



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“IDENTIFICACIÓN DEL TIPO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN SEIS
ESPECIES BACTERIANAS PRESENTES EN LECHE CRUDA DE CABRA
EXPENDIDA EN EL SUR DE QUITO”

Autora

Jenifer Leonor Altamirano Castillo

Año
2018



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“IDENTIFICACIÓN DEL TIPO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN SEIS
ESPECIES BACTERIANAS PRESENTES EN LECHE CRUDA DE CABRA
EXPENDIDA EN EL SUR DE QUITO”

Trabajo de Titulación presentado en conformidad a los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Veterinario Zootecnista.

Profesor Guía

MVZ. David Francisco Andrade Ojeda MgSc.

Autora

Jenifer Leonor Altamirano Castillo

Año

2018

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

"Declaro haber dirigido el trabajo, Identificación del tipo de resistencia a antibióticos en seis especies bacterianas presentes en leche cruda de cabra expendida en el sur de Quito, a través de reuniones periódicas con la estudiante Jenifer Leonor Altamirano Castillo en el semestre 2018-2, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

David Francisco Andrade Ojeda.
Médico Veterinario Zootecnista.
CI: 1712693165

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

"Declaro haber revisado este trabajo, Identificación del tipo de resistencia a antibióticos en seis especies bacterianas presentes en leche cruda de cabra expendida en el sur de Quito de Jenifer Leonor Altamirano Castillo, en el semestre 2018-2 dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

Olga Alexandra Angulo Cruz
Médico Veterinario Zootecnista
CI: 1714976295

DECLARACIÓN DE AUTORIA DEL ESTUDIANTE

“Yo, Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

Jenifer Leonor Altamirano Castillo
CI: 1724442270

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por protegerme y guiarme en este camino.

A mi familia por ser un apoyo incondicional, a mi madre por ser mi mejor amiga, guía y consejera en cada paso de mi vida, a mi padre por ser el ejemplo de perseverancia y lucha para llegar a la meta, y a mis amados hermanos.

Agradezco a mis abuelitos Ulvia y Jorge por su infinito amor y protección desde el cielo.

A mi amor Jonathan por ser mi compañero de vida, mejor amigo, por darme impulso para seguir adelante aprendiendo y ser mejores cada día.

Al MVZ. David Andrade por ser mi tutor y saber guiar en mi trabajo de titulación y culminar una gran etapa de mi vida.

Al MVZ. Santiago Prado por la oportunidad y confianza brindada, y por ser mi maestro en la clínica.

DEDICATORIA

A mi amado hijo Emilio por ser el motor e inspiración más importante de mi vida

A Jonathan, quien cada día me da fuerza por alcanzar mis sueños.

A mi familia Marcia, Wilson, Johanna, Eduardo y John por su gran apoyo y confianza para finalizar esta etapa de mi vida

Finalmente, a mis mascotas Misha, Hanna, Chester, Negrita, Papito y Spooky por ser mis compañeros y brindarme su amor incondicional.

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivos identificar el tipo de resistencia a antibióticos en seis especies bacterianas presentes en leche cruda de cabra expedida en barrios del sur de Quito, para determinar si es un riesgo para la salud pública el consumo de este producto, así como identificar la especie de las bacterias encontradas que posean resistencia a dos o más antibióticos que sean de importancia para la salud pública y por medio de una revisión sistemática identificar el tipo de resistencia intrínseca o adquirida que permita determinar un impacto real en la salud del consumidor. La identificación por especie y el tipo de resistencia de cada bacteria se realizó utilizando el método Vitek2, para realizar la revisión sistemática se seleccionaron artículos científicos relevantes mediante el diagrama de flujo prisma en fuentes como Pubmed y Science Direct. Se obtuvieron tres especies bacterianas: *Enterobacter Cloacae* resistente a Ampicilina/ Sulbactam y Cefoxitina, *Enterococcus Hirae* resistente a Clindamicina y *Pantoea Agglomerans* que no presentó resistencia a ninguno de los antibióticos con los que se realizó la prueba, siendo sensible a todos los compuestos, las resistencias de las tres bacterias fueron intrínseca, en cuanto a la revisión sistemática se obtuvieron un total de veintinueve artículos sobre *Enterobacter Cloacae*, once artículos sobre *Enterococcus Hirae* y ocho artículos sobre *Pantoea Agglomerans*. En conclusión las bacterias obtenidas en las muestras de leche de cabra no representan un peligro real para la salud pública ya que la resistencia que poseen a los antibióticos es intrínseca, mediante la revisión sistemática se concluyó que estas bacterias pueden llegar a ser multirresistentes dependiendo el tiempo de exposición y el tipo de antibiótico o antimicrobiano que se encuentre en contacto, estas pueden mutar sus genes y transmitir esa información genética a la generación siguiente lo cual si es preocupante para la salud pública ya que sería mucho más difícil controlar este tipo de infecciones.

Palabras clave: Resistencia intrínseca, resistencia adquirida, Identificación, género, especie,

ABSTRACT

The objective of this work is to identify the type of resistance to antibiotics in six bacterial species present in raw goat milk issued in neighborhoods in the south of Quito, to determine if the consumption of this product is a risk to public health, as well as to identify the species of bacteria found to have resistance for two or more antibiotics that are of importance to public health and through a systematic review identify the type of intrinsic or acquired resistance that allows to determine a real impact on consumer health. The identification by species and the type of resistance of each bacteria was carried out using the Vitek2 method. To carry out the systematic review, relevant scientific articles were selected through the prism flow diagram in sources such as Pubmed and Science Direct. These resulted in three bacterial species: Enterobacter Cloacae resistant to Ampicillin / Sulbactam and Cefoxitin, Enterococcus Hirae resistant to Clindamycin and Pantoea Agglomerans that did not show resistance to any of the antibiotics with which the test was performed, being sensitive to all compounds, the resistances of the three bacteria were intrinsic, in terms of the systematic review a total of twenty-nine articles on Enterobacter Cloacae, eleven articles on Enterococcus Hirae and eight articles on Pantoea Agglomerans were obtained. In conclusion, the bacteria obtained in goat milk samples do not represent a real danger to public health since the resistance they possess to antibiotics is intrinsic, through the systematic review it was concluded that these bacteria can become multiresistant depending on the time exposure and the type of antibiotic or antimicrobial in contact, they can mutate their genes and transmit the genetic information to the next generation which is worrisome to public health because it would be much more difficult to control this kind of infection.

Key words: Intrinsic resistance, acquired resistance, Identification, genus, species,

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción.	1
1.2 Problema.	1
1.3 Objetivos:.....	2
1.3.1 Objetivo general:.....	2
1.3.2 Objetivos específicos:.....	2
1.4 Hipótesis:.....	2
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	3
2.1 Resistencia bacteriana.....	3
2.2 Resistencia intrínseca.	4
2.2.1 Importancia de la resistencia intrínseca para la salud.	5
2.3 Resistencia adquirida.	5
2.3.1 Genética de la resistencia.	5
2.4 Cómo gana la bacteria la resistencia a los antibióticos.....	6
2.4.1 Mecanismos de transferencia de resistencia.	9
2.4.2 Mecanismos de resistencia a los antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana.	9
2.5 Mecanismos de resistencia a betalactámicos.	10
2.6 Resistencia bacteriana en medicina veterinaria.....	10
2.7 Resistencia bacteriana en salud pública.....	11
2.8 Métodos de identificación de resistencia bacteriana.....	11
2.8.1 Método Kirby- Bauer:.....	11
2.8.2 Método de difusión:	12
2.8.3 Método de micro dilución en caldo:	12
2.8.4 Método Agar dilución:	12
2.9 Géneros bacterianos contaminantes de la leche de cabra. .	12

2.9.1	Generalidades del género <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo...	12
2.9.2	Generalidades del género <i>Streptococcus</i> spp:.....	13
2.9.3	Generalidades de <i>Enterobacter Cloacae</i> :.....	13
2.9.4	Generalidades de <i>Enterococcus hirae</i> :.....	14
2.9.5	Generalidades de género <i>Pantoea</i> spp:	14
2.9.6	Generalidades de <i>Pantoea agglomerans</i> :	15
3.	Método para realizar la revisión sistemática: PRISMA.....	15
4.	Factor de impacto por medio de la página Bioxbio:	16
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS		17
3.1	Población y muestra:	17
3.2	Tipo de estudio y variables:	18
3.3	Materiales de laboratorio:	18
3.4	Métodos de laboratorio:	18
3.4.1	Método sistema automatizado Vitek2:	18
3.5	Materiales para la revisión sistemática:	19
3.6	Métodos de revisión sistemática:.....	19
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN		20
4.1	Diagramas de flujo PRISMA para <i>Enterobacter Cloacae</i> , <i>Enterococcus Hirae</i> , <i>Pantoea Agglomerans</i> :.....	21
4.2	Artículos científicos de resistencia del <i>Enterobacter</i> <i>Cloacae</i> en explotaciones animales:.....	25
4.3	Artículos científicos de resistencia del <i>Enterobacter</i> <i>Cloacae</i> en infecciones intrahospitalarias:	25
4.4	Artículos científicos de resistencia del <i>Enterobacter</i> <i>Cloacae</i> en alimentos:.....	28
4.5	Artículos científicos de resistencia del <i>Enterobacter</i> <i>Cloacae</i> en el medio ambiente.....	28
4.6	Artículos científicos de resistencia del <i>Enterococcus</i>	

<i>Hirae</i> en alimentos:	31
4.7 Artículos científicos de resistencia del <i>Enterococcus</i>	
<i>Hirae</i> en el medio ambiente:	32
4.8 Artículos científicos de resistencia del <i>Enterococcus</i>	
<i>Hirae</i> en contaminación intrahospitalaria:.....	32
4.9 Artículos científicos de resistencia del <i>Enterococcus</i>	
<i>Hirae</i> en especies animales:.....	33
4.10 Artículos científicos de resistencia de <i>Pantoea</i>	
<i>Agglomerans</i> en el medio ambiente:.....	34
4.11 Artículos científicos de resistencia de <i>Pantoea</i>	
<i>Agglomerans</i> en enfermedades de tipo ocupacional e infecciones intrahospitalarias:.....	35
4.1.2 Limitaciones:.....	36
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y	
RECOMENDACIONES	37
5.1 Conclusiones	37
5.2 Recomendaciones:	37
REFERENCIAS	38

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Flujograma prisma para <i>Enterobacter Cloacae</i>	21
<i>Figura 2.</i> Flujograma prisma para <i>Enterococcus Hirae</i>	22
<i>Figura 3</i> <i>Flujograma prisma para Pantoea agglomerans</i>	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	17
Tabla 2	24
Tabla 3	30
Tabla 4	34

1. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción.

En el sur de la ciudad de Quito en varias calles de barrios populares se expender leche de cabra famosa por sus propiedades curativas desde hace varios años, esta leche es expandida al consumidor directamente de la ubre del animal al vaso, por lo que no pasa por ningún proceso de pasteurización que garantice al público que ese alimento no afectará de alguna manera su salud (Malaver, 2016). Uno de los problemas de salud pública que existen actualmente es la resistencia generada por el consumo indiscriminado de antibióticos debido a la automedicación, así como la administración indiscriminada de antibióticos por parte de veterinarios y productores en el sector pecuario para tratar infecciones o como promotores de crecimiento, ya que en los productos obtenidos de animales tratados terapéuticamente con agentes antimicrobianos pueden contener trazas de estos y al ser consumidos por los seres humanos se incorporan a su organismo a través de la cadena alimentaria fomentando la aparición de microorganismos resistentes en los consumidores (Grande, Falcón, & Gándara, 2000). Los antibióticos en producciones animales se utilizan con fines terapéuticos/ profilácticos para tratar patologías y prevenirlas, también se utilizan como promotores del crecimiento ya que favorecen a la flora intestinal fomentando el rápido desarrollo y la obtención de los productos deseados (Grande, Falcón, Granda, 2000). Las bacterias, por medio de mutaciones genéticas y el paso de generación en generación de la información a los genes son capaces de generar métodos de resistencia a los efectos provocados por los antibióticos en las bacterias, esto se da cuando las cepas infectantes sobreviven a la administración de antibióticos y logran transmitir la capacidad de supervivencia y resistir a este tipo de fármacos a la siguiente generación para lo cual se necesita una exposición prolongada a antibióticos y agentes anti microbianos

1.2 Problema.

Al no tener identificada la especie de las bacterias obtenidas de la leche de cabra, no se conoce si en realidad la resistencia presente en ellas es adquirida por el uso indiscriminado de antibiótico, o si es resistencia intrínseca de esa

especie bacteriana, por lo tanto, no se puede afirmar que el consumo de esta leche perjudique al consumidor generando en él la resistencia a antibióticos.

