

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOLOGÍA

Estudio de la resistencia a antimicrobianos en enterobacterias

Monografía previa a la obtención del título de Biólogo

Ricardo Gabriel Achig Catota

Quito, 2025

Certifico que la Monografía de Biología del Sr. Ricardo Gabriel Achig Catota ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Firma del tutor de la monografía
Iliana Alcocer Negrete
Quito, 4 de julio de 2025

DEDICATORIA

A mi madre, abuelita y hermanos por su incondicional apoyo

AGRADECIMIENTO

Este agradecimiento va dirigido para todas las personas que me acompañaron en todo el viaje de mi carrera desde mis compañeros hasta mis profesores que me hicieron ver que a pesar de que esta no es la primera opción que tuve para estudiar en mi vida ya que en un inicio de mi vida estudiantil soñaba con ser arqueólogo ya me que encanta la historia y lo que conlleva el estudiarla. Sin embargo, a veces la vida no tiene por qué seguir un camino lineal sino puede dar esos giros que le cambian de mentalidad a uno y eso es lo que me paso en este caso. Desde que inicie la carrera de Biología se me hizo muy complicado ya que no era una de mis materias preferidas en el colegio; sin embargo, con el tiempo me fue interesando más y más los temas que en esta misma se encontraban ya que uno al escuchar Biología solo tiene un pensamiento sesgado por lo que implica esta palabra. Sin embargo, la misma alberga muchos aspectos de nuestra vida diaria que uno la pasa por desapercibido. Y fue así como poco a poco fui avanzando más en esta carrera y lo que conlleva porque también tuvo sus momentos donde uno se planteaba a pensar si en verdad todo el esfuerzo que uno hace está valiendo la pena. Pero bueno algo que me llevo de esta carrera es la perseverancia que uno debe tener a la hora de seguir algo y eso es algo que a pesar de los años uno cree que la va adquiriendo poco a poco sin embargo en mi caso aun me sigue aterrando la idea de culminar algo ya sea por mis pensamientos negativistas de que pasara después y si en verdad merezco todo lo que alguna vez pude llegar a tener. Y son aquellos pensamientos que cada día y día no te dejan creer que eres capaz de llegar a alcanzar los retos que la carrera misma implica, pero no solo es en la carrera, sino que es en la vida misma la que nos dice cada momento que nos pone es un reto más el que debemos superarlo.

Esta segunda parte de mi agradecimiento va dirigida para aquellas personas que fueron importantes en mi vida comenzando desde mi madre, la pieza clave para que yo pudiera tener esta educación de calidad y todo lo que conlleva eso, además que supo estar para mí y ayudarme

con todo lo que una madre te puede brindar desde su cariño, atención y sobre todo su comprensión ya que por más desagradable que pueda haber sido con ella, estuvo para mí y nunca dejo de creer en mí a pesar de que a veces hasta yo mismo dejaba de hacerlo. Además otra persona con la que debo estar agradecido es mi abuelita o a la cual considero como mi segunda madre, a quien conozco desde que tengo uso de razón y que ha estado ahí para criarme desde pequeño, lastimosamente en estos momentos no se encuentra en un buen estado de salud y por ello no podrá asistir a lo que será mi despedida de la universidad, sin embargo cuando logre alcanzar este objetivo quiero llegar y decírselo personalmente que lo logre, que aquel niño que alguna vez jugaba en un mercado, que no poseía los mejores recursos y que talvez nunca soñó con llegar a donde está en este momento lo logro y que esos 12 años de su vida que dio para criarme no fueron en vano y que se sienta muy orgulloso porque su nieto lo logró. También dedicárselo a todas las personas que estuvieron conmigo en este viaje en la universidad aquellas que estuvieron para mí para apoyarme, como lo son mis maestros que a pesar de que yo no fuera el mejor estudiante, ni el más responsable, ni el más dedicado, estuvieron ahí para brindarme el conocimiento. A mis compañeros y en especial mis amigos los cuales estuvieron para mí para más allá de los trabajos grupales que teníamos que hacer, en verdad fueron esos amigos que están contigo en los momentos buenos y en los momentos malos que tenemos, ya que un verdadero amigo se ve cuando esta para ti y no simplemente cuando le conviene. Además que me ayudaron a sobrellevar este camino de la universidad de una mejor manera ya que en mi interior siempre he sido una persona muy poco interactiva con los demás y que no suelo disfrutar de la compañía pero ellos me ayudaron a ver que hay más allá de lo que uno puede creer en cuanto tiene el primer contacto con esa persona, además que en los viajes que tenemos en esta universidad solemos compartir grandes momentos desde visitas a ríos, visitar lugares emblemáticos que nunca en mi vida me imaginé conocer ya que es otra de las cosas que llegue a ver en esta carrera que es todo lo que nos perdemos de nuestro propio país, el hecho de que tener una simple visión de una vida monótona que esta sesgada a solo cumplir un rol en la sociedad no nos deja ver que hay más allá, que hay tanto que debemos conocer, visitar, explorar y explorar en esta vida.

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1 ENFERMEDADES.....	4
3.2 RESISTENCIA	7
4. OBJETIVOS.....	12
5. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	13
5.1 MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTENCIA EN ENTEROBACTERIAS	14
5.2 EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIA	16
5.3 IMPACTO CLÍNICO EN EL CONTEXTO ECUATORIANO	17
5.4 ESTRATEGIAS INNOVADORAS DE CONTROL Y MANEJO DE LA RESISTENCIA ...	18
6. CONCLUSIONES	20
6.1 CARACTERIZACIÓN, IMPORTANCIA CLÍNICA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA ENTEROBACTERIACEAE	20
6.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, INCLUYENDO BLEE Y TRANSFERENCIA HORIZONTAL	20
6.3 RESISTENCIA ESPECÍFICA DE GÉNEROS COMO <i>SALMONELLA</i> , <i>PROTEUS</i> , <i>MORGANELLA</i> Y <i>SHIGELLA</i>	20
7. RECOMENDACIONES.....	22
7.1 FORTALECER LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA).....	22
7.2 IMPLEMENTAR TECNOLOGÍAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y VIGILANCIA MOLECULAR	22
7.3 IMPULSAR POLÍTICAS PÚBLICAS BAJO UN ENFOQUE ONE HEALTH	22
8. REFERENCIAS.....	23

1. RESUMEN

El presente trabajo aborda el estudio de las enterobacterias, una familia de bacterias Gramnegativas de gran relevancia clínica y epidemiológica. Se analizan sus características microbiológicas, mecanismos de patogenicidad y, especialmente, los crecientes desafíos que representa su resistencia a los antimicrobianos. Se revisan los principales géneros implicados en infecciones humanas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Y otros oportunistas como *Proteus*, *Morganella* y *Serratia*.

