

LA AMENAZA SILENCIOSA: INVESTIGANDO LOS PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA EN EL ECUADOR A TRAVÉS DE UNALENTE BIBLIOGRÁFICA

The Silent Threat: Investigating Patterns of Bacterial Resistance in Ecuador Through a Bibliographic Lens.

Joselin Bonilla-Espinoza ⁽¹⁾
joselinn.bonilla@esPOCH.edu.ec

Marilyn Geovanna Mora-De Mora ⁽³⁾
marilyng.mora@esPOCH.edu.ec

Gabriela Vaca ⁽²⁾
ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec

Irvin Tubon ⁽¹⁾ *
itubon@esPOCH.edu.ec

⁽¹⁾ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Facultad de Salud Pública, Carrera Médica, Riobamba, Ecuador.

⁽²⁾ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Odontología, Ambato, Ecuador.

⁽³⁾ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Facultad de Ciencias Pecuarias, Carrera de Medicina Veterinaria.

Autor de correspondencia:

Correo electrónico: itubon@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La resistencia microbiana en el Ecuador es un problema para la salud pública. Es por ello por lo que cada vez existen más publicaciones relacionadas con este problema, sin embargo, no son usadas como medio para reconocer y aplicar programas de vigilancia y control. Por lo que este trabajo tiene como objetivo revisar las contribuciones de investigaciones realizadas en el Ecuador con respecto a la resistencia por microorganismos a los diversos fármacos antimicrobianos. **Metodología:** Para ello se realizó una búsqueda literaria científica relacionada con la resistencia a los antibióticos, antifúngicos y antituberculosos producida por investigadores en el país. **Resultados:** En veinte ocho publicaciones se identificaron las contribuciones de investigadores ecuatorianos que incluyeron datos sobre la resistencia de agentes patógenos como *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*. **Discusión:** se observa la presencia de muchos genes de resistencia presentes en cada uno de los patógenos encontrados, de ellos genera una gran preocupación a nivel sanitario, la creciente contaminación cruzada encontrada a nivel ambiental de *Escherichia coli*. **Conclusión:** a partir de la investigación realizada se determinaron los principales microorganismos que presentan genes de resistencia, los mismos que tienen una implicación directa en la mayor estancia a nivel hospitalario y la creciente contaminación cruzada causada por factores ambientales que tiene un impacto directo en la comunidad.

Palabras claves: Resistencia bacteriana, genes, betalactamasas, carbapenemasas.

ABSTRACT

Introduction: Microbial resistance in Ecuador poses a major public health concern, substantially increasing related publications. However, these publications are not widely used to recognize and implement surveillance and control programs. Therefore, this work aims to review the contributions of research conducted in Ecuador regarding resistance by microorganisms to various antimicrobial drugs. **Methodology:** A scientific literature search related to antibiotic, antifungal, and antituberculosis resistance was conducted by researchers in the country. **Results:** Twenty-eight publications were identified, highlighting contributions from Ecuadorian researchers that included data on the resistance of pathogens such as *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *pneumonias*, *Bacteroides fragilis*, and *Escherichia coli*. **Discussion:** Numerous resistance genes have been identified in these pathogens. The escalating cross-contamination of *Escherichia coli* in the environment presents a major concern for public health. **Conclusion:** Based on the research, the main microorganisms that carry resistance genes were identified, which have a direct implication in prolonged hospital stays and the increasing cross-contamination caused by environmental factors that directly impact the community.

Keywords: Bacterial resistance, genes, beta-lactamases, carbapenemases.

1. Introducción

La resistencia microbiana se entiende como un proceso biológico en el cual la bacteria tiene la capacidad de multiplicarse y de resistir a altas concentraciones terapéuticas del antibiótico y de esta manera desarrolla nuevos mecanismos de resistencia que en muchos de los casos son transmitidos a su progenie (1). Esto ha generado que los medicamentos antimicrobianos sean incapaces de cumplir su efecto terapéutico y como consecuencia las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas mediante nuevos mecanismos de resistencia llegando a utilizarse antibióticos de última línea de defensa, y de esta manera se generan fuertes gastos económicos dentro del sistema de salud pública (2).

Existe un incremento de enfermedades a causa de infecciones por microorganismos tales como neumonía, tuberculosis, septicemia, gonorrea y enfermedades de transmisión alimentaria (ETAs), las cuales se han vuelto más difíciles o en muchos casos casi imposibles de tratar con las terapias antibióticas actuales por su pérdida de eficacia (3).

La resistencia a los antibióticos afecta a la mayoría de los países y presenta mayor prevalencia especialmente en aquellos que están en vías de desarrollo, esto debido a que poseen servicios de salud deficientes, así como, información antigua sobre cómo prescribir y usar antibióticos por parte del médico. Por lo tanto, los pacientes que llegan a padecer de una infección bacteriana sobre todo con cepas resistentes lidian con un mayor riesgo de tener resultados clínicos negativos e incluso la muerte. Además, se consumen más recursos sanitarios que los infectados por cepas no resistentes de las mismas bacterias (4,5).

A mayor duración de la enfermedad en el hospital incrementan los costos de atención sanitaria y por ende la carga económica para las familias y la sociedad. Si la resistencia continúa en poco tiempo no existirá medicamentos que puedan prevenir y tratar las infecciones durante el trasplante de órganos, quimioterapias e intervenciones quirúrgicas ya que se volverán más peligrosas al momento de llevarse a cabo (3).

La salud pública del Ecuador enfrenta un severo problema a causa de la resistencia antimicrobiana (RAM) debido al uso desmesurado de antibióticos existentes. A esto se suma la falta de control en la venta de estos medicamentos produciendo una falta de disponibilidad de antibióticos efectivos, ausencia de innovación y desarrollo de nuevos antibióticos (5).

Tanto hongos, parásitos y bacterias han comenzado a generar resistencia a los medicamentos convencionales y de primera opción, para tratar las infecciones. De ellos uno de los microorganismos que ha generado mayor preocupación en el mundo son las bacterias, puesto que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2050, si continua la automedicación y si no existe nuevos medicamentos, la tasa de mortalidad pasará de 700.000 personas a 10 millones por año, volviéndose la primera causa de muerte y superando la tasa de mortalidad que produce el cáncer (6).

Una de las principales causas que ha llevado a que las bacterias adquieran mecanismos de resistencia a los antibióticos es la automedicación tanto en humanos como en animales, por lo que estos microorganismos han generado una mutación a nivel genético denominado resistencia adquirida o a su vez una resistencia intrínseca (7, 8).

De este modo se plantea la siguiente interrogante: ¿Existe la presencia de genes de resistencia bacteriana en el Ecuador? Para ello la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo determinar las principales bacterias multirresistentes en el Ecuador reportadas en artículos científicos.

2. metodología

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en las bases de datos Pubmed, Scielo y Science Direct.

Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo una búsqueda de documentos que contenían los términos relacionados con “resistencia bacteriana”, “mecanismos de resistencia”, “enfermedades infecciosas”, “morfología bacteriana” unidos al término “Ecuador”.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron artículos que contengan las palabras claves previamente establecidas que hayan sido publicados a partir del 2003 hasta el 2023. Se tomaron solo artículos de investigación publicados en idioma español e inglés.

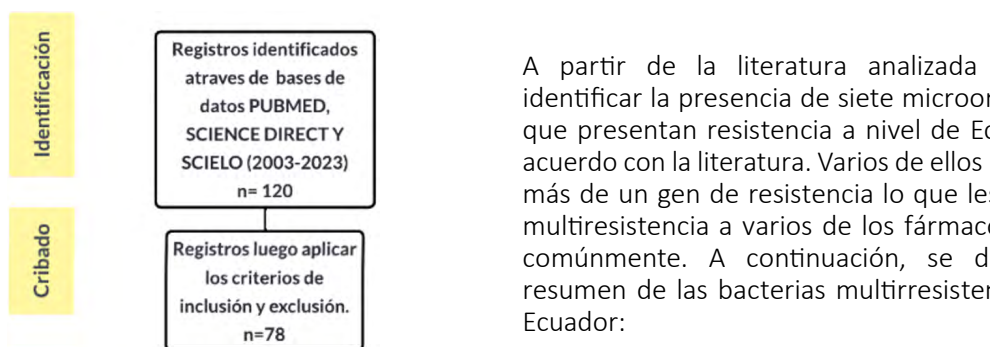
Criterios de exclusión:

Se excluyeron todos los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionadas.

3. Resultados

Tras la búsqueda inicial se localizaron 120 artículos, de los cuales solo fueron utilizados 78, ya que se ajustaron a los criterios de inclusión planteados y ayudaron a alcanzar el objetivo de esta investigación. Cabe mencionar que solo en 28 de ellos se contextualizaron investigaciones realizadas en Ecuador (figura 1). Considerando los artículos elegidos se realizó un análisis crítico de la información para la elaboración del manuscrito.

Figura 1: Esquema de cribado de los artículos usados en la investigación.



A partir de la literatura analizada se pudo identificar la presencia de siete microorganismos que presentan resistencia a nivel de Ecuador de acuerdo con la literatura. Varios de ellos presentan más de un gen de resistencia lo que les confiere multiresistencia a varios de los fármacos usados comúnmente. A continuación, se detalla un resumen de las bacterias multiresistentes en el Ecuador:

Tabla 1: Microorganismos que presentan resistencia en el Ecuador.

BACTERIA	TIPO	GEN DE RESISTENCIA	MEDICAMENTOS		
			RESISTENTES	RESISTENCIA INTERMEDIA	SUSCEPTIBLES
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cocobacilo Gramnegativo	blaOXA-51-like GyrB	Ceftazidima Cefepime Imipenem Meropenem Piperacilina-tazobactam	Ampicilina-Sulbactam	Gentamicina Ciprofloxacino Tigeciclina Colistina
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacilos ácido-alcohol resistentes	KatG 315 rpoB	Isoniazida		Isoniazida Rifampicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Coco Grampositivo	mecA	Meticilina Eritromicina Ciprofloxacino Clindamicina	Ciprofloxacina Tetraciclina Cloranfenicol Rifampicina Trimetoprim-Sulfametoxazol	Vancomicina Linezolid Minociclina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bacilo Gramnegativo	blaKpc	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Fosfomicina Nitrofurantoína		Colistina Imipenem Tigeciclina Meropenem
<i>Bacteroides fragilis</i>	Bacilo Gramnegativo	NIM cfiA	Metronidazol Clindamicina Meropenem		
<i>Escherichia coli</i>	Bacilo Gramnegativo	Elt Est	Ampicilina/Sulbactam Ciprofloxacino Levofloxacino Trimetoprima/Sulfametoxazol Gentamicina Cefoxitina Piperacilina/tazobactam		Carbapenémico Amikacina Colistina
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hongo	ERG11	Fluconazol		

4. Discusión

Tipos de Resistencia Bacteriana y Mecanismos de Resistencia

Las bacterias han desarrollado métodos para sobrevivir a los antibióticos, los cuales se dividen en dos tipos, resistencia natural y adquirida.

La resistencia natural de una especie bacteriana es determinada por su genética y se correlaciona con la dosis del antibiótico, es decir, el gen o genes deben ser expresados con la cantidad suficiente para bloquear la acción de los antimicrobianos. Tal es el ejemplo de la expresión de enzimas por parte de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* para la producción de beta lactamasas de clase C, lo cual les da resistencia a los antibióticos betalactámicos. De igual manera, se puede mencionar la resistencia de *Proteus mirabilis* ante la tetraciclina y colistina debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la unión de estos antibióticos al sitio de unión de estos microorganismos (9).

La resistencia adquirida o poblacional representa el comportamiento de un inóculo de bacterias frente a una determinada concentración de antibiótico por lo que estas adquieren una mutación generando genes resistentes (plásmidos, transposones e integrones) (9). Por ejemplo, se puede mencionar las enterobacterias que han modificado el DNA girasa para ser resistentes frente a las quinolonas, o mutaciones generadas en genes que codifican a las porinas por consiguiente este evita que no ingrese el antibiótico al interior de la bacteria (9-12).

La alteración del sitio blanco del antibiótico consiste en la modificación de sitios específicos de la bacteria como la pared y membrana celular. En el caso de las bacterias gram negativas, una mutación a nivel de sus subunidades ribosomal 50S genera resistencia a macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y lincosamidas o 30S para antibióticos como gentamicina y amikacina. De igual manera, se ha verificado que en el caso de existir mutaciones en los genes GyrA y GyrB, que codifican la topoisomerasa II, se produce resistencia frente a las quinolonas (11)(14). Otro ejemplo, son las bombas de eflujo que expulsan a los antimicrobianos, mediante proteínas transmembranales, brindándoles una resistencia tanto a bacterias gram positivas como negativas frente a antibióticos como quinolonas, cloranfenicol tetraciclinas, betalactámicos (9, 13, 14).

Ecuador y el uso de antibióticos.

Han pasado muchos años desde que en 1928 Alexander Fleming descubriera por casualidad una sustancia que resultaría ser mortal para las bacterias, la penicilina. Desde ese entonces los antibióticos han sido un aliado en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias (15). La disponibilidad de los antibióticos en el mercado ha tenido un considerable descenso durante los últimos años, descenso que es inversamente proporcional a los datos de resistencia bacteriana reportada, pues muchos principios activos que eran utilizados frente a infecciones comunes, en la actualidad resultan ineficaces (16).

La industria farmacéutica por su lado se ha enfocado en la investigación de medicamentos para tratar enfermedades crónicas y ha dejado de lado la investigación destinada a la búsqueda de nuevas sustancias activas frente a microorganismos resistentes (17). La OMS frente a esta situación impulsa una iniciativa denominada Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos que busca la mejora de antibióticos existentes y la aceleración de la entrada de nuevos antibióticos (18).