La resistencia intrínseca de las bacterias no es capaz de generar resistencia a antibióticos en los seres humanos por lo que realmente no podría afectar a la salud pública.

1.3 Objetivos:

1.3.1 Objetivo general:

- Identificar el tipo de resistencia a antibióticos en seis especies bacterianas presentes en leche cruda de cabra expedida en barrios del sur de Quito, para determinar si es un riesgo para la salud pública el consumo de esta leche.

1.3.2 Objetivos específicos:

- Identificar por especie a las Bacterias encontradas en la leche de cabra, que presentan resistencia a dos o más tipos de antibióticos.
- Identificar el tipo de resistencia que tienen las bacterias, intrínseca o adquirida en base a una revisión sistemática parcial que permita determinar un impacto real en la salud del consumidor.

1.4 Hipótesis:

- A qué fármacos son resistentes las bacterias aisladas de la leche de cabra.

2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Resistencia bacteriana.

Desde la década de los años ochenta, los médicos declararon ganada la batalla contra las infecciones bacterianas gracias al uso de antimicrobianos, ya que desde el descubrimiento de la penicilina se llegó a salvar millones de vidas, pero actualmente se conoce que las infecciones bacterianas son la principal causa de muertes a nivel mundial, esto está ocurriendo gracias a la resistencia que las bacterias han ido adquiriendo por el uso indiscriminado de antimicrobianos principalmente, volviendo a los agentes infecciosos capaces de sobrevivir a los antibióticos y haciendo cada vez más difícil la batalla contra estos (Quizhpe Peralta, Encalada Torres, & Sacoto Molina, 2014).

Al poco tiempo de descubrir la penicilina la mayoría de *Staphylococcus Aureus* eran sensibles a este nuevo compuesto, en la actualidad menos del 7% lo son, de igual manera cuando se descubrió e introdujo las cefalosporinas en el siglo XX las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran sensibles, en la actualidad menos del 16% son sensibles (Alós, 2015).

Existen dos factores determinantes en la resistencia bacteriana, las enfermedades emergentes y reemergentes, lo cual ha provocado la resistencia de estos patógenos a los antibióticos, por lo cual ganarles a estas enfermedades se ha vuelto más difícil en los últimos años. El problema de la resistencia bacteriana se agravado debido a la falta de inversión e interés por parte de la industria farmacéutica a la investigación en antibióticos, teniendo los mismos mecanismos de acción durante mucho tiempo, esto se debe a la baja rentabilidad que tiene el investigar los mecanismos de acción de los antibióticos, a diferencia de fármacos utilizados en enfermedades crónicas como la diabetes que es más rentable para las empresas farmacéuticas (Errecalde, 2004).

La resistencia bacteriana se basa en la selección de cepas resistentes que produzcan cierta cantidad de antibiótico, el antibiótico no induce resistencia, si no que selecciona en presencia del antimicrobiano, y de estas sobrevivirán

aquellas capaces de resistir a concentraciones de antibiótico presente (Errecalde, 2004).

En una entrevista realizada al profesor Michael Guilligns biólogo evolutivo de la universidad de Macquarie en Sídney Australia, realizó una reflexión con visión crítica en la cual expresó “Nuestra salud depende de las bacterias que habitan dentro de nosotros y sobre nosotros, lo que tenemos que hacer es aprender a llevarnos bien con los microorganismos y entender su biología, su ecología y su evolución” (Quishpe, Encalada, Sacoto, Rodas, Muñoz, Calvo, Lara, 2014).

Las bacterias tienen la capacidad de tomar genes del medio ambiente, tomar fragmentos de ADN de su propia especie, de otras especies bacterianas, de plantas, animales, virus, integrando estos pedazos de ADN a sus cromosomas, y en el momento que se divide en dos bacterias exactamente iguales transmite su información histórica a la generación siguiente (Alós, 2015).

La resistencia bacteriana constituye un problema multicausal, y se debe impulsar más la investigación de esta, para de esta manera contar con fuentes de información primaria constantes, y formar estrategias que ayuden a mitigar el problema para la salud pública que representa la resistencia a los antimicrobianos, tener guías de práctica clínica, así como realizar vigilancia farmacológica (Errecalde, 2004).

Uno de los criterios propuestos por el doctor Edgar Mori es la utilización de fuentes de información en publicaciones como de ensayos clínicos, casos de estudio, metaanálisis y estudios de corte que harán factible los más reconocidos grados de información y de esta manera decidir el mejor tratamiento utilizando antimicrobianos en un periodo adecuado para evitar generar resistencia (Quishpe, Encalada, Sacoto, Rodas, Muñoz, Calvo, Lara, 2014).

2.2 Resistencia intrínseca.

Tipo de resistencia presente en ciertas especies de bacterias hacia una familia específica de antibióticos, este tipo de resistencia existente desde hace millones de años, de muestras obtenidas en bacterias presentes en glaciares.

La resistencia antibiótica puede ser intrínseca o adquirida. La resistencia intrínseca es propia de cada familia o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes Gram negativos son resistentes a la vancomicina (Quizhpe Peralta et al., 2014).

Las bacterias pueden poseer lo que se denomina una resistencia intrínseca, es decir un mecanismo propio que permite resistir al efecto de un medicamento como resultado de una característica estructural o funcional propia del microorganismo. En este sentido, se han realizado múltiples estudios científicos para identificar los genes responsables de esta resistencia interna de la bacteria.

2.2.1 Importancia de la resistencia intrínseca para la salud.

Gracias a conocer la resistencia intrínseca es posible definir nuevas combinaciones de medicamentos capaces de inhibir los mecanismos moleculares internos o favorecer la actividad de otros antibióticos, así como crear nuevos fármacos con un mayor efecto contra organismos intrínsecamente resistentes, quiere decir que se puede crear tratamientos favorables contra bacterias con antibióticos que no posea resistencia intrínseca (Vignoli & Seija, 2000).

2.3 Resistencia adquirida.

Resistencia de tipo variable adquirida por una cepa de una especie bacteriana, este tipo de resistencia es la responsable de los fracasos terapéuticos, por ejemplo existen diversas cepas de *e. colie* y resistentes a la ampicilina y penicilina (Vignoli & Seija, 2000).

2.3.1 Genética de la resistencia.

Las cepas bacterianas son capaces de adquirir resistencia a antibióticos mediante mutación o transferencia de material genético de especies bacterianas relacionadas, estos genes de resistencia pueden estar codificados en los plásmidos, y como se mencionó anteriormente están involucrados en

fallas terapéuticas, teniendo implicaciones epidemiológicas (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).

2.3.1.1 Mutaciones.

Son cambios en la secuencia de bases de ADN, los cuales son heredables, pueden ser cambios espontáneos o inducidos como: sustituciones, supresiones, inserciones y reordenamiento de bases (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).

- Mutaciones por delección o inserción: este tipo de mutación está dada por mecanismos de transposición, pueden alterar el número de pares de bases e introducir alteraciones importantes en el genoma, si se cambia una purina por otra adenina por guanina o una pirimidina por otra timina por citosina se habla de una mutación por transición, si la mutación Inter convierten una purina por una pirimidina se habla de una mutación por transversión (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).
- Mutaciones espontáneas: la probabilidad de este tipo de mutaciones es muy baja, se puede producir por errores de replicación o sustitución como consecuencia del apareamiento erróneo entre bases complementarias durante la replicación (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).
- Mutaciones inducidas: se dan por influencia de agentes físicos o químicos. como radiación ultravioleta, rayos X, calor, agentes alquilantes como sulfonato de etileno y nitroso guanidina (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).

2.4 Cómo gana la bacteria la resistencia a los antibióticos.

Actualmente la resistencia a los antibióticos se ha perfeccionado por la forma de transmisión de la resistencia de una bacteria a otra, debido a que existen pacientes con enfermedades crónicas y requieren continuamente antimicrobianos, mayor cantidad de pacientes inmunosuprimidos, viajes y con ello exportación de enfermedades a distintas partes del mundo, y la higiene hospitalaria muy pobre, estos factores han aumentado la prevalencia e incidencia de pacientes con resistencia a antibióticos y de medio ambientes

favorables para la mutación y aumento de la resistencia en estos microorganismos (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).

Las bacterias han evolucionado por presiones selectivas provocadas por los antibióticos, lo que significa que tras un tratamiento con antibióticos se eliminan aquellas bacterias susceptibles, y aquellas resistentes naturalmente comienzan a replicarse creando bacterias con resistencia al antibiótico con el que fue realizado el tratamiento previo, con lo cual el paciente requerirá un fármaco más potente y con ello existe el riesgo de generar una resistencia más fuerte. (Quishpe, Encalada, Sacoto, Rodas, Muñoz, Calvo, Lara, 2014).

Existen genes de reservorio en el medio ambiente de los genes de resistencia a bacterias que infectan a los humanos y animales, gran cantidad de bacterias son capaces de usar antibióticos como única fuente de carbono lo que quiere decir que existe un gran reservorio de genes de resistencia a antibióticos, las mutaciones y el intercambio de genes son la principal causa de generar resistencia en las bacterias, esto también depende del tipo de antibiótico al que se encuentre expuesta. Existen bacterias hipermutadoras las cuales tienen un sistema de reparación de ADN deficiente, los genes de resistencia denominados resistomas pueden pasar por mecanismos de transferencia genética como conjugación, transformación y transducción a bacterias comensales patógenas de seres humanos a animales (Nestor Oscar Stanchi & Gentilini Elida, 2010).

Clones virulentos responsables de infecciones más fuertes suelen ser más transmisibles por lo que probablemente se encuentren más tiempo expuestos a antibióticos de diversos tipos generando resistencia a ellos (Alós, 2015).

- Resistencia Cromosómica: da lugar a cambios estructurales los cuales son graduales, se da por mutaciones que son errores en el momento de la replicación del ADN, generando cambios profundos en el nivel de resistencia, se requiere una mutación a nivel del gen que codifica la

producción de la enzima girasa de ADN que ayuda en el proceso de transcripción de ADN, existen bacterias que en una primera mutación generan una resistencia baja a antibióticos por lo que necesita de una segunda mutación para generar una resistencia más alta como es caso del *Campylobacter* (Errecalde, 2004).

- Resistencias Transferibles: La bacteria obtiene información genética que fue codificada de una bacteria anterior resistente, el material genético pudo provenir de microorganismos resistentes naturalmente o de bacterias productoras de antibióticos por medio de mecanismos de “piking up” y recombinación de genes, es muy frecuente la transferencia horizontal entre diferentes géneros bacterianos, el aparato gastrointestinal de animales y del ser humano ha sido considerado como lugar de elección de transferencia de genes de resistencia para las bacterias, de igual manera el medio ambiente se presta para la replicación bacteriana y transferencia de resistencia a antibióticos, principalmente en zonas de descargas de materia fecal donde animales o personas puedan eliminar antibióticos por medio de las heces (Errecalde,2004).

Existen factores considerados en la diseminación exitosa de clones resistentes en humanos y animales como:

- Capacidad bacteriana de sobrevivir y competir con otros clones en el mismo nicho.
- Capacidad de adaptarse a diversos medios ambientes incluyendo factores físicos y químicos.
- Capacidad de infectar a diversas especies animales, incluyendo el ser humano.
- Habilidad para superar el sistema inmunológico del hospedador.
- Mal manejo de explotaciones animales como el traslado de estos y el manejo de desechos.
- Antibióticos utilizados de manera inadecuada, no se utilizan con un correcto fin.