Se profundiza en los mecanismos bioquímicos de resistencia, incluyendo la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas (KPC, NDM), resistencia fluoroquinolonas, colistina y la diseminación de genes a través de plásmidos, transposones e integrones. El trabajo presenta datos de resistencia a antimicrobianos presencia de genes de resistencia y datos epidemiológicos de Ecuador, destacando una alta prevalencia de cepas multirresistentes en hospitales de Quito.

Se discuten estrategias de control y manejo, como los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), el diagnóstico rápido, nuevas terapias combinadas como ceftazidima-avibactam, cefiderocol, y medidas de prevención hospitalaria. El trabajo concluye enfatizando la necesidad de un enfoque integral basado en vigilancia microbiológica, uso racional de antibióticos y políticas sanitarias que aborden el problema desde una perspectiva One Health.

Palabras clave: bacterias entéricas, betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, resistencia antimicrobiana, Microbiología.

2. ABSTRACT

This monograph explores the study of *Enterobacteriaceae*, a family of Gram-negative bacteria with significant clinical and epidemiological relevance. It examines their microbiological characteristics, pathogenic mechanisms, and particularly, the growing concern regarding their resistance to antimicrobials. The analysis focuses on major human pathogens such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., and opportunistic genera like *Proteus*, *Morganella* and *Serratia*.

The monograph delves into the biochemical mechanisms of resistance, including extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), carbapenemases (KPC, NDM), resistance to fluoroquinolones, colistin, and the spread of resistance genes via plasmids, transposons, and integrons. Molecular and epidemiological data from Ecuador are presented, showing a high prevalence of multidrug-resistant strains in Quito hospitals, with clinical consequences such as increased mortality, prolonged hospital stays, and elevated healthcare costs.

Control and management strategies are discussed, including Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs), rapid diagnostics, novel combination therapies (e.g., ceftazidime-avibactam, cefiderocol), and hospital infection prevention measures. The monograph concludes by stressing the importance of an integrated approach based on microbiological surveillance, rational antibiotic use and public health policies guided by a One Health perspective.

Keywords: antimicrobial resistance, carbapenemases, enteric bacteria, extended-spectrum beta-lactamases, Microbiology.

3. INTRODUCCIÓN

Las bacterias entéricas pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Las bacterias de esta familia se caracterizan por ser bacilos Gramnegativos, aerobio o anaerobios, que fermentan la glucosa con formación de gas y CO₂. Pueden tener flagelos peritricos, algunos géneros no poseen flagelos, no forman esporas. Forman parte de la microbiota del intestino de animales homeotermos. Algunas especies pueden ser aislados de la tierra, o en plantas o en animales acuáticos. Son positivas para la catalasa y negativas para la oxidasa. Algunas son capaces de producir pigmentos. Son tolerantes a condiciones ambientales adversas y poseen una gran diversidad genética que les permite adaptarse y ser virulentas (Vos et al., 2019).

En esta familia se destacan dos grupos los fermentadores de lactosa y los aquellos que nos son capaces de fermentar la lactosa. Dentro de los fermentadores de lactosa se encuentran los coliformes totales y los coliformes fecales. Dentro de los coliformes totales se destacan como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*, que tienen la capacidad de fermentar la lactosa en un periodo de 24-48 horas a 37 °C. Un estudio reciente de revisión sobre métodos de detección y cuantificación de coliformes en agua potable señala que la presencia de coliformes totales que incluyen microorganismos ambientales sin relación con contaminación fecal sigue siendo un indicador ampliamente utilizado para evaluar condiciones generales de higiene y posible contaminación ambiental, pero no necesariamente implica contaminación con patógenos fecales (Tambi & Gupta, 2023).

En contraste, los coliformes fecales son un subgrupo que también fermenta la lactosa con producción de gas a 44,5 °C. Se destacan *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. La detección de *Escherichia coli* en agua o alimentos sugiere contaminación fecal reciente y un posible riesgo de patógenos entéricos, por lo que se utilizan como indicadores sanitarios en

el monitoreo del agua potable y recreativa (Wallace et al., 2020).

Dentro de las bacterias no fermentadoras de lactosa, destacan *Salmonella* y *Proteus*, que son capaces de producir sulfuro de hidrógeno (H₂S), mientras que *Shigella*, *Serratia* y *Morganella* no lo hacen. Estas bacterias son importantes en el ámbito clínico debido a su potencial para causar diversas enfermedades infecciosas (World Health Organization: WHO, 2017).

3.1 ENFERMEDADES

Las enterobacterias son una familia de bacterias gramnegativas, bacilares, facultativamente anaerobias y oxidasa negativa, ubicuas en el ambiente, en alimentos contaminados y en el tracto gastrointestinal de humanos y animales. Dentro de este grupo se encuentran patógenos relevantes como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, y *Serratia marcescens*, todos ellos capaces de provocar desde infecciones autolimitadas hasta cuadros clínicos severos como septicemia, meningitis o neumonía (Menezes et al., 2024). Algunas de estas especies, como *E. coli* y *K. pneumoniae*, además de ser parte de la microbiota normal, han adquirido factores de virulencia que las convierten en patógenos peligrosos en contextos clínicos, especialmente cuando están asociados a resistencia antimicrobiana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a varias de estas bacterias, incluyendo cepas resistentes de Enterobacterales, dentro de la lista crítica de patógenos prioritarios por su impacto en salud pública y la urgencia de desarrollar nuevos antibióticos para su control (OMS, 2021). Este grupo representa una amenaza significativa tanto en entornos comunitarios como hospitalarios, exacerbada por el uso indiscriminado de antimicrobianos.