En Ecuador según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) las infecciones del tracto respiratorio alto, gastroenteritis, apendicitis e infecciones de vías urinarias son las principales causas de morbilidad infecciosa en la población. Para su tratamiento, las guías clínicas refieren protocolos establecidos por la OMS a nivel mundial, por ende, la frecuencia de uso de antibióticos comunes es similar con respecto a los demás países en el mundo (19).

Microorganismos multirresistentes en Ecuador

En 2017 la OMS publicó una lista de microorganismos multirresistentes categorizados como prioridad crítica, razón por la cual se requiere con suma urgencia de nuevos antibióticos para su tratamiento. Dentro de esta lista se encuentran *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli* y *Proteus* (20).

En Ecuador se reportó en 2010 el primer caso de resistencia bacteriana, se trataba de una *Klebsiella pneumoniae* productora de enzimas de tipo carbapenemasas KPC tipo 2, en un paciente de 24 años del área de cirugía del Hospital Homero Castañer de la ciudad de Azogues (21, 22). En el 2015 en la ciudad de Guayaquil se reportó el

primer caso de resistencia de una *Providencia rettgeri* con la enzima New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM- 1) aislada de una muestra de orina, en un paciente masculino de 49 años del Hospital Luis Vernaza. NDM- 1 es un tipo de enzima que le confiere resistencia al microorganismo frente a antibióticos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos (21, 23).

En otro estudio realizado en una clínica de la ciudad de Quito se determinó que de 279 muestras biológicas el 57% de cepas de enterobacterias fueron multirresistentes, entre ellas, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Proteus mirabilis*. Los antibióticos a los que resultaron resistentes estos microorganismos fueron cefalosporinas de tercera y cuarta generación y sulfamidas-trimetoprim (24). A nivel del sector rural se llevó a cabo una investigación durante un lapso de 2 años en donde se analizaron un total de 907 cultivos bacterianos de los cuales la mitad de los aislamientos de enterobacterias fueron resistentes a ampicilina (79.8%), ampicilina/sulbactam (57.5%) y amoxicilina/ácido clavulánico (62.6%). En tanto que *Staphylococcus aureus* presentó un 55.4% de resistencia a la oxacilina (25). En 2016 se describió el primer caso de *Escherichia coli* resistente a colistina (MCR- 1) y *Klebsiella pneumoniae* bla-OXA-48, un año más tarde se da a conocer un caso de *Klebsiella pneumoniae* MCR-1 y *Raoultella spp.* bla-OXA-48 (22).

A continuación, se detallan las bacterianas con mayor incidencia encontradas en la literatura.

Acinetobacter baumannii

La bacteria *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABA-MDR), es un cocobacilo Gramnegativo, aerobio estricto, no fermentador, con reacción a la catalasa positiva y oxidasa negativa, considerado en la actualidad como un patógeno oportunista importante que se impregna en el medio ambiente siendo este el agente principal de la contaminación cruzada en hospitales (26, 27).

Los servicios hospitalarios en los que mayormente se han encontrado este tipo de cepas fueron la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la unidad de quemados (28). Debido a ello se generan infecciones difíciles de tratar debido al desarrollo de genes resistentes que vuelve a este microorganismo multirresistente a los antibióticos, en especial a los beta-lactámicos incluyendo los carbapenémicos, debido a sus mecanismos de resistencia tanto enzimáticos como no enzimáticos (29).

La sobreexpresión de enzimas como cefalosporinasas (también denominada ADC) y oxacilinasas son la razón de que esta bacteria adquiera resistencia a la mayoría de betalactámicos. Este mecanismo se encuentra mediado por la presencia de secuencias de inserción, como la ISAba1 e ISAba, que contienen promotores que favorecen la transcripción de gen y le otorgan resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam (30). Sin embargo, el mecanismo más representativo de esta bacteria es la producción de carbapenemasas, codificada por una variante de genes OXA-51/69, esta enzima hidroliza penicilinas y carbapenémicos y su sobreexpresión es mediada por la secuencia de inserción ISAba1 (29, 31).

Entre los mecanismos no enzimáticos incluyen la alteración de las proteínas de membrana denominadas OMPs que producen en la bacteria una disminución en la permeabilidad. Otros en cambio, como las bombas de expulsión del sistema AdeABC, expulsan directamente el antibiótico del ambiente celular y le brindan resistencia sobre betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim (32).

En Ecuador se han logrado aislar e identificar microorganismos que presentan genes de resistencia. Un estudio llevado a cabo en UCI de un Hospital en la ciudad de Quito logró aislar ABA-MDR tanto de pacientes como del medio y objetos que estuviesen en contacto con los pacientes (estetoscopio, monitores, camas). Debido a que se adhiere a este tipo de vectores se considera como un patógeno oportunista que se propaga fácilmente a los pacientes. Los resultados del antibiograma revelaron que son resistentes a la mayoría de los antibióticos con excepción de colistina y tigeciclina (33).

Sin embargo, esta no es la única vez que se presenta un caso por infección de *Acinetobacter*. Durante los años del 2013 al 2014 se realizó un estudio de epidemiología y mecanismos moleculares de resistencia a los carbapenémicos en nueve hospitales de Sudamérica, entre los cuales participaron Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador, Paraguay y Uruguay. En Ecuador se consideraron dos hospitales públicos donde se obtuvieron 33 muestras muchas de las cuales presentaron cepas de *Acinetobacter baumannii* con el gen el gen blaOXA-72, perteneciente al grupo de las familias de carbapenemasas tipo OXA-24/40-like (34).

En Suecia en el 2008 se detectó por primera vez una enzima denominada New Delhi metallo-beta-lactamasa (NDM), una β -lactamasa que confiere resistencia a una amplia gama de antibióticos β -lactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (35). La presencia de esta enzima fue detectada en el país en un aislado de ABA de un paciente extranjero el cual presentó genes blaOXA-51-like y GyrB (36). Mediante la técnica de difusión de disco y pruebas automatizadas se verificó la resistencia a ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, como resistencia intermedia a ampicilina-sulbactam, y susceptibilidad a la gentamicina, ciprofloxacino, tigeciclina y colistina (36) (37) (tabla 1).

Mycobacterium tuberculosis

El género *Mycobacterium* pertenece al orden de los Actinomycetales, y el término significa hongo-bacteria. Las especies de micobacterias se caracterizan por ser bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), debido a su gran contenido de lípidos que se encuentra en su pared celular, por lo que la tinción de Ziehl Neelsen es útil para la coloración de estos microorganismos (38). *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) se caracteriza por ser un bacilo delgado de forma recta o ligeramente curvada que ocasionalmente forma ramificaciones al ser observado en cultivos enriquecidos o frotis de ganglios linfáticos (39).