2.4.1 Mecanismos de transferencia de resistencia.

- **Plásmidos:** Porciones circulares de ADN extra cromosómico codificado para la resistencia de un antibiótico específico, codifican características que mejoran la supervivencia bacteriana, característica que puede ser transferida entre bacterias de diferente género, tienen capacidad de autorreplicarse.
- **Transposones:** Cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido en uno u otro sentido, entre plásmidos o bacteriófagos, se integran fácilmente a cadenas de ADN diferentes a el original, estos deben mantenerse dentro de una estructura replicable para poder replicarse, existe una peligrosa probabilidad de que puedan codificar resistencia a diversas drogas dentro de un plásmido, y por transferencia puede generar bacterias multirresistentes a diversos antibióticos.
- **Integrones y casetes genéticos:** Poseen mecanismo similar a los transposones, se combinan en un sitio específico y codifican resistencia para un solo tipo de antibiótico, el denominado casete es un elemento que incluye un gen y un sitio recombinante

2.4.2 Mecanismos de resistencia a los antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana.

La pared bacteriana tiene como principal función proteger a la bacteria del cambio de un ambiente a otro permitiendo a la bacteria sobrevivir a varias condiciones de osmolaridad, esta función es gracias al peptidoglicano que envuelve a la bacteria ofreciendo rigidez y estabilidad, la composición de la pared bacteriana de peptidoglicano brinda protección a la bacteria en el cambio de presiones osmóticas y a su vez de la acción de antibióticos (Vignoli & Seija, 2000).

Noventa muestras de leche de cabra, de las cuales quince dieron positivas a trazas de antibióticos a betalactámicos y una a tetraciclinas (López, E. Quito & Tiras, 2018).

2.5 Mecanismos de resistencia a betalactámicos.

- Trastornos de la permeabilidad: Mecanismo que no promueve altos niveles de resistencia, mecanismo que corresponde a la disminución de porinas, es importante en conjunción con distintos tipos de betalactamasas.
- Alteración del sitio blanco: La información genética se encuentra codificada en el genoma bacteriano, sin embargo elementos que regulan la expresión de esos genes se pueden codificar en plásmidos, se puede producir una betalactamasa PBP que presente menor afinidad por los antibióticos, un gen que codifique PBP distinta a la original, por ejemplo: *S. Aureus* meticilino resistente en la cual la expresión del gen *mecA* produce una PBP alterna PBP2' menos a fin a la totalidad de betalactámicos, quiere decir que el gen *mecA* genera resistencia a la totalidad de betalactámicos, este proceso es mediado por plásmidos, los cuales generan genes parche constituidos por información preexistente e información adquirida generando resistencia a antibióticos como la penicilina (Vignoli & Seija, 2000).
- Hidrólisis Enzimática: Es la inactivación de los betalactámicos como consecuencias de la acción de enzimas, es el mecanismo principal de resistencia a betalactámicos, enzimas que destruyen por hidrólisis penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes (Vignoli & Seija, 2000).

2.6 Resistencia bacteriana en medicina veterinaria.

Así como en la medicina humana, en la medicina veterinaria se utilizan antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, también existen otras maneras de uso de este tipo de fármacos como metafilaxia que implica a cierto grupo de especies animales para evitar el brote de una enfermedad, otra forma de utilizarlos es la profilaxis para prevenir el brote de una enfermedad sea en un grupo de animales o en un individuo, y la utilización de fármacos en dosis sub terapéuticas con la finalidad de promover el crecimiento. Cuando se utiliza correctamente los antibióticos en medicina veterinaria no tienen por qué presentar resistencia a antibióticos, por el contrario estas resistencias aparecen cuando las concentraciones de

antibióticos utilizadas no son las adecuadas y se abusa del uso de estos, de igual manera cuando el manejo de los desechos que contienen alta cantidad de antibiótico no son manejadas correctamente y llegan al medio ambiente, o peor aún son distribuidas para el consumo humano en los productos de origen animal como es el caso de la leche lo cual genera un gran problema para la salud pública (Errecalde, 2004).

2.7 Resistencia bacteriana en salud pública.

La resistencia a los antibióticos en la salud humana se da principalmente por prescripciones incorrectas, ya que muchas veces por sintomatología respiratoria o gastrointestinal se prescribe antibióticos sin ser realmente necesario, de esta manera generando la resistencia, de igual manera en diversos centros hospitalarios del mundo se ha observado que existen bacterias en el medio ambiente con capacidad multirresistente convirtiéndolas en microorganismos muy peligrosos para la salud, existe una baja probabilidad que la resistencia a antimicrobianos sea adquirida por el consumo de productos de origen animal para las personas que habitan grandes metrópolis, por el contrario las personas que habitan zonas rurales son las que tienen mayor probabilidad de adquirir este tipo de resistencias ya que consumen productos sin un tipo de procesamiento o pasteurización que garantice su calidad (Errecalde, 2004).

2.8 Métodos de identificación de resistencia bacteriana.

2.8.1 Método Kirby- Bauer:

Método más sencillo y rápido que se encuentra en el mercado, consta de discos que contienen una concentración predeterminada que permita una correlación más o menos precisa en disco con concentración mínima inhibitoria de dicho antibiótico, estos discos deben mantenerse secos y a una temperatura de -20 grados centígrados, para su utilización se debe esperar que alcancen la temperatura ambiente, y de esta manera garantizar los resultados del antibiograma, es necesario utilizar cepas de control universal que tienen un patrón de sensibilidad conocido frente a antimicrobianos, para cada tipo de bacteria gram positiva o gram negativa se deben utilizar discos específicos y en

ellos probar antibióticos que se conozca que no exista resistencia (Bernal R. & Guzmán, 1984).

2.8.2 Método de difusión:

Método utilizado para determinar la sensibilidad frente a antibióticos, se utiliza una base de agar Mueller-Hinton en la parte más externa del disco, este agar proporciona el medio adecuado para el crecimiento de la cepa bacteriana, en el centro del disco se coloca el antibiótico del cual se desea conocer si existe resistencia dependiendo si crece o no la cepa bacteriana (Fernández, García, Sáenz, Valdezate, 2010).

2.8.3 Método de micro dilución en caldo:

Este método se realiza cuando no se puede predecir a partir de su identificación, de esta manera medir la actividad de un antimicrobiano frente a un cultivo bacteriano, se realiza en placas con caldo o agar en el cual se agregan antibióticos en distintas concentraciones, en este se inocula la bacteria que se desea estudiar a 35 grados centígrados y determinar la concentración inhibitoria mínima (Malbrán, 2012).

2.8.4 Método Agar dilución:

Prueba que sirve para para determinar la concentración inhibitoria mínima de antibiótico después del crecimiento de la cepa bacteriana deseada, se realiza utilizando un plato de micropozos realizando de 8 a 10 diluciones en caldo, a estas se les inocula la bacteria, se realiza en tubos de vidrio con agar Mueller-Hinton utilizando concentraciones decrecientes del antibiótico (Malbrán, 2012).

2.9 Géneros bacterianos contaminantes de la leche de cabra.

2.9.1 Generalidades del género *Staphylococcus coagulasa negativo*.

Coco Gram positivo que habitan la piel y mucosas sanas del ser humano, sienten la especie *Staphylococcus epidermis* causante de infecciones de piel intra hospitalaria sienten el personal médico y en ocasiones pacientes los más afectados, esta especie bacteriana se caracteriza por tener un 90% de resistencia a la metilicina, este género bacteriano también suele ser comensales inofensivos por lo que no afecta la vida del ser humano , otras

especies de este género pueden llegar a ser muy patógenas y peligrosas por la resistencia a antibióticos que han ido adquiriendo a través de los años.

2.9.2 Generalidades del género *Streptococcus spp*:

Bacterias esféricas gram positivas que forman cadenas durante su multiplicación, catalasa negativa, pueden producir hemólisis de eritrocitos, suelen ser parte de la microbiota normal del ser humano y animales, también suele estar presente en el medio ambiente, esta bacteria es causante de graves enfermedades en seres humanos por su sensibilización a ellos y por la resistencia a los antibióticos que pueden llegar a presentar haciendo su tratamiento más difícil (Rodríguez, 2001).

Bacterias anaerobias facultativas, tienen capacidad de reducir los nitratos a nitritos, no licuan el alginato, su crecimiento no es favorecido por la presencia de NaCl, móviles ya que poseen flagelos peritricos, no forman esporas (Puerta-García & Mateos-Rodríguez, 2010).

2.9.3 Generalidades de *Enterobacter Cloacae*:

Bacteria que se suele encontrar en la naturaleza, bacilo gram negativo, oxidasa negativa, catalasa positiva, puede ser patógena, produce infecciones intrahospitalarias, es multirresistente a antibióticos principalmente betalactámicos, esta bacteria se encuentra en la microbiota normal del aparato digestivo de los seres humano y animales, causa infecciones en pacientes inmunocomprometidos tanto de aparato gastrointestinal como en aparato urinario o incluso en heridas post quirúrgicas (Puerta-García & Mateos-Rodríguez, 2010).

2.9.3.1 Métodos de identificación de género y especie.

La identificación se realiza mediante una prueba bioquímica individual utilizando el reactivo de Nessler que consiste:

- Disolver 0,5 g de yoduro de potasio en 5 ml de agua destilada sin amoníaco.
- Se agrega una solución fría de cloruro de mercurio y agitar hasta formar un precipitado.

- Se agrega 40 ml de NaOH 9 N.
- Diluir con 100 ml de agua destilada.
- Luego de 24 horas de debe formar un precipitado en el fondo, se debe proteger de la luz en un envase ámbar.
- Se detecta la producción de NH₃ y la destrucción de L-arginina.
- Se coloca una porción de cultivo en L- arginina y agua destilada libre de amoniaco.
- Se coloca una gota del reactivo Nessler.
- Un color castaño se interpreta que la degradación de la arginina ocurrió por el sistema arginina di hidrolasa
- Arginina positiva indica que el cultivo bacteriano es de *Enterobacter Cloacae* (Mac Faddin, Rondinone, & Giovaniello, 2003).

2.9.4 Generalidades de *Enterococcus hirae*:

Bacteria que indica la eficiencia de la inocuidad de los alimentos procesados ya que tiene la capacidad de sobrevivir a los mismos, es indicativo de presencia de material fecal en fuentes de agua, es una bacteria gram positiva presente en el aparato digestivo del ser humano y animales, también se las pueden encontrar en el aparato genitourinario, se han reportado diversas patologías que pueden ser causadas por este microorganismo como endocarditis, bacteriemias de tracto urinario, son causantes del 10% de enfermedades adquiridas en hospitales, esta bacteria tiene la capacidad de sobrevivir a la presencia de ácidos biliares y detergentes por lo que una inadecuada desinfección principalmente en casas de salud sería la causa de infecciones en pacientes de este microorganismo por instrumental contaminado o por personal infectado con esta bacteria, su peligro también radica en la resistencia que ha logrado generar esta bacteria a cefalosporinas y penicilinas (Pérez, Martínez, & Zhurbenko, 2010).

2.9.5 Generalidades de género *Pantoea spp*:

Se han descrito tres especies del género *Pantoea* las cuales se han encontrado en el organismo del ser humano, animales, y en el medio ambiente como en

plantas, el agua y el suelo. Las principales patologías descritas por este género bacteriano se han dado principalmente por infecciones hospitalarias como artritis, sinovitis, osteomielitis e incluso peritonitis, también se han descrito infecciones por este género en tejido blando por heridas penetrantes con objetos cortopunzantes presentes en la naturaleza como en el suelo o agua contaminadas, son bacilos gram negativos, catalasa positivo, oxidasa negativo, fermentan glucosa con producción de gas, Voger Proskauer positivo, indol negativo, producen SH₂ (Lopardo, 2011).