Las enfermedades causadas por enterobacterias varían en severidad y localización

anatómica. *Escherichia coli*, por ejemplo, puede causar desde diarreas acuosas infantiles mediante cepas enterotoxigénicas (ETEC), hasta colitis hemorrágicas graves por cepas enterohemorrágicas (EHEC), siendo también la principal etiología de infecciones urinarias no complicadas y meningitis neonatal por su serotipo K1 (Lindblom et al., 2022). *Klebsiella pneumoniae*, por otro lado, es reconocida como uno de los principales patógenos nosocomiales, responsable de neumonías asociadas a ventilación mecánica e infecciones urinarias hospitalarias, con la preocupante capacidad de producir carbapenemasas tipo KPC que limitan drásticamente las opciones terapéuticas (Di Pilato et al., 2024). De la misma manera, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. son agentes importantes de enfermedades entéricas, incluyendo fiebre tifoidea, gastroenteritis y disentería bacilar, que afectan mayormente a poblaciones en desarrollo con infraestructuras sanitarias deficientes (Menezes et al., 2024).

Enterobacter cloacae, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* y *Serratia marcescens* completan este conjunto de agentes oportunistas, con alta prevalencia en unidades de cuidados intensivos (UCI), destacando por su capacidad para formar biopelículas, adquirir resistencia antimicrobiana y provocar infecciones relacionadas con dispositivos médicos (Zhu et al., 2022; Tavares-Carreón et al., 2023). El abordaje de estas enfermedades requiere no solo un diagnóstico microbiológico preciso, sino también estrategias terapéuticas actualizadas y vigilancia epidemiológica continua.

Escherichia coli es el principal patógeno de esta familia, responsable de múltiples infecciones. Como comensal intestinal, algunas cepas desarrollan factores de virulencia que las hacen patógenas, causando desde diarrea acuosa (ETEC) hasta colitis hemorrágica (EHEC). Es el agente predominante en las infecciones urinarias no complicadas (70-80% de los casos) y una causa importante de septicemia y meningitis neonatal, especialmente la cepa K1 (von Mentzer & Svennerholm., 2024).

Klebsiella pneumoniae destaca como patógeno nosocomial, causante de neumonías asociadas a ventilación mecánica e infecciones del tracto urinario hospitalario (10-15% de los casos) (Sartor, 2003). Las cepas hipervirulentas (hvKP) pueden causar abscesos hepáticos metastásicos, mientras que su resistencia a los carbapenémicos a través de las enzimas KPC representa un grave problema terapéutico (Lynch III et al., 2021). *K. oxytoca* se asocia a colitis hemorrágica y bacteriemias oportunistas.

Enterobacter spp. especialmente *E. cloacae*, son patógenos oportunistas que causan aproximadamente el 3-5% de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). Su capacidad para desarrollar resistencia durante el tratamiento, a través de la regulación cromosómica de AmpC, complica el tratamiento de las infecciones asociadas a dispositivos médicos y las neumonías en la UCI (Zhu et al., 2022).

Salmonella spp. incluye dos grupos patógenos: no tifoidea (gastroenteritis) y *S. Typhi/Paratyphi* (fiebre tifoidea) (StatPearls, 2023). Su creciente resistencia a las fluoroquinolonas y los betalactámicos ha complicado el tratamiento, especialmente en las infecciones sistémicas (Menezes et al., 2024). Las cepas no tifoideas pueden causar bacteriemia e infecciones focales en pacientes inmunodeprimidos.

Proteus spp. (principalmente *P. mirabilis*) son reconocidas por su producción de ureasa, asociada al 5-10% de las infecciones del tracto urinario y a la formación de cálculos renales (Yuan, 2021). Su capacidad para producir BLEE y su resistencia intrínseca a múltiples antibióticos los convierten en patógenos hospitalarios relevantes (Wallace et al., 2020).

Shigella spp. son agentes etiológicos de la shigelosis o disentería bacilar, siendo *S. dysenteriae* tipo 1 el más virulento al producir toxina Shiga. Su resistencia adquirida a sulfonamidas, tetraciclinas y quinolonas ha limitado las opciones terapéuticas (Jalal et al, 2022).

Morganella morganii, aunque menos frecuente, es un patógeno vinculado con las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) emergente que muestra resistencia a múltiples antibióticos, incluida la producción de BLEE (Miranda Padilla, 2023). Se asocia con infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones de heridas posquirúrgicas.

Serratia marcescens completa este grupo como patógeno oportunista en UCI, causando neumonías y bacteriemias asociadas al ventilador (Tavares-Carreón et al., 2023). Su resistencia intrínseca a diversos antimicrobianos y capacidad para formar biopelículas en dispositivos médicos lo convierten en un desafío terapéutico.

3.2 RESISTENCIA

Las β -lactamasas son enzimas producidas por bacterias que inactivan antibióticos β -lactámicos mediante la hidrólisis del anillo β -lactámico, lo cual les permite resistir el efecto de antibióticos como penicilinas y cefalosporinas. Entre las variantes más preocupantes se encuentran las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya aparición representa un hito en la evolución de la resistencia antimicrobiana (Ortega-Paredes et al., 2016). Las BLEE son capaces de degradar cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, dificultando enormemente el tratamiento de infecciones por Enterobacteriaceae, especialmente *Klebsiella pneumoniae* (Zurita et al., 2013). En Ecuador, estudios clínicos realizados en Quito entre 2005 y 2008 confirmaron la circulación de cepas de *K. pneumoniae* portadoras de genes como *bla*_{CTX-M-12}, *bla*_{TEM-1} y *bla*_{SHV}, junto con genes de resistencia a quinolonas y aminoglucósidos. De la misma manera, Ortega-Paredes et al. (2019) identificaron cepas multirresistentes de *Escherichia coli* en heces caninas, muchas de las cuales albergaban genes BLEE como *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55} y *bla*_{CTX-M-65}. Esta evidencia sugiere que la diseminación de estos genes no se limita al ambiente hospitalario, sino que también se extiende a entornos comunitarios y al contacto con animales.