En cuanto a su estructura celular, presenta una gruesa pared y esta a su vez se encuentra separada de la membrana celular por el espacio periplásmico. La capa más interna está formada de glucopéptido o peptidoglucano con moléculas de N-acetil glucosamina y ácido -N- glicolil murámico, con cortas cadenas de alanina. Existen 3 capas externas formadas, una por polímeros de arabinosa y galactosa, otra formada por ácidos micólicos y por último la más superficial que está formada por sulfolípidos (40).

Existen varios factores relacionados con la resistencia constitutiva o adquirida de las micobacterias ante los medicamentos antituberculosos (41, 42). La resistencia intrínseca de la micobacteria se asocia al poseer una pared celular compleja formada de una gran cantidad de lípidos y un gran número de compuestos bacterianos, generando una permeabilidad restringida (43, 44). La producción y modificación de enzimas es uno de los mecanismos más usados por las bacterias, en el caso de las MTB el gen erm 37 codifica la enzima metiltransferasa ARNr, lo cual

altera las estructuras de los ribosomas de MTB a través de la metilación del 23S ARNr y de esta manera reduce su afinidad por antibióticos como macrólidos y lincosamidas (45).

En MTB se ha observado que la acumulación de mutaciones en diferentes loci de genes específicos da origen a fenotipos de tipo Multidrug-Resistant (MDR) y Extensively Drug-Resistant (XDR). Entre los genes asociados a la resistencia a medicamentos antituberculosos tenemos a KatG (impide la activación de isoniazida), inhA (induce la sobreexpresión de la enzima enoil reductasa), rpoB (impide la interacción de la rifampicina con la ARN polimerasa siendo esta, la que existen con mayor frecuencia), entre otros como gyr A/gyr B, rpsL/rrs (46-48).

En Ecuador se llevaron a cabo estudios de MTB-MDR, el primero en realizarse fue durante el periodo del 2006 al 2012, lapso en el cual se tomaron muestras de pacientes que provenían de 15 provincias llegando a tener un total de 152 cepas de MTB (49). En el estudio se encontró que la resistencia a medicamentos como la isoniazida se debe a las mutaciones del gen KatG 315, lo que produce una pérdida parcial de la actividad catalasa-peroxidasa (50, 51) y la resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea, se debe a una modificación del rpoB en los codones 531, siendo esta la mutación más frecuente, seguida del codón 516 y 526 (49).

Posterior a ello, para el año 2014 al 2016 el INSPI se dio a conocer la presencia de cepas MTB de la familia Beijing detectadas en muestras de pacientes con tuberculosis de las 23 provincias del Ecuador. Así, de un total de 380 cepas pertenecientes a MTB, solo seis fueron de la familia Beijing. De estas, dos cepas fueron susceptibles a los fármacos antituberculosos (isoniazida y rifampicina) y las otras cuatro cepas fueron multirresistentes (52) (tabla 1).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es una bacteria que pertenece a la familia de *Micrococcaceae* siendo estos en su mayoría cocos gram positivos y que tienen en común su forma esférica, reacción a la tinción gram. *S. aureus* tiene un diámetro de 0.5 a 1 micrómetro, forma parte del microbiota normal nasofaríngea e intestinal del ser humano y de muchos mamíferos. El microorganismo es un patógeno nosocomial el cual expresa varios factores de virulencia que ayudan a establecer la infección al facilitar la unión e invasión del tejido,

así como también evadir la respuesta inmune del huésped (53).

Entre los mecanismos de resistencia de este microorganismo al menos tres son relacionados a los betalactámicos debido a la producción de betalactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina modificadas (PBP) o supernumerarias, conocida como resistencia intrínseca a meticilina (55).

La hiperproducción de betalactamasas mediada por un plásmido de 17.2 Kb que codifica a la enzima estafilocócica del tipo A (56) ha provocado que antibióticos como la oxacilina y meticilina sean degradadas. La modificación de PBPs1, PBPs2 y PBPs4 de peso molecular normal, pero con baja afinidad ha generado que la resistencia a betalactámicos sea limitada (57). Debido a ello, se le atribuye la resistencia intrínseca a meticilina al gen *mecA* (*mecR1* y *mec1*), el cual es responsable de la inducción de la síntesis de proteínas ligadora de penicilina transpeptidasa supernumeraria (PBP2a), que es capaz de mantener la pared celular íntegra durante el desarrollo y división celular, aun cuando las enzimas habituales son inhibidas por los antibióticos beta lactámicos (56).

En un estudio llevado a cabo para identificar la presencia de *S. aureus* en América Latina, se realizó un análisis prospectivo de cohortes desde el año 2011 al 2014 en hospitales de 9 países latinoamericanos (57). De los 3 hospitales considerados en Ecuador, solo el 29% eran resistentes a la meticilina (SARM), sin embargo, presentaron altas tasas de resistencia a la eritromicina (81%), ciprofloxacino (78%) y clindamicina (74%). El cloranfenicol (CHL), la tetraciclina (TET), la rifampicina (RIF) y el trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) permanecieron activos contra la mayoría de los aislados de SARM con tasas de resistencia del 15%, 5%, 3% y 2%, respectivamente. Todos los aislados de *S. aureus* fueron susceptibles a la minociclina (MIN), el linezolid (LZD) y la vancomicina (VAN). En Ecuador el 72% de los aislados de los hospitales pertenecían al linaje de USA300-LV (ST8) (58). Esto permitió determinar que existe una gran variabilidad de *S. aureus*, que se adapta rápidamente a los cambios del medio, mediante la producción b-lactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) (56, 58).

En un estudio posterior llevado a cabo desde el 2017 hasta el 2018 en dos hospitales rurales del Ecuador se encontraron 165 muestras con de *S. aureus*. De estos, el 81.1% fueron resistentes al

menos a un antibiótico y el 73.3% presentaban resistencia al menos a tres o más familias de antibióticos llegando a ser calificados como multirresistentes. Todas las muestras de *S. aureus* analizados fueron sensibles a vancomicina y linezolid y mostraron bajos niveles de resistencia a gentamicina (13.5%), ciprofloxacina (11.7%) y tetraciclina (18.6%) (59) (tabla 1).

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) es una bacteria en forma de bastoncillo de tipo aerobia gramnegativa, pertenece al grupo de las enterobacterias, que naturalmente habitan en el tracto gastrointestinal. Esta bacteria es causante de patologías a nivel extraintestinal como infecciones en el tracto urinario, neumonía, infecciones en heridas quirúrgicas que incluso pueden llegar a ser potencialmente mortales (endocarditis y septicemia) (60). Su prevalencia a nivel mundial varía entre el 7.5 y el 44% en diferentes regiones geográficas y la mayoría de los casos se dan a nivel nosocomial. La tasa de infección ha sido del 44 % en Latinoamérica, del 22.4% en Asia, del 13.3% en Europa, y del 7.5% en los Estados Unidos 6.7 % (61).