2.9.6 Generalidades de *Pantoea agglomerans*:

Bacilo gram negativo, Enterobacteria aislada del medio ambiente, también se ha encontrado en desechos fecales de seres humanos y animales, es causante de infecciones hospitalarias principalmente en unidades neonatales provocando artritis séptica, meningitis neonatal, etc. tiene la capacidad de crecer en medios ricos en glucosa por lo que puede ingresar por vía intravenosa por medio de sueros (Sánchez, Gutiérrez, Padilla, & Suárez, 2015).

2.9.6.1 Métodos de identificación de género y especie:

Bacteria difícil de identificar con métodos comerciales o bioquímicos, pruebas negativas de lisina, arginina, ornitina, y coloración amarillenta puede llevar a pensar que se trata de una *P. Agglomerans*. Todas las *P. Agglomerans* presentan resistencia a fosomicina y las otras son sensibles, por lo que la prueba realizada por el método de difusión ayuda con una identificación más acertada, también se puede realizar la identificación por medio de métodos moleculares realizando un análisis secuencial de los genes *gyrB*, *rpoB*, *ataD*, *infB* (Lopardo, 2010).

3. Método para realizar la revisión sistemática: PRISMA

Se trata de una serie de elementos que ayudan a la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis, pretendiendo ayudar a los autores a elaborarlos, PRISMA ayuda a la valoración crítica de revisiones sistemáticas, pero no evalúa la calidad de estas (Hutton, Catalá-López, & Moher, 2016)

PRISMA está compuesto por de una lista de verificación que consta de 27 elementos y de un diagrama de flujo compuesto por 4 niveles para el descarte de artículos científicos, este documento se encuentra en cambios continuos a medida que aparecen nuevos datos (Hutton et al., 2016).

4. Factor de impacto por medio de la página Bioxbio:

El factor de impacto es la medida del número de veces que se cita un artículo publicado en una revista y de esta manera evaluar la importancia relativa de cada una de estas citas por los artículos que publica (“factor-de-impacto-de-revistas-cientificas @ www.uchile.cl,” n.d.).

El factor de impacto se calcula considerando los artículos publicados en los últimos dos años dividiendo el total de citas recibidas por dichos artículos y por el total de artículos publicados, si el resultado es menor a 1 el factor de impacto es muy bajo por lo que los artículos publicados en esa revista pierden relevancia (“factor-de-impacto-de-revistas-cientificas @ www.uchile.cl,” n.d.)

3. CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

La estudiante Estefany López identificó siete géneros bacterianos de un total de 90 muestras tomadas de distintas zonas del sur de Quito en donde se expende la leche de cabra directamente al consumidor, de igual manera logró identificar trazas de varios grupos de antibióticos que no dañaban las bacterias presentes en la leche de cabra ya que presentaban resistencia a estos compuestos antimicrobianos, los cuales podían llegar a ser perjudiciales para el consumo de las personas, en el estudio realizado previamente se analizaron noventa muestras de leche de cabra, de las cuales quince dieron positivas a trazas de antibióticos a betalactámicos y una a tetraciclinas.

Para realizar el presente estudio se realizó la recolección de los cultivos bacterianos obtenidos en el estudio anterior para realizar la identificación de la especie de estas bacterias y de esta manera lograr determinar si la resistencia que presentaron a las trazas de antibióticos era intrínseca o adquirida, para esto fue necesario enviar las muestras a un laboratorio especializado.

3.1 Población y muestra:

Tabla 1

Población de bacterias identificadas para la elaboración de este estudio.

CÓDIGO	GÉNERO	ESPECIE
E67	<i>Pantoea spp</i>	<i>Pantoea (Entero.) agglomerans</i>
E70	<i>Pantoea spp</i>	<i>Pantoea (Entero.) agglomerans</i>
E74	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
E76	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
E78	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterococcus hirae</i>
E84	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterococcus hirae</i>

3.2 Tipo de estudio y variables:

- Estudio descriptivo
- Variables: las bacterias identificadas presentan resistencia intrínseca o adquirida para el desarrollo del presente estudio.

3.3 Materiales de laboratorio:

- Bacterias anterior mente aisladas: *Enterobacterias*, *Staphylococcus*, *Pantoea*.

3.4 Métodos de laboratorio:

3.4.1 Método sistema automatizado Vitek2:

Sistema de identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana, utilizado principalmente en bacterias aisladas de agua y alimentos, este sistema tiene la capacidad de identificar la especie bacteriana, así como la sensibilidad en un periodo corto de tiempo de 2 a 7 horas, a diferencia de los métodos tradicionales que toman un periodo de 12 a 24 horas (Romeu et al., 2010) La identificación se basa en la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas (Romeu et al., 2010). La sensibilidad antimicrobiana se identifica de una forma similar con tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos (Romeu et al., 2010).

3.4.1.1 Procedimiento del sistema automatizado Vitek2:

- Se toma una porción de cultivo fresco que se suspende en 1.8 ml de suero estéril para obtener una concentración correspondiente a 1 en la escala de Mac Farland para lo cual se utilizó un nefelómetro.
- Se hidratan los pozos con 100 ul de la suspensión de microorganismo, incubándolos a 37 grados centígrados.
- Se prueba la sensibilidad o resistencia con distintos antibióticos deseados (Romeu et al., 2010).

3.5 Materiales para la revisión sistemática:

Artículos científicos y fuentes bibliográficas elegidos por medio del sistema PRISMA, para realizar una revisión sistemática de la resistencia de cada bacteria identificada su especie, utilizando palabras clave.

3.6 Métodos de revisión sistemática:

- Mediante el uso de fuentes documentales como PubMed o Science direct, y el uso de palabras clave para buscar artículos científicos relevantes para este estudio.
- Se eliminarán aquellos artículos duplicados entre ambas fuentes documentales, aquellos que no sean de libre acceso, aquellos que tengan una antigüedad mayor a cinco años, y los artículos provenientes de revistas con bajo factor de impacto lo cual se comprobará en la página Bioxio.
- Por cada bacteria a estudiar se espera tener un promedio de 20 a 25 artículos científicos relevantes para realizar una adecuada discusión.

4. CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el estudio realizado anteriormente por la estudiante Estefany López se obtuvieron de un total de 90 recolectadas en un periodo de cuatro semanas en el sur de Quito, las cuales fueron analizadas en el laboratorio de bacteriología de la facultad de medicina veterinaria y zootecnia de la universidad central del Ecuador, mediante tiras reactivas, se determinó que 15 de las muestras dieron positivo a betalactámicos, y una de ellas a tetraciclinas.

Para el presen estudio se tomaron en cuenta seis bacterias identificadas el género mas no la especie, las cuales mostraban resistencia a fármacos betalactámicos y tetraciclinas de las cuales se identificó la especie, sensibilidad y resistencia a antibióticos mediante el sistema automatizado Vitek2, dando como resultado dos *Enterococcus Hirae*, dos *Enterobacter Cloacae* y dos *Pantoea Agglomerans*.

4.1 Diagramas de flujo PRISMA para *Enterobacter Cloacae*, *Enterococcus Hirae*, *Pantoea Agglomerans*:



PRISMA 2009 Flow Diagram

ENTEROBACTER CLOACAE:

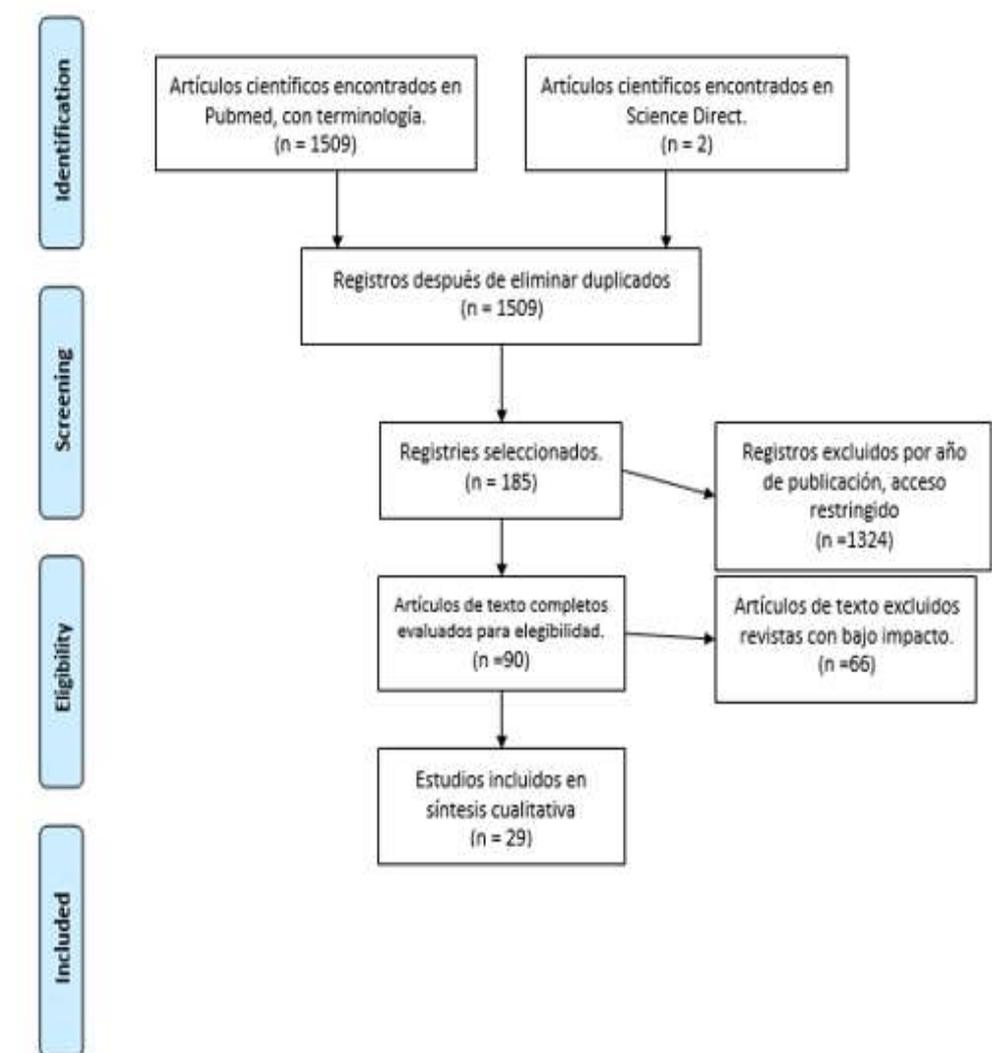


Figura 1. Flujograma prisma para *Enterobacter Cloacae*.

Adaptado de: diagrama de flujo PRISMA 2009.