El uso intensivo de carbapenémicos como terapia de rescate ha generado una presión selectiva que ha favorecido la aparición de carbapenemasas, en particular la KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Este tipo de β -lactamasa puede hidrolizar todos los β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos, considerados durante mucho tiempo como última línea terapéutica (Tamami; 2024). En Ecuador, el primer caso documentado de una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 (Iñiguez et al., 2012). Un paciente que falleció por meningitis postquirúrgica. La cepa aislada mostró resistencia fenotípica mediante la prueba de Hodge y sinergismo con ácido borónico, y fue confirmada por PCR como portadora del gen blaKPC. Además, se evidenció la presencia simultánea de BLEE y de otras β -lactamasas como AmpC. Este hallazgo inicial fue seguido por múltiples reportes adicionales de diseminación nacional, como se documentó en hospitales de Quito entre 2010 y 2012, donde se identificaron cepas de *K. pneumoniae* con coexpresión de blaKPC, blaVIM, blaGES, blaTEM y blaCTX-M, todas altamente resistentes a los carbapenémicos y cefalosporinas (Zurita et al., 2013). Aunque el presente análisis se enfoca principalmente en BLEE y KPC, es importante señalar que otras carbapenemasas como NDM (*New Delhi Metallo- β -lactamase*) también han sido detectadas en la región, representando una amenaza emergente con capacidad similar o mayor de inactivar antibióticos β -lactámicos.

Más preocupante aún es la aparición del gen MCR-1, el cual codifica una fosfoetanolamina transferasa que modifica la molécula blanco de la colistina, un antibiótico de último recurso utilizado frente a cepas multirresistentes. En Ecuador, Ortega-Paredes et al. (2016) reportaron el primer aislamiento clínico de *E. coli* resistente a colistina por MCR-1, y en un estudio posterior (2019), el mismo grupo identificó *E. coli* portadora de MCR-1 y bla_{CTX-M-65} en heces de perros recogidas en un parque de Quito. Se destaca que todos estos genes –BLEE, KPC, NDM, MCR– se encuentran frecuentemente localizados en plásmidos, elementos genéticos móviles con alta capacidad de transferencia horizontal entre bacterias. La presencia de estos plásmidos facilita la rápida diseminación de resistencia tanto en ambientes hospitalarios como comunitarios, incluso entre diferentes especies bacterianas.

Este fenómeno ha sido respaldado por múltiples análisis moleculares y genotípicos realizados en Ecuador, incluyendo la tesis de Tamami Tualombo (2024), donde se evidenció la coexpresión de múltiples genes de resistencia en *K. pneumoniae* asociada a integrones clase I y plásmidos conjugativos.

Escherichia coli presenta uno de los perfiles de resistencia más preocupantes, con una prevalencia cada vez mayor de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), en particular CTX-M-15, que confiere resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (Menezes et al., 2024). Además, se han notificado aislados resistentes a carbapenemasas que utilizan enzimas *KPC* y *NDM*, así como resistencia a la colistina mediada por el gen *mcr-1*, lo que limita drásticamente las opciones terapéuticas (OMS, 2023).

Klebsiella pneumoniae destaca por su capacidad para desarrollar resistencias múltiples, siendo especialmente alarmante la producción de carbapenemasas (*KPC*, *NDM*) que inutilizan los antibióticos de último recurso (ECDC, 2022). Las cepas resistentes a los carbapenemes presentan una mortalidad hasta tres veces superior en las infecciones del torrente sanguíneo, lo que representa un grave problema en las unidades de cuidados intensivos (Lancet ID, 2023).

Enterobacter spp. poseen resistencia intrínseca a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera generación debido a la producción cromosómica de AmpC. La desrepresión de esta enzima puede producirse durante el tratamiento, generando fracaso terapéutico en infecciones asociadas a dispositivos médicos (Zhu et al., 2022).

Citrobacter spp. aunque menos frecuentes, muestran perfiles de resistencia similares a *Enterobacter*, con la particularidad de que *C. freundii* puede producir carbapenemasas de tipo IMP, especialmente en aislados nosocomiales (Zinga et al., 2023).

Salmonella spp. ha desarrollado resistencia a las fluoroquinolonas (38-55% de los aislados) a través de mutaciones en *gyrA/parC*, así como resistencia a los β -lactámicos a través de plásmidos que codifican *BLEE* (OMS, 2023). En *S. Typhi*, la aparición de cepas XDR (extensamente resistentes) representa un reto particular para el tratamiento de la fiebre tifoidea (Menezes et al., 2024).

Proteus mirabilis produce ureasa y muestra una alta frecuencia de resistencia a la ampicilina y las tetraciclinas (70-80%). Su capacidad para formar biopelículas en los dispositivos urinarios facilita la persistencia de infecciones recurrentes (Wallace et al., 2020).

Shigella spp. presenta patrones de resistencia complejos, con una alta prevalencia de resistencia a la ampicilina (85%), al cotrimoxazol (75%) y a las quinolonas (60%), lo que limita las opciones de tratamiento de la shigelosis (Lipari et al., 2020).

Morganella morganii destaca por su resistencia intrínseca a la colistina y su capacidad para producir BLEE, siendo un patógeno emergente en infecciones nosocomiales, particularmente en pacientes con estancias hospitalarias prolongadas (Zhu et al., 2022).

Serratia marcescens completa este grupo con su resistencia natural a colistina y polimixina B, junto con la capacidad de adquirir carbapenemasas. Su persistencia en soluciones antisépticas y superficies hospitalarias la convierte en un patógeno difícil de erradicar (Partridge, 2015).

El efecto sobre la salud debido a esta resistencia es significativo, con un aumento en las tasas de mortalidad (45% más que el 18% en cepas no resistentes), períodos de hospitalización prolongados y mayores gastos (300-500 los programas mundiales de difusión de rasgos de resistencia, como el *NDM-1*, por primera vez en India, y ahora en más de 70 naciones, requieren enfoques unidos que abarcan los programas 1) para un mejor uso de

antibióticos en curso para el conocimiento de la educación y el conocimiento de más de 70 naciones El uso de antibióticos son partes cruciales para abordar este problema (Lipari et al, 2020).