Al ser una bacteria de gran prevalencia, ocasiona la mayoría de las infecciones que se producen a nivel hospitalario en especial en las unidades de cuidados intensivos, quirúrgicos y rehabilitación (62). En este ambiente *K. pneumoniae* ha desarrollado una serie de mecanismos de defensa, el más importante ha sido la formación de un resistoma, que se lo define como una colección de genes que una bacteria acumula para su defensa y desarrollo, estos genes son codificados por cromosomas y plásmidos (60, 63, 64).

KPC (*Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas*) se trata de un tipo de enzima codificada en el gen *blaKPC* detectada por primera vez en Carolina del Norte en 1996 designándose como KPC-1 (65). A partir de ese momento se han identificado varios estudios que han reportado la presencia de KPC a nivel mundial y regional. De hecho, varios estudios muestran tasas de mortalidad a nivel hospitalario de hasta 48.1% con la presencia de KPC de espectro extendido multirresistente (KPN-BLEE-MDR), que resultó tener resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, fosfomicina y nitrofurantoína (64, 67, 68).

En Ecuador, el primer caso de KPC (blaKPC) se detectó en 2010, en un paciente sometido a cirugía en Cañar. Los siguientes casos fueron reportados

en 2014 en varias ciudades, como Quito, Azogues, Guayaquil y Cuenca (22) (ver tabla 1).

Bacterioide fragilis

Es una bacteria gramnegativa con forma de bacilo, aunque es de tipo anaerobia tolera muy bien el oxígeno de la cavidad abdominal. Se considera como un microorganismo propio del microbiota del tracto gastrointestinal, que a pesar de representar el 1%, es uno de los principales causantes de infecciones extraintestinales como en tejidos blandos, abscesos intraabdominales y bacteriemias (69).

Sin embargo, a pesar de su peligrosidad, un estudio reciente muestra que este microorganismo podría ser la base para nuevas generaciones de probióticos. Se ha observado que tiene la capacidad de intervenir en el proceso inflamatorio inducido por lipopolisacáridos (LPS), modulando la producción de citoquinas y restaurando el equilibrio Treg/Th-17 a nivel intestinal (70). Aun así, sigue siendo el patógeno más comúnmente aislado en infecciones de sitio quirúrgico (71, 72).

Por ello *Bacterioide fragilis* (*B. fragilis*) ha desarrollado varios mecanismos de defensa. Entre ellos, uno de los más importantes es la presencia de genes NIM que codifican una 5-nitroimidazol reductasa produciendo una reducción en la actividad de los nitroimidazoles. Otro mecanismo es la sobreexpresión del gen *recA*, que le permite la reparación de ADN bacteriano. Además, se ha observado una deficiencia de *feoAB* (transportador de hierro ferroso), que a su vez impide el transporte de electrones del grupo nitro (72). Aunque no es tan común también se ha reportado la expresión del gen *cfiA* que codifica la enzima carbapenemasa *CfiA* que les confiere resistencia a los antibióticos carbapenémicos.

Debido a lo mencionado, un estudio publicado en 2017 muestra que desde 1973-1980 hasta 2010-2015 se han caracterizado 444 aislamientos de *B. fragilis*, los cuales han mostrado un incremento de la resistencia en un 1% y 2.2% para metronidazol y clindamicina respectivamente. Además, el 7.2% dio positivo a la presencia del gen *cfiA* mostrando resistencia a doripenem y meropenem, a pesar de que la presencia de genes NIM fue baja (74).

En Ecuador han sido detectados varios casos de *B. fragilis* resistentes. Por lo que un estudio reciente se encargó de secuenciar el genoma resistente a metronidazol aislada de una muestra de sangre de un paciente con cirugía abdominal en

un hospitalizado en Quito. De esto se obtuvieron nuevas variantes en el gen NIM que se relacionan con la resistencia que esta cepa presentó a metronidazol (75) (tabla 1).

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans (*C. neoformans*) es un hongo encapsulado ambiental de amplia distribución geográfica, causante de la conocida criptococosis humana, enfermedad que afecta anualmente a miles de personas en el mundo (76). Es un hongo oportunista que invade, sobre todo, a los organismos inmunocomprometidos, ya que se encuentra con facilidad en el medio ambiente y se lo puede aislar de muestras contaminadas con excrementos secos de palomas y otras aves (77). Su puerta de entrada es la vía aérea para luego distribuirse y llegar al sistema nervioso central causando problemas como meningitis o lesiones focales cerebrales (78).

Los principales mecanismos y estructuras que le proporcionan virulencia y resistencia son la cápsula del hongo, la propiedad de adherencia, las proteínas c (proteinasas), las fosfolipasas, las fenoxilasas y las ureasas (77). La cápsula de *C. neoformans*, en especial el ácido glucurónico, le proporciona una capacidad amortiguadora dentro de los fagosomas de la célula, de hecho, el pH ácido de esta estructura le proporciona un ambiente favorable para la replicación del hongo (79). Además, los hongos se escapan de los fagolisosomas mediante un proceso no lítico denominado vomocitosis (78).

Así mismo, un estudio muestra que de 11 aislamientos de *C. neoformans* resistentes, se revelaron 2 mutaciones en el gen *ERG11* que codifica la enzima lanosterol 14- α -desmetilasa, objetivo de muchos compuestos azólicos. Asimismo, se verificó que la mutación en el gen *G1855A* le confiere resistencia a fluconazol (80, 81).

En Ecuador entre los años 2013 y 2015 se llevó a cabo un estudio retrospectivo, en el cual se identificaron 27 aislamientos, de los cuales los serotipos A, MAT α y el genotipo VNI de *C. neoformans* fueron los de mayor predominio del entre los aislamientos estudiados (82) (tabla 1).

Escherichia coli

Escherichia coli (*E. coli*) es una bacteria gramnegativa, anaerobia de forma bacilar la cual se encuentra de manera inocua en el lumen

intestinal de los seres humanos. Sin embargo, las cepas de *E. coli* produce diversos factores de virulencia codificados por genes como *elt* y *est* que caracterizan a cepas enterotoxigénicas, cepas enteropatógenicas y enterohemorrágicas (83).

La versatilidad y alta capacidad de proliferación de esta bacteria han generado gran preocupación en el sistema de atención pública, ya que es capaz de causar infecciones recurrentes. Los tratamientos con antibióticos habituales han dejado de ser efectivos debido a la resistencia elevada que ha desarrollado en los últimos años.

En Ecuador, en la ciudad de Quito se llevó a cabo un estudio de caracterización de *E. coli* y resistencia a los antimicrobianos en pacientes pediátricos en un Hospital de tercer nivel que padecían de infección del tracto urinario (ITU). Se evidenció que la bacteria presentó resistencia de entre el 50-90% para Ampicilina y superior al 20% para cefalosporinas de primera generación, fluoroquinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol (84).