PRISMA 2009 Flow Diagram

ENTEROCOCCUS HIRAE:

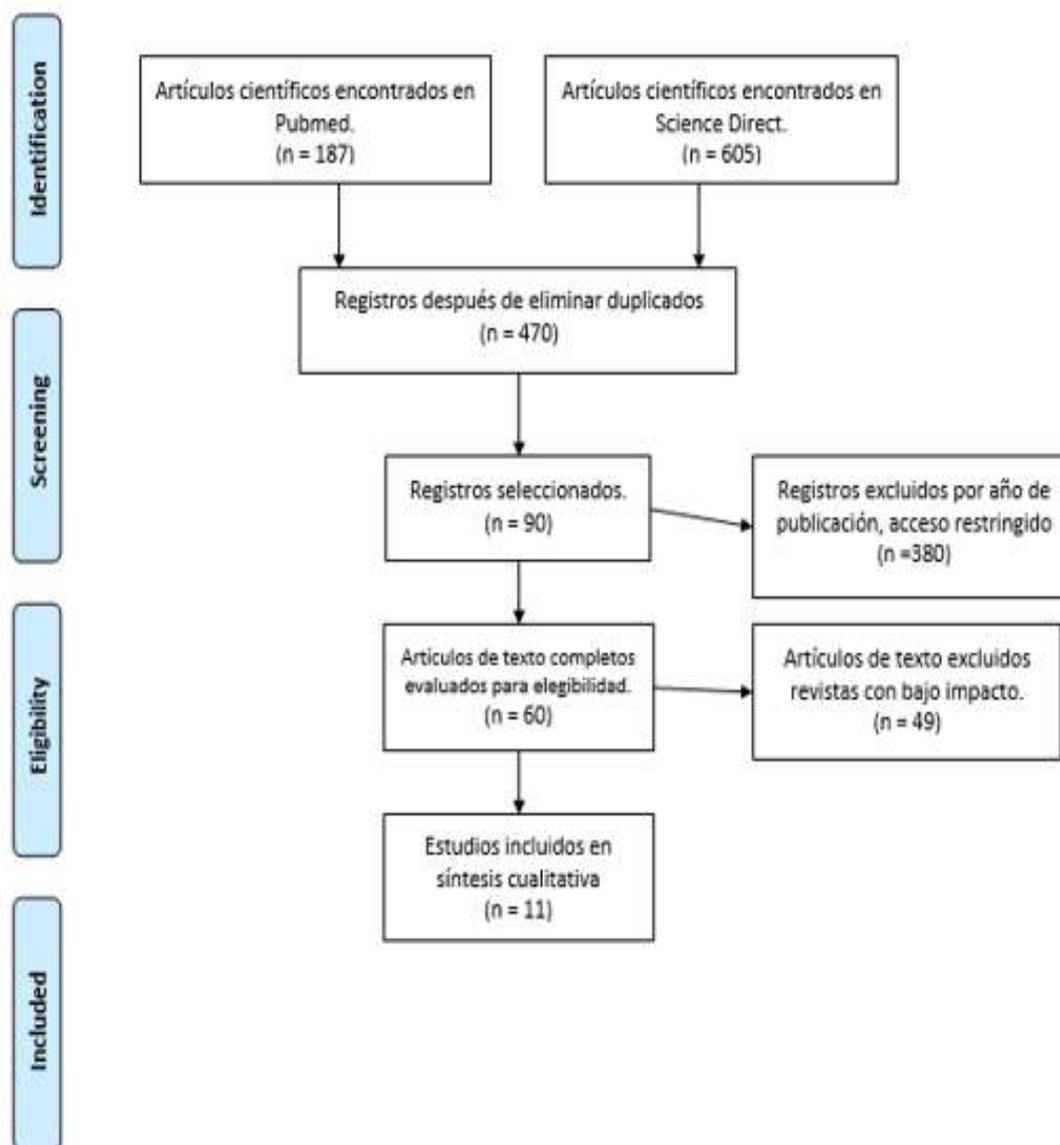


Figura 2. Flujograma prisma para Enterococcus Hirae.

Adaptado de diagrama de flujo PRISMA 2009.



PRISMA 2009 Flow Diagram

PANTOEA AGGLOMERANS:

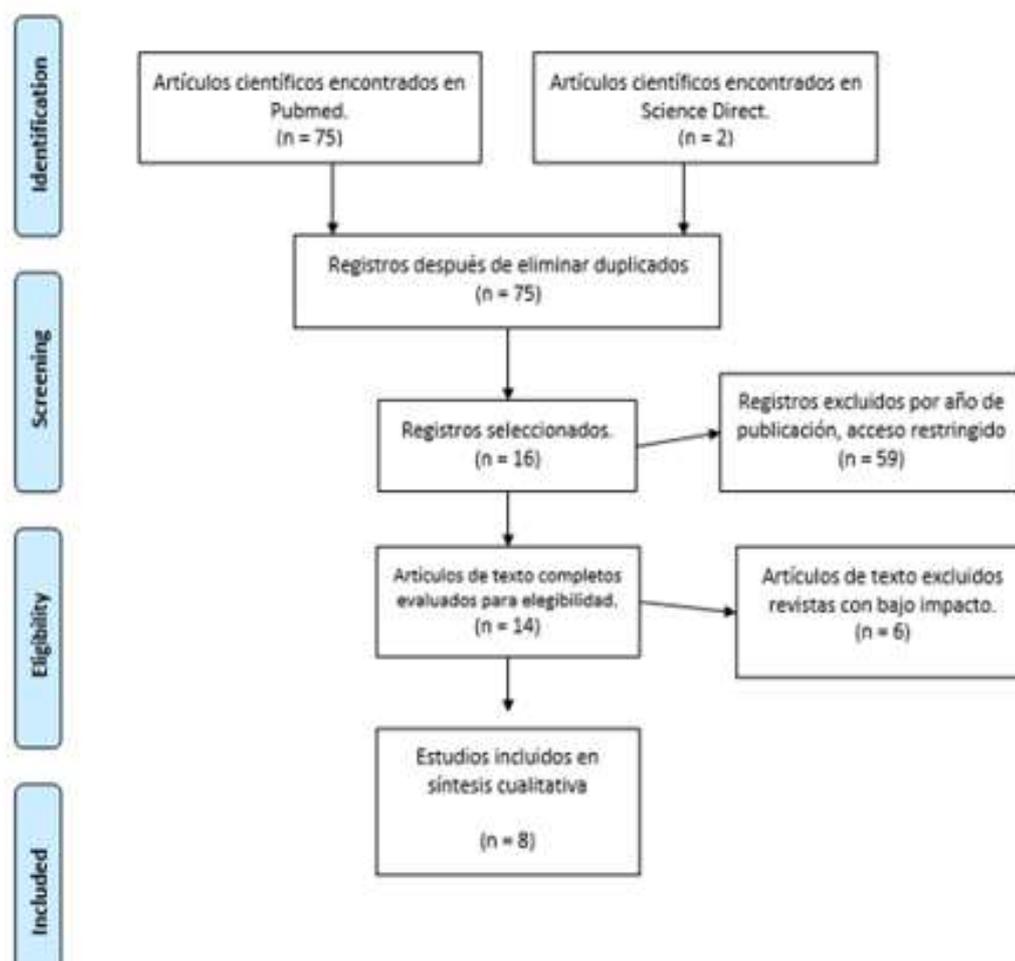


Figura 3 *Flujograma prisma para Pantoaea agglomerans.*

Adaptado del diagrama de flujo PRISMA 2009.

Tabla 2

Resultados del tipo de resistencia en la bacteria Enterobacter cloacae.

BACTERIA	ANTIBIÓTICO	TIPO DE RESISTENCIA
ENTEROBACTER CLOACAE	Ampicilina/ Sulbactam	R*
	Piperacilina/ Tazobactam	S
	Cefoxitina	R*
	Ceftazidima	S
	Ceftriaxona	S
	Cefepima	S
	Doripenem	S
	Ertapenem	S
	Imipenem	S
	Meropenem	S
	Amicacina	S
	Gentamicina	S
	Ciprofloxacino	S
	Tigeciclina	S
Colistina	S	

S= Sensible R= Resistente

En el presente estudio realizado en leche de cabra, considerada como un alimento con propiedades curativas se encontró bacterias de género y especie *Enterobacter Cloacae*, al realizar la prueba de resistencia a antibióticos se determinó que de 15 antibióticos se mostró sensibilidad a 13 de ellos, y resistencia a 2. El tipo de resistencia era intrínseca por lo que en teoría no representa un riesgo para la salud pública.

4.2 Artículos científicos de resistencia del *Enterobacter Cloacae* en explotaciones animales:

En un estudio realizado en la facultad de ciencias médicas de la universidad de Balaman del Líbano, se tomaron muestras de heces fecales de granjas avícolas, obteniendo 981 hisopos con muestras fecales provenientes de 49 granjas, de las cuales se identificó de mayor a menor proporción: *E. Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*, y *Enterobacter Cloacae* betalactamasa tipo TEM, lo que indica que presentan resistencia a antibióticos betalactámicos (Dandachi et al., 2018). De igual manera en un estudio realizado en Argelia en aves de corral de engorde y ponedoras se encontraron especies de enterobacterias resistentes a quinolonas siendo este un fármaco de uso recurrente como profiláctico en este tipo de granjas (Benameur et al., 2018).

4.3 Artículos científicos de resistencia del *Enterobacter Cloacae* en infecciones intrahospitalarias:

En el hospital universitario de la ciudad de Sao Paulo se identificaron bacterias del género *Enterobacter* ya que estos son los responsables de las infecciones intra hospitalarias con resistencia a los tratamientos antibióticos con betalactámicos y metales pesados, según (Knapp, 2018) el género *Enterobacter* con el paso de los años ha generado resistencia a ciertos metales utilizados para tratar infecciones superficiales, esto gracias a mutaciones dadas por su prolongada exposición a los mismos dentro de los hospitales como el nitrato de plata (Knapp et al., 2018). Se ha descrito que la bacteria *Enterobacter Cloacae* posee capacidad de multi resistencia a varios

compuestos antimicrobianos como betalactámicos, cefalosporinas, imipenem, fluoroquinonas, lo que se asemeja con el presente estudio, según (Mishra, 2018) se está experimentando con un compuesto nuevo con la capacidad de eliminar esta bacteria multirresistente se trata de nanopartículas de plata con cubierta de polisacárido, pero como se leyó en el artículo (Knapp, 2018) estas bacterias si pueden generar resistencia a metales como la plata, así que se debe esperar resultados nuevos y verificar la eficacia de este compuesto y que no se genere una resistencia superior a la que ya posee (Mishra, Kumar, Majhi, Goswami, & Goswami, 2018). En otro estudio realizado en la ciudad de Shandong en la república de China en tres hospitales la bacteria *Enterobacter Cloacae* ha adquirido resistencia al carbapenem por tratamientos incompletos y su exposición a lo largo de los años, tomando muestras de infecciones urogenitales, quemaduras, infecciones respiratorias, etc. se encontró que la causante de estas infecciones fue la bacteria *Enterobacter Cloacae* y *Kleibsiella Pneumoniae* multirresistentes a betalactámicos y carbapenem siendo este último el antibiótico utilizado para cepas resistentes a betalactámicos, teniendo un grave problema para la salud pública ya que se ha vuelto mucho más difícil controlar las infecciones causadas por esta bacteria aumentando la recurrencia de infecciones (Pang, Jia, Zhao, & Zhang, 2018). Al igual que en un centro de quemaduras en Estados Unidos se aisló *Enterobacter Cloacae* y *Kleibsiella Pneumoniae* resistentes a carbapenemes lo cual resultó en una gran contaminación a los pacientes hospitalizados llevando a la muerte a un gran número de ellos, controlar estas bacterias en el centro de quemados llevó cuatro años tomando medidas estrictas de limpieza y desinfección, incluso llegando a prescindir de parte del personal (Kanamori et al., 2016). Se ha generado un tratamiento alternativo a base de colistina para tratar infecciones provocadas por *Enterobacter Cloacae* , pero ha surgido un cepa multirresistente a la colistina volviendo más difícil los tratamientos para dichas infecciones (Napier, Band, Burd, & Weiss, 2014). En un estudio realizado en un hospital universitario en Shangai, China el *Enterobacter Cloacae* es considerado un patógeno importante ya que causa infecciones del torrente sanguíneo, y por su capacidad a ser multirresistente a cefotaxima,

ceftazidima, aztreonam, piperacilina, tetraciclina, y trimetoprima-sulfametoxazol, por lo que se requirió una vigilancia activa, prevención y control de este agente patógeno (Wang et al., 2017). En la ciudad de Curitiba en el sur de Brasil en la unidad de trasplantes hepáticos se logró aislar *Enterobacter Cloacae* de hemocultivos, la cual de igual manera presentó resistencia a cefepina, ertapenem, imipenem, meropenem, lo que ha causado infecciones en pacientes que han recibido un trasplante (Correâ Fehlberg et al., 2014) De igual manera en Lisboa -Portugal se aisló esta bacteria de una paciente con problemas renales e infecciones recurrentes, al realizar las pruebas de sensibilidad se determinó resistencia para penicilinas, ertapenem, meropenem y gentamicina (Manageiro, Ferreira, Pinto, & Caniça, 2014). En otro estudio realizado en Estados Unidos en pacientes de la administración de salud de los veteranos de guerra entre los años 2006 y 2015 donde se analizó la tendencia de *Enterobacter Cloacae* con multi resistencias a antibióticos como betalactámicos y carbapenem (Wilson BM, El Chakhtoura NG, Patel S, Saade E, Donskey CJ, Bonomo RA, 2017). En un estudio realizado entre el año 2008 al 2012 en pacientes con infección por *Enterobacter Cloacae* se probó el uso de cefepina como alternativa terapéutica resultado ineficaz en ciertas cepas en las que se tuvo que utilizar carbapenem lo que indica que en enterobacterias que presentan multiresistencia este fármaco no es el adecuado y se tendrá que utilizar uno más potente como es el carbapenem (Lee et al., 2015). En otro estudio se han descrito infecciones intra hospitalarias en Europa en Francia, es una bacteria versátil con capacidad de responder al estrés medio ambiental que esté sometida (Davin-Regli & Pagès, 2015). Esta bacteria genera para el mundo un problema importante para la salud pública debido a las resistencias e infecciones recurrentes principalmente en hospitales y el medio ambiente contaminando alimentos como ocurrió en pacientes de la unidad médica de Bhubaneswar, India en pacientes que presentaron infecciones de tracto urinario por *Enterobacter Cloacae* complicando el tratamiento (Mishra et al., 2018). La contaminación en ambientes hospitalarios por esta bacteria cada día es más preocupante, en un hospital en la India esta bacteria logró migrar al área de cuidados neonatales infectando a los recién nacidos, se comprobó que