Para realizar esta revisión de la bibliografía, se utilizarán bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect o Google Scholar, utilizando los términos de búsqueda "Resistencia a antimicrobianos de enterobacterias", "mecanismos de resistencia en Enterobacteriaceae", "betalactamasas de espectro extendido", "transferencia horizontal de los genes de resistencia" o "infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias". Se priorizarán estudios publicados a partir de 2016, en esta línea de revisión, dada la propensión creciente a investigar sobre resistencia antimicrobiana en los últimos años. Los criterios de inclusión marcarán como tema relevante lo que tiene que ver con los mecanismos de resistencia, la epidemiología de las infecciones por enterobacterias, las consecuencias clínicas y las estrategias de control, la calidad de los estudios (estudios experimentales, revisiones sistemáticas y meta-análisis) y el rigor científico (artículos indexados, revisados por pares). La revisión se organizará en secciones temáticas, como pueden ser los mecanismos de resistencia bioquímicos, la epidemiología de las infecciones por enterobacterias, los efectos sobre la salud pública y las estrategias de prevención y control.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar las características, importancia clínica y mecanismos de resistencia a los antibióticos de las enterobacterias de la familia Enterobacteriaceae y analizar su repercusión en la salud pública.

4.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS

- 4.2.1 Explicar los mecanismos de resistencia a los antibióticos, incluyendo la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la transferencia horizontal de genes de resistencia.
- 4.2.2 Analizar la resistencia específica de géneros como *Salmonella*, *Proteus*, *Morganella* y *Shigella* a diferentes clases de antibióticos.

5. FUNDAMENTO TEÓRICO

En la familia *Enterobacteriaceae* comprende un extenso grupo de bacterias Gramnegativas de gran relevancia sanitaria. En su interior se incluyen tanto microorganismos oportunistas, que pueden causar infecciones en condiciones específicas como inmunosupresión o presencia de dispositivos médicos, como patógenos primarios altamente virulentos, responsables de enfermedades severas como septicemia, meningitis o gastroenteritis (Vos et al., 2019). Estas bacterias se caracterizan por su amplia distribución en el medio ambiente, incluyendo su presencia en suelos, aguas, alimentos y en la microbiota intestinal de animales y humanos. Su notable plasticidad genética y adaptabilidad metabólica les permiten sobrevivir en condiciones ambientales adversas, adquirir resistencia a múltiples antibióticos y desarrollar mecanismos de virulencia sofisticados, lo que las convierte en un foco constante de estudio en microbiología clínica y salud pública (World Health Organization, 2024).

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* son bacilos Gramnegativos, característica que define su estructura celular y su reacción frente a la tinción de Gram. Su metabolismo flexible, que les permite ser aerobias o anaerobias facultativas, junto con su capacidad para fermentar una amplia variedad de azúcares, les facilita adaptarse y proliferar en diversos ambientes. La clasificación de estas bacterias en fermentadoras o no fermentadoras de lactosa, así como la distinción entre coliformes totales y fecales, es fundamental para evaluar correctamente la calidad del agua y los alimentos. Además, poseen factores de virulencia como flagelos peritricos, que les confieren movilidad, y la producción de pigmentos, lo que incrementa su potencial patógeno.

Como consecuencia, la resistencia a los antibióticos está progresando de manera constante en las *Enterobacteriaceae*, como consecuencia de procesos como la producción

de betalactamasas de espectro extendido y la transmisión horizontal de la resistencia. Esta resistencia complica el tratamiento de las infecciones, incrementa la frecuencia de éstas y la mortalidad y aumenta los costes asistenciales. Esto explica la necesidad de desarrollar estrategias de control, tales como el uso adecuado de antibióticos y el control epidemiológico (Janda & Abbott, 2021).

Es importante el seguimiento y control de la *Enterobacteriaceae* en agua y alimentos a fin de evitar epidemias de enfermedades transmitidas a través de estas vías. Es importante implementar salvaguardas de control de infecciones en los hospitales para reducir la diseminación de cepas resistentes. La educación, la sensibilización y el uso efectivo de antibióticos también son medidas importantes para reducir el impacto de las infecciones provocadas por estas bacterias en la salud pública (World Health Organization., 2019).

5.1 MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTENCIA EN ENTEROBACTERIAS

Las enterobacterias han desarrollado sofisticados mecanismos moleculares para evadir la acción de los antimicrobianos, los cuales pueden clasificarse en cuatro categorías principales según su modo de acción. El mecanismo más prevalente es la producción de enzimas β -lactamasas, que inactivan los antibióticos β -lactámicos mediante hidrólisis del anillo β -lactámico. Estas enzimas se clasifican en tres grupos principales: las β -lactamasas de espectro extendido (*BLEE*), entre las que destacan las variantes TEM, SHV y especialmente CTX-M-15, que confieren resistencia a penicilinas y cefalosporinas de tercera generación; las carbapenemasas, incluyendo las *KPC* (serina- β -lactamasas) y las metalo- β -lactamasas como NDM e IMP, que inactivan incluso los carbapenémicos; y las AmpC cromosómicas o plasmídicas, que se sobreexpresan en presencia de ciertos β -lactámicos (Bush & Jacoby, 2020). Estudios recientes en Ecuador han demostrado que CTX-M-15 está presente en el 70% de los aislamientos clínicos de *E. coli* resistentes, mientras que KPC-2 se encuentra en el 85% de los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos

(INSPI, 2023).

Para las fluoroquinolonas, los principales mecanismos de resistencia incluyen mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, que codifican las subunidades de la ADN girasa y topoisomerasa IV. Estas mutaciones, particularmente en los codones 83 y 87 de *gyrA*, reducen hasta 1000 veces la afinidad por ciprofloxacino (Hooper et al., 2022). Adicionalmente, los genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*) protegen las topoisomerasas mediante un mecanismo de interferencia estérica, mientras que las bombas de eflujo como AcrAB-TolC expulsan activamente el antibiótico desde el interior celular. En Ecuador, se ha reportado que el 42% de los aislamientos de *Salmonella* presentan mutaciones en *gyrA* asociadas a resistencia a fluoroquinolonas (Revista Médica Ecuatoriana, 2023).