En esta misma ciudad se llevó a cabo un estudio en tres hospitales para la detección del gen BLEE-Ec en *E. coli* B2-ST131. Se confirmó que de todos los aislados, el 31.5% correspondían a BLEE-Ec y presentaron una alta resistencia a los antibióticos ampicilina/sulbactam(98.2%), Ciprofloxacino (100%), Levofloxacino (100%), Trimetoprima/sulfametoxazol (100%), gentamicina(73.7%), cefoxitina (17.5%) y piperacilina/tazobactam (12.3%), aunque no se observó resistencia carbapenémicos, amikacina y colistina (85).

Un aspecto importante que tomar en consideración, con esta bacteria, es la transferencia genética horizontal de genes resistentes presentes en heces fecales humanas y animales. Esto debido a que un estudio realizado en Quito identificó que 63 muestras fecales de niños y 174 muestras de animales domésticos, al ser sometidas a pruebas de susceptibilidad, presentaron resistencia a un antimicrobiano (19.4%), dos antimicrobianos (8%) y tres o más antimicrobianos (34.2%). Los porcentajes más altos de resistencia fenotípica en aislamiento de las muestras de niños fueron tetraciclina (50.8%), sulfisoxazol (49.2%), ampicilina (49.2%), mientras que en animales domésticos los valores fueron tetraciclina (39.7%), sulfisoxazol (24.1%) y cefalotina (23%) (tabla 1) (86).

Según lo presentado, se evidencia un aumento en los índices de resistencia bacteriana en el país, lo cual requiere una atención prioritaria por parte

de los organismos de control correspondientes. Es fundamental que se tomen decisiones adecuadas para reducir los elevados niveles de resistencia en los entornos comunitario, hospitalario y ambiental.

5. Conclusiones

La resistencia bacteriana es un problema mundial, puesto que cada año las infecciones por bacterias multirresistentes, micobacterias y hongos aumentan. Solo en el Ecuador los casos de infecciones por bacterias como *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* entre otros, han ocasionado una alta tasa de infección debido a la modificación de sus genes y sobreproducción de enzimas como Beta lactamasas, cefalosporinasas, oxacilinasas y carbapenemasas. Esto ha generado que antibióticos como colistina, carbapenémicos, beta lactamicos, aminoglucósidos, macrólidos y fluoroquinolonas sean limitados debido a la ineficacia que se está produciendo por la atención inadecuada. Cabe mencionar que esto tiene una implicación importante a nivel comunitario y hospitalario debido a la falta, y en algunos casos inexistente, control epidemiológico. Además, se debe tomar en consideración que los factores ambientales también son un factor que influyen dentro de la creciente resistencia bacteriana, esto debido a la contaminación cruzada que existe por fuentes naturales como el agua. Se espera que este artículo pueda servir como una referencia para posteriores recopilaciones y generar una cultura de prevención.

6. Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

7. Referencias Bibliográficas

1. Bellón NS, Sánchez M, Palacín A. Resistencia Antimicrobiana, la Amenaza Oculta Antimicrobial Resistance , the Hidden Threat. 2018;418–20.
2. OMS. La resistencia a los antimicrobianos. WHO. 2017
3. Hipólito Unanue FI. Resistencia a los antibióticos. Diagnóstico [Internet]. 2018 [citado el 23 de abril de 2020];57(2):91–3. Disponible en: <https://www.who>.

- int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos
4. Guamán WM, Tamayo VR, Villacís JE, Reyes JA, Muñoz OS, Torres JN, et al. Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatógena en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. Vol. 42, Rev Fac Cien Med. 2017.
 5. MSP. Plan-Nacional-para-la-prevención-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana_2019_compressed.pdf. Quito; 2019. p. 1–31.
 6. OPS/OMS. (Pilar Ramón-Pardo. OPS/OMS). Desarrollo de Planes Nacionales de Resistencia antimicrobiana; 2018 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 25 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/pilar-ramon-pardo-opsoms-desarrollo-planos-nacionales-resistencia-antimicrobiana-2018>.
 7. Baquero F, Lanza VF, Cantón R, Coque TM. Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention. *Evol Appl* [Internet]. el 1 de marzo de 2015 [citado el 25 de abril de 2020];8(3):223–39. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/eva.12235>
 8. Tello A, Austin B, Telfer TC. Selective pressure of antibiotic pollution on bacteria of importance to public health. *Environ Health Perspect*. 2012 Aug;120(8):1100–6.
 9. Fernández-Riveron, F; Lopez Hernandez, J; Ponce- Martínez LM Ma-BC. Resistencia Bacteriana. *Rev Cuba Med Milit*. 2003;32(1):44–8.
 10. Van Hoek AHAM, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJM. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol*. 2011;2:203.
 11. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6 SUPPL. 1)
 12. Vitus, Silago. Beta-lactam antibiotics and extended spectrum beta-lactamases. (2021). doi: 10.30574/GSCARR.2021.9.2.0200 Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5775/6410>
 13. Nayeem Ahmad, Ronni Mol Joji and Mohammad Shahid. Evolution and implementation of One Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review (2023). doi.org/10.3389/fcimb.2022.1065796. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.1065796/full>.
 14. Lim KT, Hanifah YA, Yusof MYM, Thong KL. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol*. 2012 Apr;30(2):203–7.
 15. R., Haider. Penicillin and the Antibiotics Revolution Global History. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, (2023). doi: 10.52711/2231-5691.2023.00011 Disponible en: <https://typeset.io/papers/penicillin-and-the-antibiotics-revolution-global-history-33jng8km>
 16. Arco J. Farmacia Abierta Antibióticos: situación actual. Elsevier [Internet]. 2014; 28:29–33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932414516605>
 17. Henry, G., Grabowski. The Evolution of the Pharmaceutical Industry Over the Past 50 Years: A Personal Reflection. *International Journal of The Economics of Business*, (2011). doi: 10.1080/13571516.2011.584421. Disponible en: <https://typeset.io/papers/the-evolution-of-the-pharmaceutical-industry-over-the-past-2sf26lpcgv>
 18. OMS. La falta de nuevos antibióticos pone en peligro los esfuerzos mundiales por contener las infecciones farmacorresistentes [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 13]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
 19. INEC. Principales causas de morbilidad en Ecuador [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 13]. p. 1. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Sitios/inec_salud/index.html

20. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 13]. p. 1–4. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
21. Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana [Internet]. Quito; 2019 Aug [cited 2020 Jun 13]. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC-00011-2019 AGOSTO 07.PDF>
22. MSP Ecuador. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador 2014-2018. In: Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2018. p. 10. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
23. Zurita J, Parra H, Gestal MC, McDermott J, Barba P. First case of NDM-1-producing *Providencia rettgeri* in Ecuador. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2015;3(4):302–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842879/>
24. Espinoza C, Cando V, Acosta L. Resistencia antimicrobiana de enterobacterias y uso de antibióticos en pacientes de UCI clínica Dame 2014. *Polo del Conocimiento Científico* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2020 Jun 13];4(9):2. Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/1379/html>
25. Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Katherine T, et al. Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *Pract Fam Rural* [Internet]. 2020;5(2477–9164):35–45. Disponible en: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144>
26. Senok A, Garaween G, Raji A, Khubnani H, Sing GK, Shibl A. Genetic relatedness of clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates from an intensive care unit outbreak. *J Infect Dev Ctries*. 2015 Jul 4;9(6):665–9.
27. Ye D, Shan J, Huang Y, Li J, Li C, Liu X, et al. A gloves-associated outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in Guangdong, China. *BMC Infect Dis*. 2015 Dec 12;15(1).
28. Aguirre-Avalos G, Mijangos-Méndez JC, Amaya-Tapia G. Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* TEMAS DE ACTUALIDAD. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(6):625–34
29. Héritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Oct;49(10):4174–9.
30. Lopes BS, Amyes SGB. Role of ISAbA1 and ISAbA125 in governing the expression of bla ADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *J Med Microbiol*. 2012 Aug;61(8):1103–8.
31. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. Vol. 35, *International Journal of Antimicrobial Agents*. *Int J Antimicrob Agents*; 2010. p. 219–26.
32. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep;20(5):540–4.
33. Gestal MC, Zurita J, Gualpa G, González C, Miño AP. Early detection and control of an *Acinetobacter baumannii* multi-resistant outbreak in a hospital in Quito, Ecuador. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(12):1294–8.
34. Rodríguez CH, Balderrama Yarhui N, Nastro M, Nuñez Quezada T, Castro Cañarte G, Ventura RM, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Med Microbiol*. 2016;65(10):1088–91.
35. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec;53(12):5046–54.
36. Villacís JE, Bovera M, Romero-Alvarez D, Cornejo F, Albán V, Trueba G, et al. NDM-1 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* sequence type 32 in Ecuador. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2019; 29:100526. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100526>

37. CLSI. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing A CLSI supplement for global application. 2018 [cited 2020 May 31]; Disponible en: www.clsi.org.
38. González-Martin J. Microbiología de la tuberculosis. *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2014;15(1):25–33. Pleiomorphism in Mycobacterium. *Adv Appl Microbiol*. 1 de enero de 2012;80:81-112. Disponible en: https://typeset.io/papers/pleiomorphism-in-mycobacterium-4ufa6y26no?citations_has_pdf=true.
39. Bo H, Moure UAE, Yang Y, Pan J, Li L, Wang M, et al. Mycobacterium tuberculosis macrophage interaction: Molecular updates. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
40. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. Taylor & Francis [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 28];14(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21505594.2022.2150449>
41. Fajardo A, Martínez-Martín N, Mercadillo M, Galán JC, Ghysels B, Matthijs S, et al. The Neglected Intrinsic Resistome of Bacterial Pathogens. Falagas M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2008 Feb 20 [cited 2020 Jun 7];3(2):e1619. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0001619>
42. Pana M. Antibiotic Resistant Bacteria - A Continuous Challenge in the New Millennium. *Antibiotic Resistant Bacteria - A Continuous Challenge in the New Millennium*. InTech; 2012.
43. Robert, de, Wijk. Unraveling the mechanisms of intrinsic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, (2022). doi: 10.3389/fcimb.2022.997283. Disponible en: <http://kanamycin-and-ofloxacin-activate-the-intrinsic-resistance-to-23-h6>
44. Niederweis M, Danilchanka O, Huff J, Hoffmann C, Engelhardt H. Mycobacterial outer membranes: in search of proteins. Vol. 18, *Trends in Microbiology*. Trends Microbiol; 2010. p. 109–16.
45. Madsen CT, Jakobsen L, Buriánková K, Doucet-Populaire F, Pernodet JL, Douthwaite S. Methyltransferase Erm(37) slips on rRNA to confer atypical resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Biol Chem*. 2005 Nov 25;280(47):38942–7.
46. Toungousova OS, Mariandyshev A, Bjune G, Sandven P, Caugant DA. Molecular epidemiology and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates in the Archangel prison in Russia: predominance of the W-Beijing clone family. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2020 Jun 7];37(5):665–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942398>
47. Ghebremichael S, Groenheit R, Pennhag A, Koivula T, Andersson E, Bruchfeld J, et al. Drug resistant Mycobacterium tuberculosis of the Beijing genotype does not spread in Sweden. *PLoS One* [Internet]. 2010 May 28 [cited 2020 Jun 7];5(5): e10893. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531942>
48. Gómez-tangarife VJ, Gómez-restrepo AJ, Robledo-restrepo J, Hernández-sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en. 2018;20(4):491–7.
49. Franco-Sotomayor G, Garzon-Chavez D, Leon-Benitez M, De Waard JH, Garcia-Bereguain MA. A First insight into the katg and rpro gene mutations of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis strains from Ecuador. *Microb Drug Resist*. 2018;00(00):4–7.
50. Feuerriegel S, Oberhauser B, George AG, Dafaie F, Richter E, Rüscher-Gerdes S, et al. Sequence analysis for detection of first-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains from a high-incidence setting. *BMC Microbiol*. 2012;12.
51. Romay Z, Arráiz N, Fuenmayor A, Ramírez C, Rojas L, Paris R. Detección de la mutación S315T en el gen katg como estrategia para identificación de mycobacterium tuberculosis resistente a isoniazida en un laboratorio de referencia. *Rev Chil Infectol*. 2012 Dec;29(6):607–13
52. Garzon-Chavez D, Zurita J, Mora-Pinargote C, Franco-Sotomayor G, Leon-Benitez M, Granda-Pardo JC, et al. Prevalence, Drug Resistance, and Genotypic Diversity of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Family in Ecuador. *Microb Drug Resist*. 2019;25(6):931–7.