Enterobacter Cloacae presentó resistencia a carbapenemas (Ahmad, Khalid, 2018).

4.4 Artículos científicos de resistencia del *Enterobacter Cloacae* en alimentos:

En un estudio realizado en mariscos importados desde el continente asiático hacia Canadá se logró aislar bacterias del género *Enterobacter* con multi resistencia a antibióticos incluso a carbapenem, como ya se discutió en los artículos anteriores este es un antibiótico mucho más fuerte y de último recurso utilizado para bacterias que presentan multi resistencia como en el caso del género *Enterobacter*, lo que indica que por medio de alimentos se está poniendo en riesgo a la salud pública por la importación y exportación de agentes patógenos resistentes a antibióticos (Janecko et al., 2016).

4.5 Artículos científicos de resistencia del *Enterobacter Cloacae* en el medio ambiente

Enterobacter Cloacae encuentra en el medio ambiente y en él también puede generar resistencias como es el caso de las fábricas de bioetanol a partir de puré de maíz en Estados Unidos de donde fue aislada esta bacteria, la maquinaria utilizada para la producción de bioetanol se ha visto infectada con esta bacteria que compite con las levaduras por los azúcares y nutrientes disponibles dando como resultado a una proliferación bacteriana y bioetanol contaminado, por lo que se utilizan antibióticos profilácticos en la maquinaria utilizada como ampicilina, eritromicina y streptogramina, esto ha resultado muy perjudicial ya que ha generado multi resistencias en *Enterobacter Cloacae* a antibióticos betalactámicos, macrólidos y streptogramina así como a niveles elevados de bioetanol, alterando de manera significativa la producción de este biocombustible, se debe tomar en cuenta la capacidad de las bacterias para adquirir resistencia a los antibióticos en el medio ambiente y el impacto económico que esto genera (Murphree, Li, Heist, & Moe, 2014).

En otro estudio se encontró hetero resistencia cruzada a la colistina en esta bacteria que se relaciona con resistencia cruzada a liozima, lo que sigue

que existe resistencia a la colistina en ciertos grupos de bacterias que presentan resistencia a la lisozima por lo que en tratamiento con colistina no es la mejor opción en el caso de enterobacterias que presentan resistencia a antibióticos (Napier et al., 2014). En otro estudio se sugiere que la única alternativa de tratamiento contra *Enterobacter Cloacae* es la combinación de varios tipos de antibióticos más polimixina B que es único compuesto al cual la bacteria no ha presentado resistencia (Cai et al., 2016). La resistencia de esta bacteria se debe a la capacidad de la misma para mutar adaptándose a los desafíos que el medio le propicia (Xu et al., 2017). El peligro más grande que existe es que *Enterobacter Cloacae* sea productora de carbapenemasa, ya que este es el antibiótico de última opción para el control de cepas multirresistentes, lo que conlleva al fracaso de terapias antibióticas y a la búsqueda de nuevos compuestos para el control de las mismas (Sidjabat et al., 2015). Cuando *Enterobacter Cloacae* producen carbapenemasas se vuelve muy resistente a los carbapenémicos dificultando el tratamiento para esta infección (Blanco et al., 2013). En la universidad de Ning Xia- China se aislaron bacterias de este género y especie, por medio del método vitek2 se determinó que eran productoras de carbapenemasas (Shi, Zhao, Li, & Jia, 2017). En la república de China se han encontrado mutaciones que han dado resistencia a más grupos de antibióticos (Yang et al., 2014). Por lo que tiene la capacidad de mostrar resistencia a carbapenem, imipenem, meropenem, ertapenem (Meunier et al., 2017). La proteína FosA confiere resistencia a patógenos gram negativos a través de la modificación del antibiótico mediada por glutatión, lo que se intentó en un estudio es revertir la resistencia a la fosfomicina lo que podría en un futuro ayudar a controlar infecciones causadas por esta bacteria (Multidrug-resistant, 2017) La resistencia a antibióticos de ha dado por mutaciones de una manera intensificada y continua logrando transferir esa resistencia a más especies de enterobacterias (Bourouis, Ben Moussa, & Belhadj, 2015). La transferencia de los genes que otorgan resistencia a betalactámicos es horizontal a través de plásmidos (Yang et al., 2014).

Tabla 3

Resultados del tipo de resistencia en la bacteria Enterococcus Hirae.

BACTERIA	ANTIBIÓTICO	TIPO DE RESISTENCIA
ENTEROCOCCUS HIRAE	Bencilpenicilina	S
	Ampicilina	S
	Gentamicina de nivel alto	S
	Estreptomina de nivel alto	S
	Ciprofloxacino	S
	Levofloxacino	S
	Moxifloxacino	S
	Eritromicina	S
	Clindamicina	R *
	<u>Quinupristina/ Dalfopristina</u>	S
	Linezolid	S
	Vancomicina	S
	Tetraciclina	S
	Tigeciclina	S
<u>Nirofurantoina</u>	S	

NOTA: S= Sensible R= Resistente

Enterococcus Hirae fue otro género y especie identificados en las muestras obtenidas en la leche de cabra, la cual presentaba resistencia intrínseca a clindamicina y sensibilidad a la mayoría de los antibióticos.

4.6 Artículos científicos de resistencia del *Enterococcus Hirae* en alimentos:

El género *Enterococcus* es parte de las bacterias comensales de los fluidos lácteos de diversas especies de mamíferos incluyendo al ser humano, de las especies de *Enterococcus* de varias especies de mamíferos se encontró resistencia a tigeciclina, linezolid y vancomicina (Jiménez et al., 2013). De igual manera como existen especies de enterococos patógenos y resistentes a antibióticos también otras especies y cepas son utilizadas como probióticos para humanos, animales y cultivos iniciadores en la industria láctea, en Serbia se tomó muestras de productos lácteos y se logró aislar *Enterococcus Fecalis*, *Hirae*, entre otros los cuales son patógenos resistentes a ciprofloxacino, lo que apunta a la utilización desmedida de antibióticos y el impacto que esto tiene en la microbiota de los productos lácteos (Popovic et al., 2018). En un estudio realizado por la facultad de medicina de Mae Fah Luang Chaing Ria en Tailandia se tomaron muestras de un plato típico muy consumido en este país como el cerdo fermentado para el aislamiento e identificación de bacterias del género *Enterococcus* donde se encontró *Enterococcus Fecalis* e *Hirae* siendo esta especie la portadora del gen resistente a macrólidos, de igual manera se evaluó la resistencia bacteriana que estas habían adquirido a antibióticos clínicamente importantes como ciprofloxacina, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, vancomicina y teicoplanina poniendo en riesgo la salud de sus consumidores (Chotinantakul, Chansiw, & Okada, 2018). En un estudio realizado de la misma manera en alimentos, específicamente en tomates distribuidos a nivel del atlántico medio en los Estados Unidos se tomaron diversos tomates comprados al menoreo en los cuales se encontró diversas especies de *Enterococcus* aunque era difícil determinar en qué punto adquirieron los tomates estas bacterias desde su cosecha hasta llegar al consumidor final, estas bacterias presentaron resistencia a diversos antibióticos

como rifampicina, quinupristina, ciprofloxacino y levofloxacino, siendo el consumo de tomates crudos de mayor riesgo para los consumidores (Micallef et al., 2013). Se han descrito casos de pielonefritis relacionada a *Enterococcus Hirae*, aunque esta bacteria se encuentra presente en salchichas y quesos fermentados es preocupante las infecciones que se están causando al igual la resistencia a antibióticos que esta bacteria ha adquirido con el pasar de los años (Chan et al., 2012). En un estudio realizado con muestras de carne de cerdo obtenidas al menoreo en las que se aisló la cepa *Enterococcus Hirae R17* la cual resultó resistente a diversas antibióticas como bacitracina, ciprofloxacino, daptomicina, eritromicina y tetraciclina dificultando las opciones para un tratamiento antibiótico, de igual manera la resistencia de esta sepa a metales y biocidas lo que permitiría la supervivencia de esta cepa en presencia de desinfectantes y conservantes de alimentos enlatados poniendo en grave riesgo al consumidor (Peng et al., 2017).

4.7 Artículos científicos de resistencia del *Enterococcus Hirae* en el medio ambiente:

Bacterias del género *Enterococcus* se han encontrado en aguas residuales procedentes de hospitales las cuales se dirigen a fuentes de agua medioambientales, siendo estas resistentes a gran cantidad de antibióticos debido a su procedencia como tetraciclinas y macrólidos lo que conlleva a una gran contaminación medio ambiental de patógenos multirresistentes a antibióticos (Sadowy & Luczkiewicz, 2014). Según Maxime, 2016 el género *Enterococcus* por diversas mutaciones presenta mayor resistencia a los antibióticos betalactámicos (Maréchal et al., 2016).

4.8 Artículos científicos de resistencia del *Enterococcus Hirae* en contaminación intrahospitalaria:

En un estudio realizado en aislados clínicos en Chennai- India se aisló diversas especies del género *Enterococcus* las cuales presentaron resistencia a antibióticos aminoglucósidos debido a genes obtenidos por mutaciones los cuales se pueden diseminar a más bacterias de este género (Padmasini,

Padmaraj, & Ramesh, 2014). En un caso reportado en Estados Unidos, un paciente llegó a una casa de salud con pielonefritis en estado de shock séptico por lo que fue necesario ubicarlo en la unidad de cuidados intensivos donde inicialmente se le aplicó tratamiento antibiótico con cefalosporinas y amikacina, también se logró aislar bacterias del género *Enterococcus Fecalis e Hirae* las cuales presentaron resistencia a cefalosporinas por lo que fue necesario cambiar la terapia antibiótica a ampicilina ya que a este antibiótico presentaron sensibilidad, afortunadamente el paciente se recuperó de la infección con ayuda de la terapia antibiótica reformulada y una cirugía (Brulé, Corvec, Villers, Guitton, & Bretonnière, 2013).

4.9 Artículos científicos de resistencia del *Enterococcus Hirae* en especies animales:

En un estudio realizado en el Altiplano chileno en camélidos que no han tenido contacto con seres humanos, mediante hisopados fecales se logró determinar la presencia de *Enterococcus* entre ellos la especie *Hirae*, pero afortunadamente no presentaron resistencia a antibióticos, lo que podría cambiar si estos animales llegaran a encontrarse en ambientes habitados por seres humanos (Guerrero-Olmos et al., 2014).