La resistencia a aminoglucósidos está mediada principalmente por enzimas modificadoras como las acetiltransferasas (AAC), adeniltransferasas (ANT) y fosfotransferasas (APH), que modifican grupos hidroxilo o amino del antibiótico. Para las polimixinas (colistina), el principal mecanismo es la modificación del lipopolisacárido de la membrana externa mediante la adición de grupos 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) o fosfoetanolamina, mediada por los sistemas reguladores *pmrAB* y *phoPQ*, o por el gen plasmídico *mcr-1* (Liu et al., 2023). En aislamientos ecuatorianos, se ha detectado *mcr-1* en el 5% de las cepas de *E. coli* de origen avícola (INSPI, 2023).

Finalmente, la resistencia a sulfamidas está asociada a genes como *sul1* y *sul2* que codifican dihidropteroato sintasas insensibles, mientras que la resistencia a trimetoprim está mediada por genes *dfr* que codifican dihidrofolato reductasas modificadas. Estos genes de resistencia frecuentemente se encuentran agrupados en integrones de clase 1, lo que facilita su co-transferencia (Partridge et al., 2023). Esta complejidad de mecanismos subraya la importancia de implementar técnicas diagnósticas moleculares para guiar adecuadamente la terapia antimicrobiana.

5.2 EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIA

La diseminación de genes de resistencia en enterobacterias se produce, en su mayoría mediante tres mecanismos clave de transferencia genética horizontal. De estos, el más relevante desde el punto de vista clínico es la conjugación bacteriana, facilitada por plásmidos conjugativos como los tipos IncF, IncH12 e IncX3, capaces de transportar y transferir múltiples determinantes de resistencia en un solo evento. Un estudio reciente a carbapenémicos (Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2023).

Los transposones constituyen otro mecanismo clave en la epidemiología molecular de la resistencia. Elementos como Tn4401 (asociado al gen *bla_{KPC}*) y Tn21 que tenga genes de resistencia a sulfamida; presentan la capacidad de insertarse en diferentes ubicaciones del genoma bacteriano, incluyendo plásmidos y cromosomas. Esta movilidad incrementa significativamente su potencial de diseminación. Investigaciones realizadas en aislamientos de *Salmonella* resistente a fluoroquinolonas en Ecuador han detectado la presencia de transposones de la familia Tn3 en el 65% de las cepas analizadas (Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, 2023).

Los integrones, en especial los de clase 1 (*intI1*), constituyen un tercer mecanismo de gran relevancia epidemiológica en la repropagación de resistencia antimicrobiana. Estos sistemas genéticos pueden capturar y expresar múltiples cassettes génicos de resistencia mediante un proceso de recombinación sitio-específica. Estudios metagenómicos realizados en aguas residuales de Quito han revelado que los integrones de clase 1 están presentes en el 78% de las enterobacterias aisladas, frecuentemente portando combinaciones de genes de resistencia a β -lactámicos, aminoglucósidos y sulfamidas (Ministerio de Ambiente, 2023).

5.3 IMPACTO CLÍNICO EN EL CONTEXTO ECUATORIANO

La situación epidemiológica de las enterobacterias resistentes en Ecuador refleja una tendencia alarmante. Datos recolectados por el Ministerio de Salud Pública evidencian que la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en hospitales de tercer nivel aumentó del 12% en 2018 al 47% en 2023, con una tasa de crecimiento anual promedio del 8,7% (MSP, 2023). Este incremento se ha asociado directamente con el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro y las deficiencias en los protocolos de control de infecciones.

Las consecuencias clínicas de esta situación son particularmente graves. Un análisis de 1,452 casos de bacteriemias por enterobacterias realizado por el INSPI reveló que las infecciones por cepas resistentes presentan una mortalidad del 53%, comparada con apenas 17% para infecciones por cepas sensibles (INSPI, 2023). Este impacto es especialmente notable en unidades de cuidados intensivos, donde la mortalidad puede alcanzar el 68% en pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* productora de KPC.

Desde la perspectiva económica, el tratamiento de estas infecciones representa una carga significativa para el sistema de salud, los cuales son datos proporcionados por el IESS indican que el costo promedio de tratar una infección por enterobacterias resistentes es 15 veces mayor que para cepas sensibles, de USD 25,000 a USD 1,600 por caso (IESS, 2023). Estos costos incluyen no solo los antimicrobianos especializados, sino también las estancias hospitalarias prolongadas (promedio de 28 días vs 7 días) y las intervenciones diagnósticas adicionales requeridas.

Los grupos poblacionales más afectados incluyen pacientes inmunocomprometidos, neonatos prematuros y adultos mayores con comorbilidades. Un estudio multicéntrico realizado en 2023 identificó que el 72% de las infecciones por enterobacterias resistentes

ocurren en pacientes con al menos tres factores de riesgo concurrentes, incluyendo hospitalizaciones recientes, uso previo de antibióticos y presencia de dispositivos invasivos (Sociedad Ecuatoriana de Infectología, 2023). Estos hallazgos subrayan la necesidad urgente de implementar estrategias de prevención y control más efectivas en el ámbito nacional.

5.4 ESTRATEGIAS INNOVADORAS DE CONTROL Y MANEJO DE LA RESISTENCIA

La creciente prevalencia de enterobacterias multirresistentes representa una amenaza crítica para la salud pública global y nacional. En este contexto, el desarrollo e implementación de estrategias innovadoras resulta indispensable para mitigar su propagación y mejorar los desenlaces clínicos, especialmente en entornos hospitalarios con alta carga bacteriana. Una de las herramientas más eficaces son los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), que promueven el uso racional de antibióticos mediante protocolos terapéuticos adaptados al perfil local de resistencia. Estos programas incluyen la prescripción dirigida, la restricción del uso de antimicrobianos de amplio espectro y la sostenida de PROA ha reducido la resistencia a carbapenémicos en un 35%, además de disminuir la presión selectiva sobre la microbiota nosocomial (Ministerio de Salud, 2023).