53. Gnanamani A, Hariharan P, Paul-Satyaseela M. *Staphylococcus aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. In: *Frontiers in Staphylococcus aureus* [Internet]. InTech; 2017 [cited 2020 Jun 20]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/frontiers-in-i-staphylococcus-aureus-i-staphylococcus-aureus-overview-of-bacteriology-clinical-diseases-epidemiology-antibiotic-resistance->
54. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 28];35(1):7–14. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
55. Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolom R, Larrosa N, Campins M, Roman Y, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Dec 1;28(10):675–9.
56. Hilda, Akbariyeh., Mohammad, Reza, Nahaei., Alka, Hasani., Ali, Pormohammad. Intrinsic and Acquired Methicillin-Resistance Detection in *Staphylococcus aureus* and Its Relevance in Therapeutics. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, (2016). doi: 10.5812/PEDINFECT.39185. Disponible en : <https://brieflands.com/articles/apid-20328>
57. Armini, Syamsidi., Nuur, Aanisah., Reyhan, Fiqam., Imanuel, Al, Jultri. Primer Design and Analysis for Detection of *mecA* gene. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, (2021). doi: 10.25026/JTPC.V5I3.297 Disponible en: <https://jtpc.farmasi.unmul.ac.id/index.php/jtpc/article/view/297>
58. Loriga WH, Padrón Álvarez JE, Pérez A, González Díaz J, Liudmila I, Mayea R, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 28];70(2):1–9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602018000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
59. De SE, Familiar P. Vista de Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador | *Práctica Familiar Rural*. 2020 [cited 2020 Jun 20];5(1):29–39. Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/144/177>
60. Navon-venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *Fed Eur Microbiol Soc* [Internet]. 2017;(October 2016):252–75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521338/>
61. Valdés D, Sosa J, Sosa R. *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno de alta prioridad para la fabricación de nuevos antibióticos. *Scielo* [Internet]. 2018;40:50–67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400033
62. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jun 27];32 Suppl 4:41–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25542051>
63. Sara, N, Aziz., Mohammed, F., Al, Marjani. Investigation of Bacterial Persistence and Filaments Formation in Clinical *Klebsiella pneumoniae*. *ARO. The Scientific Journal of Koya University*, (2022). doi: 10.14500/aro.10895 Disponible en: <https://eprints.koyauniversity.org/336/1/ARO.10895-VOL10.NO2.2022.ISSUE19-PP82-86.pdf>
64. Paciel DD, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. *Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa)*. 2011;2011.
65. Vera A, Barría C, Carrasco S, Domínguez M. KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa*, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Scielo* [Internet]. 2017;34:40–5. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500476
66. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016;20(1):17–24.

67. Muñoz-cuevas C, Pitera JG, Carmona PA, Daniel H, Ortega P, Ortiz CR. productora de CTX-M-15 multirresistente. Impacto de las medidas para controlar el brote. 2018;31(3):237–46.
68. Chen L, Todd R, Kiehlbauch J, Walters M, Kallen A. Pan-resistant New Delhi metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(1):33.
69. Erturk-Hasdemir D, Kasper DL. Finding a needle in a haystack: *Bacteroides fragilis* polysaccharide a as the archetypical symbiosis factor. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1417(1):116–29.
70. Tan H, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Wei C. Gram-Negative Bacteria - *Bacteroides fragilis* ; Recent Findings from Jiangnan University Provides New Insights into *Bacteroides fragilis* (Novel Strains of *Bacteroides Fragilis* and *Bacteroides Ovatus* Alleviate the Lps-induced Inflammation In Mice). Elsevier [Internet]. 2019;1–3. Disponible en: <https://search.proquest.com/sessionexpired?accountid=36757>
71. Akhi MT, Ghotaslou R, Alizadeh N, Yekani M, Beheshtirouy S, Asgharzadeh M, et al. nim gene-independent metronidazole-resistant *Bacteroides fragilis* in surgical site infections. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2017 May 14 [cited 2020 Jul 5]; 12:150–5. Disponible en: <https://www.egms.de/static/en/journals/dgkh/2017-12/dgkh000298.shtml>
72. Ghotaslou R, Bannazadeh Baghi H, Alizadeh N, Yekani M, Arbabi S, Memar MY. Mechanisms of *Bacteroides fragilis* resistance to metronidazole. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2018;64(April 2017):156–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.020>
73. Ferløv-Schwensen SA, Sydenham TV, Hansen KCM, Hoegh SV, Justesen US. Prevalence of antimicrobial resistance and the *cfiA* resistance gene in Danish *Bacteroides fragilis* group isolates since 1973. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Jul 6];50(4):552–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092485791730198X>
74. Ogane K, Tarumoto N, Kodana M, Onodera A, Imai K, Sakai J, et al. Antimicrobial susceptibility and prevalence of resistance genes in *Bacteroides fragilis* isolated from blood culture bottles in two tertiary care hospitals in Japan. *Anaerobe* [Internet]. 2020;64:102215. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102215>
75. Zurita J, Sevillano G, Paz y Miño A, Flores F, Overa M. Draft Genome Sequence of a Metronidazole-Resistant *Bacteroides fragilis* Strain Isolated in Ecuador. *Am Soc Microbiol* [Internet]. 2019;8(49):1–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806742/>
76. Vij R, Cordero RJB, Casadevall A. The Buoyancy of *Cryptococcus neoformans* Is Affected by Capsule Size. *mSphere*. 2018;3(6):1–13.
77. Tello M, Bejar V, Gutiérrez E. Criptococosis Criptococosis. *Cent Food Secur Public Heal*. 2013;(January).
78. Smith LM, Dixon EF, May RC. The fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* manipulates macrophage phagosome maturation. *Cell Microbiol*. 2015;17(5):702–13.
79. Casadevall A, Coelho C, Cordero RJB, Dragotakes Q, Jung E, Vij R, et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Virulence*. 2019;10(1):822–31.
80. Bosco-Borgeat ME, Mazza M, Taverna CG, Córdoba S, Murisengo OA, Vivot W, et al. Sustitución aminoacídica en la enzima lanosterol 14 α -demetilasa de *Cryptococcus neoformans* involucrada en la resistencia al fluconazol de aislamientos clínicos. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2016;48(2):137–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2016.03.003>
81. Agudelo CA, Muñoz C, Ramírez A, Tobón AM, de Bedout Bact C, Cano LE, et al. Response to therapy in patients with cryptococcosis and AIDS: Association with in vitro susceptibility to fluconazole. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32(4):214–20.
82. Sánchez S, Zambrano D, García M, Bedoya C, Fernández C, Illnait-Zaragoz MT. Caracterización molecular de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con VIH. Guayaquil, Ecuador. *Biomedica*. 2017;37(3):1–20.
83. Canata M, Navarro R, Velázquez G, Rivelli S, Rodríguez F, Céspedes A, et al. Caracterización molecular de factores de virulencia de aislados *Escherichia coli* obtenidas de heces de niños

- con gastroenteritis del Hospital Central de Instituto de Previsión Social en el 2012. *Pediatría (Asunción)*. 2016;43(1):12–6.
84. Garrido D, Garrido S, Gutiérrez M, Calvopiña L, Harrison AS, Fuseau M, et al. Clinical characterization and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* in pediatric patients with urinary tract infection at a third level hospital of Quito, Ecuador. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74(4):265–71.
85. Zurita J, Solís MB, Ortega-Paredes D, Barba P, Paz y Miño A, Sevillano G. High prevalence of B2-ST131 clonal group among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from bloodstream infections in Quito, Ecuador. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019; 19:216–21.
86. Salinas L, Cárdenas P, Johnson TJ, Vasco K, Graham J, Trueba G. Diverse commensal *E. coli* clones and plasmids disseminate antimicrobial resistance genes in domestic animals and children in a semi-rural community in Ecuador. *bioRxiv*. 2019;(May):1–10.