Tabla 4

Resultados del tipo de resistencia en la bacteria Pantoea Agglomerans

BACTERIA	ANTIBIÓTICO	TIPO DE RESISTENCIA
PANTOEA AGGLOMERANS	Ampicilina/ Sulbactam	S
	Piperacilina/ Tazobactam	S
	Cefoxitina	S
	Ceftazidima	S
	Cefepima	S
	Doripenem	S
	Ertapenem	S
	Imipenem	S
	Meropenem	S
	Amicacina	S
	Gentamicina	S
	Ciprofloxacino	S
	Tigeciclina	S
	Colistina	S

S= Sensible R= Resistente

Se identificó la especie *Pantoea Agglomerans* la cual no presentó resistencia a ninguno de los antibióticos con los que se realizó la prueba de sensibilidad, por lo cual en el presente estudio no representa un peligro para la salud pública.

4.10 Artículos científicos de resistencia de *Pantoea Agglomerans* en el medio ambiente:

Esta bacteria es considerada del “mal y del bien” ya que posee un polisacárido de bajo peso molecular descrito como inmuno potenciador, se utiliza para el tratamiento de enfermedades humanas, animales y vegetales, ya que tiene la

capacidad del producir antibióticos como: herbicolina, pantocinas, microcina, aglomerinas, andrimid, fenazina, etc. Ayuda al mantenimiento de la homeostasis y activación de macrófagos, aunque se conoce que puede causar patologías como alergias o inmuno toxicidad (Dutkiewicz, Mackiewicz, Lemieszek, Golec, & Milanowski, 2016). Esta bacteria es eficaz para la protección de cultivos contra hongos como el *Botrytis Cinérea* causante del moho gris (Trotel-Aziz, Couderchet, Biagianti, & Aziz, 2008).

4.11 Artículos científicos de resistencia de *Pantoea Agglomerans* en enfermedades de tipo ocupacional e infecciones intrahospitalarias:

No es común que esta bacteria produzca enfermedades en humanos, los casos registrados han sido por enfermedades de tipo ocupacional aunque también se han presentado infecciones causadas por *Pantoea Agglomerans* en niños con un promedio de 8 años de edad, En un estudio realizado en Ankara, Turquía el 21% de los casos de pacientes con neumonía presentó resistencia a carbapenémicos por lo que el tratamiento antibiótico fue ineficaz y mortal para varios de los casos (Büyükcem et al., 2017). En un caso de estudio en la India de un paciente que presentó una herida infectada en una de sus extremidades se logró aislar esta bacteria la cual fue resistente a diversos antibióticos incluyendo carbapenemes, posterior mente el paciente presentó septicemia (Khajuria, Prahara, Kumar, & Grover, 2014). En un estudio realizado en un centro de referencia universitario en Miami Florida se analizaron casos de endoftalmitis causada por *Pantoea Agglomerans* y se realizaron pruebas de resistencia, en los resultados se observó que la bacteria presentó sensibilidad a ceftazidima, gentamicina, imipenem y fluoroquinolonas, resistentes a la ampicilina por lo que el tratamiento tuvo que ser modificado (Venincasa, Kuriyan, Flynn, Sridhar, & Miller, 2015). En un estudio realizado en África, Nigeria de muestras obtenidas por infecciones hospitalarias se determinó la presencia de genes de resistencia de la bacteria *Pantoea Agglomerans* a ampicilina, cefepina, cefoxitina, gentamicina, tobramicina, levofloxacin, ciprofloxacina, tetraciclina y sulfmetoxazol/ trimetropin (Aibinu et al., 2012). La *Pantoea* dispersa puede causar sepsis en neonatos, en un estudio realizado en

la India se encontró esta especie bacteriana infectando el área de neonatología en la cual 7 de 8 neonatos sucumbieron a la enfermedad, esta puede ser tratada con su detección temprana con un tratamiento antibiótico apropiado (Mahapatra et al., 2014).

4.1.2 Limitaciones:

- Se tuvo que realizar solicitudes para la obtención de los cultivos bacterianos aislados previamente por Estefanía López lo que llevó un periodo de dos semanas.
- Los costos de la identificación de especie y sensibilidad a antibióticos tuvieron un costo de 350\$ en el laboratorio Zurita & Zurita.
- Para las bacterias *Enterococcus Hirae* y *Pantoea Agglomerans* no se encontró gran cantidad de artículos científicos para este estudio.
- Varios de los artículos científicos relevantes para este estudio no fueron de acceso libre y se tenía que realizar un pago virtual para obtenerlos.

5. CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Se identificó la especie de seis géneros bacterianos anteriormente aislados dando como resultado dos *Enterobacter Cloacae*, dos *Enterococcus Hirae* y dos *Pantoea Agglomerans*.
- Mediante la prueba de sensibilidad Vitek2 se determinó que la resistencia que presentó a ciertos antibióticos fue intrínseca y por lo tanto no afecta a la salud del consumidor.
- Mediante una revisión sistemática se determinó que la resistencia bacteriana presente en las bacterias utilizadas en este estudio era intrínseca por lo cual no afectan significativamente a la salud pública, así mismo se logró determinar que estas bacterias pueden llegar a tener resistencia adquirida al exponerse a antibióticos o sustancias antimicrobianas volviéndose muy peligrosas para la salud pública.

5.2 Recomendaciones:

- Se recomienda realizar este estudio en leche de burra, ya que en algunas provincias de la sierra ecuatoriana es un producto de expendio informal y se cree que posee propiedades curativas.
- Se recomienda realizar un análisis comparativo de trazas de antibióticos entre leche de varias especies de mamíferos como cabra, vaca, oveja, cerdo y humana, y así determinar cuál de estas afectaría más a la salud pública.
- Se recomienda realizar un estudio similar en leche de cabra, pero en otros sectores de la ciudad de Quito como en el centro y norte.
- En caso de identificar bacterias con multi resistencia a antibióticos, se recomienda identificar los genes de resistencia por medio de PCR, y así conocer las mutaciones que ha tenido.

REFERENCIAS

- Ahmad, N., Khalid, S., Ali, S. M., & Khan, A. U. (2018). Occurrence of blaNDM Variants Among Enterobacteriaceae From a Neonatal Intensive Care Unit in a Northern India Hospital. *Frontiers in Microbiology*, 9(March), 407. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00407>
- Aibinu, I., Pfeifer, Y., Peters, F., Ogunsola, F., Adenipekun, E., Odugbemi, T., & Koenig, W. (2012). Emergence of bla CTX-M-15, qnrB1 and aac(6???)-ib-cr resistance genes in *Pantoea agglomerans* and *enterobacter cloacae* from Nigeria (sub-Saharan Africa). *Journal of Medical Microbiology*, 61(1), 165–167. <http://doi.org/10.1099/jmm.0.035238-0>
- Alós, J. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos : una crisis global &, 33(10), 692–699.
- Benameur, Q., Tali-maamar, H., Assaous, F., Guettou, B., Benklaouz, M. B., & Rahal, K. (2018). Characterization of quinolone-resistant Enterobacteriaceae strains isolated from poultry in Western Algeria : First report of qnrS in an *Enterobacter cloacae*, 11, 469–473. <http://doi.org/10.14202/vetworld.2018.469-473>
- Bernal R., M., & Guzmán, M. (1984). El Antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-bauer. *Biomédica*, 4(3–4), 112. <http://doi.org/10.7705/biomedica.v4i3-4.1891>
- Blanco, V. M., Rojas, L. J., De La Cadena, E., Maya, J. J., Camargo, R. D., Correa, A., ... Villegas, M. V. (2013). First report of a

- nonmetallo-carbapenemase class A carbapenemase in an *Enterobacter cloacae* isolate from Colombia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3457. <http://doi.org/10.1128/AAC.02425-12>
- Bourouis, A., Ben Moussa, M., & Belhadj, O. (2015). Multidrug-resistant phenotype and isolation of a Novel SHV- beta-Lactamase variant in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12929-015-0131-5>
- Brulé, N., Corvec, S., Villers, D., Guitton, C., & Bretonnière, C. (2013). Life-threatening bacteremia and pyonephrosis caused by *Enterococcus hirae*. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 43(9), 401–402. <http://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.07.002>
- Büyükcım, A., Tuncer, Ö., Gür, D., Sancak, B., Ceyhan, M., Cengiz, A. B., & Kara, A. (2017). Clinical and microbiological characteristics of *Pantoea agglomerans* infection in children. *Journal of Infection and Public Health*. <http://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.07.020>
- Cai, Y., Lim, T. P., Teo, J., Sasikala, S., Lee, W., Hong, Y., ... Kwa, A. L. (2016). In vitro activity of polymyxin B in combination with various antibiotics against extensively drug-resistant *Enterobacter cloacae* with decreased susceptibility to polymyxin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5238–5246. <http://doi.org/10.1128/AAC.00270-16>
- Chan, T. S., Wu, M. S., Suk, F. M., Chen, C. N., Chen, Y. F., Hou, Y. H., & Lien, G. S. (2012). *Enterococcus hirae*-related acute pyelonephritis and cholangitis with bacteremia: An unusual infection in humans. *Kaohsiung*

Journal of Medical Sciences, 28(2), 111–114.

<http://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.06.027>

Chotinantakul, K., Chansiw, N., & Okada, S. (2018). Antimicrobial resistance of *Enterococcus* spp. isolated from Thai fermented pork in Chiang Rai Province, Thailand. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12(2010), 143–148. <http://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.09.021>

Correâ Fehlbeg, L. C., Da Silva Nogueira, K., Da Silva, R. C., Nicoletti, A. G., Palmeiro, J. K., Gales, A. C., & Dalla-Costab, L. M. (2014). Detection of PER-2-producing enterobacter cloacae in a brazilian liver transplantation unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(3), 1831–1832. <http://doi.org/10.1128/AAC.01260-13>

Dandachi, I., Sokhn, E. S., Dahdouh, E. A., Azar, E., El-Bazzal, B., Rolain, J. M., & Daoud, Z. (2018). Prevalence and characterization of multi-drug-resistant gram-negative bacilli isolated from lebanese poultry: A nationwide study. *Frontiers in Microbiology*, 9(MAR), 1–11. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00550>

Davin-Regli, A., & Pagès, J. M. (2015). *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; Versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Frontiers in Microbiology*, 6(MAY), 1–10. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00392>

Dutkiewicz, J., Mackiewicz, B., Lemieszek, M. K., Golec, M., & Milanowski, J. (2016). *Pantoea agglomerans*: A mysterious bacterium of evil and good. Part IV. Beneficial effects. *Annals of Agricultural and Environmental*

Medicine, 23(2), 206–222. <http://doi.org/10.5604/12321966.1203879>

Errecalde, J. (2004). *Uso De Antimicrobianos En Animales De Consumo*. 2004.

Retrieved from

<http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s00.htm#Contents>

factor-de-impacto-de-revistas-cientificas @ www.uchile.cl. (n.d.). Retrieved from

[http://www.uchile.cl/portal/informacion-y-bibliotecas/ayudas-y-](http://www.uchile.cl/portal/informacion-y-bibliotecas/ayudas-y-tutoriales/100176/factor-de-impacto-de-revistas-cientificas)

[tutoriales/100176/factor-de-impacto-de-revistas-cientificas](http://www.uchile.cl/portal/informacion-y-bibliotecas/ayudas-y-tutoriales/100176/factor-de-impacto-de-revistas-cientificas)

Grande, C., Falcón, G., & Gándara, S. (2000). El Uso De Los Antibióticos En La

Alimentación Animal: Perspectiva Actual. *Cienc. Tecnol. Aliment*, 3(1), 39–

47. <http://doi.org/10.4090/juee.2008.v2n2.033040>

Guerrero-Olmos, K., Báez, J., Valenzuela, N., Gahona, J., del Campo, R., &

Silva, J. (2014). Molecular characterization and antibiotic resistance of *Enterococcus* species from gut microbiota of Chilean Altiplano camelids.