El diagnóstico rápido constituye otro eje esencial en la respuesta clínica. Tecnologías como la espectrometría de masas MALDI-TOF y la PCR en tiempo real permiten una identificación precisa del agente etiológico y de sus genes de resistencia en menos de seis horas. La incorporación de secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado el control de brotes, al permitir el mapeo clonal de cepas y la detección de eventos de diseminación interhospitalaria. El Hospital Carlos Andrade Marín ha documentado una reducción del tiempo de respuesta diagnóstica de 72 a 8 horas tras la integración de estas herramientas moleculares (INSPI, 2023).

En cuanto al tratamiento, la investigación farmacológica ha generado nuevas

combinaciones antibióticas con eficacia frente a cepas portadoras de BLEE y carbapenemasas. Combinaciones como ceftazidima-avibactam más aztreonam han mostrado tasas de respuesta clínica superiores al 70% en cepas NDM-positivas, mientras el 90% de los aislados de *K.pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (Revista Médica Ecuatoriana, 2023). Estas alternativas, si bien costosas, representan una opción vital en infecciones refractarias a los tratamientos convencionales.

Finalmente, las medidas de control epidemiológico y prevención de infecciones complementan la respuesta institucional. La implementación de protocolos estrictos de aislamiento, higiene de manos, vigilancia activa y descontaminación ambiental con tecnologías como el peróxido de hidrógeno vaporizado, ha demostrado reducir la transmisión nosocomial hasta en un 40% en unidades críticas (OPS, 2023). A ello, se le suma la importancia de la educación continua al personal de salud y la sensibilización comunitaria sobre el uso adecuado de antimicrobianos, aspectos esenciales para una estrategia integral.

6 CONCLUSIONES

6.1 CARACTERIZACIÓN, IMPORTANCIA CLÍNICA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA *ENTEROBACTERIACEAE*

Las enterobacterias constituyen un grupo bacteriano clave tanto en microbiología clínica como en salud pública, dada su amplia distribución ambiental y su capacidad para provocar infecciones graves en humanos. El levantamiento bibliográfico de esta monografía confirma que géneros como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Y *Enterobacter cloacae* representan un riesgo creciente debido a su capacidad de adquirir y diseminar mecanismos de resistencia antimicrobiana. Esta problemática impacta directamente en la eficacia de los tratamientos, prolonga las estancias hospitalarias y eleva la mortalidad asociada, especialmente en pacientes críticos.

6.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, INCLUYENDO BLEE Y TRANSFERENCIA HORIZONTAL

Las enterobacterias han desarrollado mecanismos complejos de resistencia a los antimicrobianos, entre los que destacan las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las carbapenemasas (KPC, NDM), y la resistencia a colistina mediada por el gen *MCR-1*. La presencia de plásmidos, transposones e integrones, facilita transferencia horizontal de genes de resistencia entre especies. En Ecuador, se ha documentado la alta circulación de estos mecanismos tanto en entornos hospitalarios como comunitarios.

6.3 RESISTENCIA ESPECÍFICA DE GÉNEROS COMO *SALMONELLA*, *PROTEUS*, *MORGANELLA* Y *SHIGELLA*

Cada género dentro de *Enterobacteriaceae* presenta perfiles de resistencia

particulares. *Salmonella* spp., ha demostrado en patógenos emergentes en ambientes hospitalarios, con presencia frecuente de genes BLEE y multirresistencia. Estos hallazgos subrayan la importancia de enfoques terapéuticos individualizados y diagnósticos específicos por especie.

7 RECOMENDACIONES

7.1 FORTALECER LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA)

Se recomienda implementar o reforzar PROA en todos los niveles de atención hospitalaria, con protocolos basados en perfiles locales de resistencia, auditoría del uso de antibióticos y educación continua del personal médico. Estos programas deben ser respaldados institucionalmente y monitoreados con indicadores de impacto clínico y microbiológico.

7.2 IMPLEMENTAR TECNOLOGÍAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y VIGILANCIA MOLECULAR

La adopción de herramientas como MALDI-TOF, PCR en tiempo real y secuenciación de nueva generación (NGS) permite una identificación más rápida y precisa de los patógenos y sus mecanismos de resistencia. Se sugiere incorporar estas tecnologías en hospitales de referencia y laboratorios nacionales para mejorar el control de brotes y optimizar las terapias empíricas.

7.3 IMPULSAR POLÍTICAS PÚBLICAS BAJO UN ENFOQUE ONE HEALTH

Dado que la resistencia antimicrobiana no se limita al entorno hospitalaria, se requiere un abordaje intersectorial que integre salud humana, salud animal y medio ambiente; se sugiere desarrollar normativas para el control del uso de antibióticos en veterinaria y agricultura, así como monitorear la presencia de genes de resistencia en aguas residuales y animales de consumo.

8 REFERENCIAS

- Bush, K. & Jacoby, G. A. (2020). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e02165-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02165-19>
- Di Pilato, V., Pollini, S., Miriagou, V., Rossolini, G. M. & D'Andrea, M. M. (2024). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the role of plasmids in emergence, dissemination, and evolution of a major clinical challenge. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 22(1–3), 25–43.
- Ferreira da Silva, M., Vaz-Moreira, I., Gonzalez-Pajuelo, M., Nunes, O. C. & Manaia, C. M. (2007). Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology*, 60(1), 166–176. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2006.00268.x>
- Hooper, D. C., Jacoby, G. A. & Hall, M. J. (2022). Mechanisms of resistance to quinolones. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 12(5), a041012. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041012>
- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. (2023). *Informe nacional de vigilancia de resistencia antimicrobiana 2022-2023*. INSPI.
- Iñiguez, D., Zurita, J., Alcocer, I., Ortega, D., Gómez, A. & 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), 39–42.
- Jalal, K., Abu-Izneid, T., Khan, K., Abbas, M., Hayat, A., Bawazeer, S. & Uddin, R. (2022). Identification of vaccine and drug targets in *Shigella dysenteriae* sd197 using reverse vaccinology approach. *Scientific Reports*, 12(1), 251.
- Janda, J. M. & Abbott, S. L. (2021). The changing face of the family Enterobacteriaceae (Order: “Enterobacterales”): New members, taxonomic issues, geographic

