misma forma, se ha realizado un trabajo multisectorial para elaborar un Acuerdo Interministerial a través del cual se oficializará la creación de dicho Comité, el cual será conformado por los Ministros o delegados de Salud, Agricultura, Ganadería, Ambiente y por el o la Secretario/a de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación. Algunos de los objetivos de este Comité son:
 - Proponer políticas, proyectos y demás actividades necesarias para el desarrollo, implementación y ejecución del plan nacional para la prevención y control de la RAM.
 - Crear subcomités técnicos y grupos de apoyo con expertos en los temas de RAM
 - Establecer mecanismos para la comunicación y difusión de actividades y resultados de la gestión del Comité
3. De acuerdo a la planificación del año 2019, se ha planteado ampliar la vigilancia de la RAM de los hospitales centinelas a través de capacitaciones en el sistema Whonet. El público objetivo de estas capacitaciones son los responsables de microbiología, de control de infecciones y de epidemiología de estos hospitales. Para inicios del 2020, se estima fortalecer la vigilancia centinela aumentando su cobertura a 60 hospitales en todo el país.