Infection Ecology & Epidemiology, 4(11), 1–5.

<http://doi.org/10.3402/iee.v4.24714>

Hutton, B., Catalá-López, F., & Moher, D. (2016). La extensión de la

declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Medicina Clinica*, 147(6), 262–266.

<http://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>

Janecko, N., Martz, S. L., Avery, B. P., Daignault, D., Desruisseau, A., Boyd, D.,

... Reid Smith, R. J. (2016). Carbapenem-resistant enterobacter spp. In retail seafood imported from southeast asia to Canada. *Emerging Infectious Diseases*,

22(9), 1675–1677.

<http://doi.org/10.3201/eid2209.160305>

Jiménez, E., Ladero, V., Chico, I., Maldonado-Barragán, A., López, M., Martín, V., ... Rodríguez, J. M. (2013). Antibiotic resistance, virulence determinants and production of biogenic amines among enterococci from ovine, feline, canine, porcine and human milk. *BMC Microbiology*, 13(1). <http://doi.org/10.1186/1471-2180-13-288>

Kanamori, H., Parobek, C. M., Juliano, J. J., van Duin, D., Cairns, B. A., Weber, D. J., & Rutala, W. A. (2016). A prolonged outbreak of KPC-3-producing *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* driven by multiple mechanisms of resistance transmission at a large academic burn center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(2), AAC.01516-16. <http://doi.org/10.1128/AAC.01516-16>

Khajuria, A., Praharaj, A. K., Kumar, M., & Grover, N. (2014). Emergence of NDM-1 in a clinical isolate of *Pantoea agglomerans* from India. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(4), 340–341. <http://doi.org/10.1016/j.jgar.2014.05.009>

Knapp, C. W., Rensing, C., Andrade, L. N., Siqueira, T. E. S., Martinez, R., Lucia, A., & Darini, C. (2018). 2)-and KPC-2-Producing *Enterobacter hormaechei* and *Enterobacter asburiae* Isolates Possessed a Set of Acquired Heavy Metal Tolerance Genes Including a Chromosomal sil Operon (for Acquired Silver Resistance). *Multidrug-Resistant CTX-M-(15, 9, 2)-and KPC-2-P*, 9(9). <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00539>

Lee, N.-Y., Lee, C.-C., Li, C.-W., Li, M.-C., Chen, P.-L., Chang, C.-M., & Ko, W.-

- C. (2015). Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcome in Patients Infected by Cefepime Susceptible-Dose Dependent Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7558–7563. <http://doi.org/10.1128/AAC.01477-15>
- Lopardo, H. A. (2011). VOLUMEN I Bacterias de Importancia Clínica, 11–73.
- López, E. Quito, M. D. E., & Tiras, M. (2018). Identificación de residuos de antibióticos en la leche cruda de cabra que se expende en el sur del distrito metropolitano de Quito mediante tiras reactivas.
- Mac Faddin, J. F., Rondinone, S., & Giovaniello, O. (2003). *Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica* (Panamericana). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- Retrieved from <https://books.google.com.ec/books?id=FYWSzy7EjR0C&pg=PA120&lpg=PA120&dq=enterobacter+cloacae+identificacion&source=bl&ots=ROLMQdMdOu&sig=5ByriXtEGEYrSWA25AD4TaChXNk&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi2grPx6ojbAhVyuVkkHRc4D-IQ6AEIlogEwCA#v=onepage&q=enterobacter cloa>
- Mahapatra, A., Dhal, S., Jena, P. P., Mohapatra, A., Dash, D., & Padhee, A. (2014). Neonatal septicaemia due to a rare bacterium: *Pantoea agglomerans* (case series). *Pediatric Infectious Disease*, 6(3), 102–104. <http://doi.org/10.1016/j.pid.2014.02.001>
- Malaver, G. (2016). Identificación de coliformes presentes mediante el test de índice analítico de perfil 20E (API 20E) en la leche cruda de cabras

expendida por vendedores ambulantes en el sur de ciudad de Quito.

- Manageiro, V., Ferreira, E., Pinto, M., & Caniça, M. (2014). First description of oxa-48 carbapenemase harbored by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* from a single patient in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *58*(12), 7613–7614. <http://doi.org/10.1128/AAC.02961-14>
- Maréchal, M., Amoroso, A., Morlot, C., Vernet, T., Coyette, J., & Joris, B. (2016). *Enterococcus hirae* LcpA (Psr), a new peptidoglycan-binding protein localized at the division site. *BMC Microbiology*, *16*(1), 1–13. <http://doi.org/10.1186/s12866-016-0844-y>
- Meunier, D., Findlay, J., Doumith, M., Godoy, D., Perry, C., Pike, R., ... Hopkins, K. L. (2017). FRI-2 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1–5. <http://doi.org/10.1093/jac/dkx173>
- Micallef, S. A., Rosenberg Goldstein, R. E., George, A., Ewing, L., Tall, B. D., Boyer, M. S., ... Sapkota, A. R. (2013). Diversity, distribution and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp. recovered from tomatoes, leaves, water and soil on U.S. Mid-Atlantic farms. *Food Microbiology*, *36*(2), 465–474. <http://doi.org/10.1016/j.fm.2013.04.016>
- Mishra, M., Kumar, S., Majhi, R. K., Goswami, L., & Goswami, C. (2018). Antibacterial Efficacy of Polysaccharide Capped Silver Nanoparticles Is Not Compromised by AcrAB-TolC Efflux Pump Bacterial Strains and Media, *9*(May), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00823>
- Multidrug-resistant, F. (2017). crossm Inhibition of Fosfomycin Resistance

Protein FosA by Phosphonoformate Gram-Negative Pathogens, *61*(12), 1–8.

Murphree, C. A., Li, Q., Heist, E. P., & Moe, L. A. (2014). A Multiple Antibiotic-Resistant *Enterobacter cloacae* Strain Isolated from a Bioethanol Fermentation Facility. *Microbes and Environments*, *29*(3), 322–325. <http://doi.org/10.1264/jsme2.ME13162>

Napier, B. A., Band, V., Burd, E. M., & Weiss, D. S. (2014). Colistin heteroresistance in *Enterobacter cloacae* is associated with cross-resistance to the host antimicrobial lysozyme. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *58*(9), 5594–5597. <http://doi.org/10.1128/AAC.02432-14>

Nestor Oscar Stanchi, & Gentilini Elida. (2010). Microbiología Veterinaria - Néstor Oscar Stanchi - 9789505553211. In *Microbiología Veterinaria* (Intermedica, p. 116). Buenos Aires.

Padmasini, E., Padmaraj, R., & Ramesh, S. S. (2014). High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus* species in Chennai, India. *The Scientific World Journal*, *2014*, 1–5. <http://doi.org/10.1155/2014/329157>

Pang, F., Jia, X.-Q., Zhao, Q.-G., & Zhang, Y. (2018). Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: A seven years retrospective study in three tertiary care hospitals. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *17*(1), 1–8. <http://doi.org/10.1186/s12941-018-0267-8>

- Peng, Z., Li, M., Wang, W., Liu, H., Fanning, S., Hu, Y., ... Li, F. (2017). Genomic insights into the pathogenicity and environmental adaptability of *Enterococcus hirae* R17 isolated from pork offered for retail sale. *MicrobiologyOpen*, 6(6), 1–15. <http://doi.org/10.1002/mbo3.514>
- Pérez, M. D., Martínez, C. R., & Zhurbenko, R. (2010). Aspectos fundamentales sobre el género *enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 48(2), 147–161.
- Popovic, N., Dinic, M., Tolinacki, M., Mihajlovic, S., Terzic-Vidojevic, A., Bojic, S., ... Veljovic, K. (2018). New insight into biofilm formation ability, the presence of virulence genes and probiotic potential of *Enterococcus* sp. dairy isolates. *Frontiers in Microbiology*, 9(JAN), 1–10. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00078>
- Puerta-García, E. A., & Mateos-Rodríguez, F. (2010). 04 ACT51 (3426-3431).indd. *Medicine*, 10(51), 3426–31. [http://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70056-1](http://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70056-1)
- Quizhpe Peralta, A., Encalada Torres, L., & Sacoto Molina, A. (2014). Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana. *Afeme*, 168. Retrieved from <http://www.reactgroup.org/uploads/react/resources/854/Usos-Apropiados-de-Antibioticos-y-Resistencia-Bacteriana.pdf>
- Rodríguez, G. (2001). Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. *Temas De Bacteriología Y Virología Médica*, 273–290. Retrieved from <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/StreptococcusyEnterococcus.pdf>
- Romeu, B., Salazar, P., Navarro, A., Lugo, D., Hernández, U., Rojas, N., &

- Eslava, C. (2010). Utilidad del sistema VITEK en la identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias aisladas de ecosistemas dulceacuícolas.
- Sadowy, E., & Luczkiewicz, A. (2014). Drug-resistant and hospital-associated *Enterococcus faecium* from wastewater, riverine estuary and anthropogenically impacted marine catchment basin. *BMC Microbiology*, *14*(1). <http://doi.org/10.1186/1471-2180-14-66>
- Sánchez, M. del P., Gutiérrez, N. P., Padilla, M. Y., & Suárez, L. L. (2015). Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, Colombia. *Rev Univ. Salud*, *17*(1), 18–31. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v17n1/v17n1a03.pdf>
- Shi, Z., Zhao, H., Li, G., & Jia, W. (2017). Molecular characteristics of carbapenem-resistant enterobacter cloacae in ningxia province, China. *Frontiers in Microbiology*, *8*(JAN), 1–6. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00094>
- Sidjabat, H. E., Townell, N., Nimmo, G. R., George, N. M., Robson, J., Vohra, R., ... Paterson, D. L. (2015). Dominance of IMP-4-producing *Enterobacter cloacae* among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*(7), 4059–4066. <http://doi.org/10.1128/AAC.04378-14>
- Trotel-Aziz, P., Couderchet, M., Biagianti, S., & Aziz, A. (2008). Characterization of new bacterial biocontrol agents *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Pantoea* and *Pseudomonas* spp. mediating grapevine resistance against

- Botrytis cinerea. *Environmental and Experimental Botany*, 64(1), 21–32.
<http://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2007.12.009>
- Venincasa, V. D., Kuriyan, A. E., Flynn, H. W., Sridhar, J., & Miller, D. (2015). Endophthalmitis caused by *Pantoea agglomerans*: Clinical features, antibiotic sensitivities, and outcomes. *Clinical Ophthalmology*, 9, 1203–1207. <http://doi.org/10.2147/OPHTH.S80748>
- Vignoli, R., & Seija, V. (2000). Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Book*, 649–662.
- Wang, S., Xiao, S. Z., Gu, F. F., Tang, J., Guo, X. K., Ni, Y. X., ... Han, L. Z. (2017). Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of clinical *Enterobacter cloacae* bloodstream isolates in Shanghai, China. *PLoS ONE*, 12(12), 1–12. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0189713>
- Wilson BM, El Chakhtoura NG, Patel S, Saade E, Donskey CJ, Bonomo RA, P. F. (2017). *Enterobacter cloacae*. *Emerging Infectious Diseases*, 23(5), 878–880. <http://doi.org/01A1104895>
- Xu, Z., Xie, J., Yang, L., Chen, D., Peters, B. M., & Shirliff, M. E. (2017). Complete Sequence of pCY-CTX, a Plasmid Carrying a Phage-Like Region and an ISEcp1-Mediated Tn2 Element from *Enterobacter cloacae*. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 00(00), mdr.2017.0146. <http://doi.org/10.1089/mdr.2017.0146>
- Yang, L., Wu, A. W., Su, D. H., Lin, Y. P., Chen, D. Q., & Qiu, Y. R. (2014). Resistome analysis of *Enterobacter cloacae* CY01, an extensively drug-resistant strain producing VIM-1 Metallo- β -lactamase from China.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(10), 6328–6330.

<http://doi.org/10.1128/AAC.03060-14>