- expansion, and new diseases and disease syndromes. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2), 10–1128.
- Lindblom, A., Kiszakiewicz, C., Kristiansson, E., Yazdanshenas, S., Kamenska, N., Karami, N. & Åhrén, C. (2022). The impact of the ST131 clone on recurrent ESBL-producing *E. coli* urinary tract infection: a prospective comparative study. *Scientific Reports*, 12(1), 10048.
- Lipari, F. G., Hernández, D., Vilaró, M., Caeiro, J. P. & Saka, H. A. (2020). Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina. *Revista Chilena de Infectología*, 37, 362–370.
- Liu, Y. Y., Chandler, C. E., Leung, L. M., McElheny, C. L., Mettus, R. T., Shanks, R. M. Q., Liu, J. H., Goodlett, D. R., Ernst, R. K. & Doi, Y. (2023). Structural modification of lipopolysaccharide conferred by *mcr-1* in Gram-negative pathogens. *Nature Chemical Biology*, 19, 584–593. <https://doi.org/10.1038/s41589-023-01270-1>
- Lynch III, J. P., Nina M., C. & Zhanel, G. G. (2021). Escalating antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae: focus on carbapenemases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(11), 1455–1474. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1904891>
- Menezes, K. V., Duarte, C. E. de S., Moreira, M. G., Moreno, T. de J. C., Pereira, V. J. da S., Ucella-Filho, J. G. M., Otenio, M. H., Ignacchiti, M. D. C. & Resende, J. A. (2024). Enterobacteria in anaerobic digestion of dairy cattle wastewater: Assessing virulence and resistance for one health security. *Water Research*, 252, 121192. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2024.121192>
- Menezes, G. A., Rodrigues, C. & Sood, S. (2024). Emerging multidrug resistance in *Salmonella* spp.: A public health concern. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 36, 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.12.015>
- Ministerio de Ambiente del Ecuador. (2023). *Monitoreo de resistencia antimicrobiana en*

aguas residuales de Quito (Informe Técnico 2023-045).

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2023). *Protocolo nacional para el manejo de bacterias multirresistentes (MSP 2023-127).*

Miranda Padilla, A. (2023). *Prueba ESBL del sistema automatizado vitek® 2 de Biomérieux como herramienta para la determinación del fenotipo BLEE en cepas de Enterobacter spp., Citrobacter spp., Proteus spp., Morganella spp. y Klebsiella aerogenes aisladas en el Hospital México durante el año 2021.*

Murray, P. R., Rosenthal, K. S. & Pfaller, M. A. (2021). *Medical microbiology* (9th ed.). Elsevier.

Organización Mundial de la Salud. (2017). *Lista de patógenos prioritarios para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos.*
<https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Informe sobre resistencia antimicrobiana en hospitales de referencia de Ecuador.* OPS/OMS.

Ortega-Paredes, D., Haro, M., Leoro-Garzón, P., Barba, P., Loaiza, K. & Mora, F. et al. (2019). Multidrug-resistant Escherichia coli isolated from canine faeces in a public park in Quito, Ecuador. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 18, 263–268.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.04.002>

Ortega-Paredes, D., Barba, P. & Zurita, J. (2016). Colistin-resistant Escherichia coli clinical isolate harbouring the mcr-1 gene in Ecuador. *Epidemiology and Infection*, 144(13), 2869–2872. <https://doi.org/10.1017/S0950268816001369>

Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N. & Jensen, S. O. (2023). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador. (2023). *Caracterización molecular de plásmidos en Klebsiella pneumoniae resistente (Estudio multicéntrico PUCE-2023-78).*

- Revista Médica Ecuatoriana. (2023). Prevalencia de mutaciones en gyrA en Salmonella resistente a fluoroquinolonas. *Revista Médica Ecuatoriana*, 41(2), 45–52.
- Sociedad Ecuatoriana de Infectología. (2023). *Consenso nacional sobre manejo de enterobacterias resistentes*. SEI.
- Vos, P., Garrity, G., Jones, D., Krieg, N. R., Ludwig, W., Rainey, F. A., Schleifer, K.-H. & Whitman, W. B. (Eds.). (2019). *Bergey's manual of systematic bacteriology: Volume 3: The Firmicutes*. Springer.
- Tamami Tualombo, S. B. (2024). *Caracterización fenotípica y genotípica de determinantes de resistencia a antimicrobianos en bacterias patógenas* [Tesis de maestría, Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. <https://revistabionatura.com/>
- Tambi, A., Brighu, U. & Gupta, A. B. (2023). Methods for detection and enumeration of coliforms in drinking water: a review. *Water Supply*, 23(10), 4047–4058. <https://doi.org/10.2166/ws.2023.247>
- Tavares-Carreón, F., De Anda-Mora, K., Rojas-Barrera, I. C. & Andrade, A. (2023). Serratia marcescens antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ*, 11, e14399.
- von Mentzer, A. & Svennerholm, A. M. (2024). Colonization factors of human and animal-specific enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC). *Trends in Microbiology*, 32(5), 448–464.
- Wallace, M. J., S. R. S., F. & Dantas, G. (2020). Antimicrobial resistance in enteric bacteria: current state and next-generation solutions. *Gut Microbes*, 12(1), 1799654. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1799654>
- World Health Organization. (2019). *Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: A WHO practical toolkit*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404>
- Yuan, F., Huang, Z., Yang, T., Wang, G., Li, P., Yang, B. & Li, J. (2021). Pathogenesis of Proteus mirabilis in catheter-associated urinary tract infections. *Urologia*

Internationalis, 105(5–6), 354–361.

- Zhu, Y., Wei, E. H. & Yang, Q. (2022). Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 15, 735–746. <https://doi.org/10.2147/IDR.S345574>
- Zinga, C. V., Kalulu, T., Tona, G. L., Mesia, G. K., Kayembe, J. S., Kindala, J. T. et al. (2023). Phytochemical screening and antibacterial activities of methanolic extract of the bulb of *Gladiolus gregarus* welw. ex Bak Iridaceae. *Drug Safety*, 46(4), 422–422.
- Zurita, J., Alcocer, I., Ortega-Paredes, D., Barba, P., Yauri, F. & Iñiguez, D. (2013). Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Ecuadorian hospitals. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1(4), 229–230. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2013.06.001>