



# UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

## UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

### CARRERA DE BIOFARMACIA

EFECTO ANTIBACTERIANO DE SALES BILIARES SOBRE

*ESCHERICHIA COLI*

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE QUÍMICO/A FARMACEUTA

**AUTOR:** BRAVO ROBLES TOMÁS VICENTE

CALLE MENDOZA MARIA CARMEN

**DIRECTOR:** Dra. MARITZA MARTÍNEZ LEÓN. Mgt

CUENCA – ECUADOR

2020

*Yo me gradué en los  
50 años de La Cato!*



## CENTRO DE IDIOMAS

### RESUMEN

*Escherichia coli*, es el patógeno que en la actualidad es más resistente a los antibióticos y el más estudiado, por eso se están llevando a cabo muchos estudios para poder encontrar componentes con un nuevo espectro antimicrobiano tales como las sales biliares. Actualmente las sales biliares son bacteriostáticas, gracias a esta propiedad reducen el crecimiento bacteriano y a su vez limitan la translocación de endotoxinas bacterianas, esto es debido al efecto detergente que tienen las mismas.

Debido a la poca información recolectada en artículos científicos realizados en nuestro país sobre la temática, es necesario invitar a muchas personas (futuros colegas) a investigar a profundidad este estudio.

Con los datos resultantes de esta investigación se prevé aportar conocimiento útil sobre nuevos medicamentos y tratamientos contra este tipo de patógeno, a partir de compuestos naturales, que puedan mejorar el comportamiento de la resistencia bacteriana en el individuo y el pronóstico frente patologías que produce *Escherichia coli*.

**OBJETIVO:** Realizar una revisión bibliográfica de las investigaciones llevadas a cabo sobre el comportamiento del efecto antibacteriano de las sales biliares, sobre *Escherichia coli*.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** La metodología de investigación se basó en la revisión de artículos en revistas indexadas de las plataformas Scopus y Web of Science de las bibliotecas virtuales de la UCACUE, como son: Scielo, Elsevier, Springer y Google Academic. Cabe mencionar que se incluyó 36 artículos en español como en inglés que hayan sido publicados durante el período 2008-2020.

**PALABRAS CLAVES:** BACTERIOSTÁTICAS, *ESCHERICHIA COLI*, MICROBIOLOGÍA, PERFIL DE RESISTENCIA, RESISTENCIA BACTERIANA, SALES BILIARES, TEMÁTICA.

## CENTRO DE IDIOMAS

### ABSTRACT

*Escherichia coli* is the pathogen that is currently the most resistant to antibiotics and the most studied, so many studies are being carried out to find components with a new antimicrobial spectrum such as bile salts. At present, bile salts are bacteriostatic, thanks to this property they reduce bacterial growth and in turn limit the translocation of bacterial endotoxins, this is due to their detergent effect.

Due to the little information collected in scientific articles on the subject in our country, it is necessary to invite many people (future colleagues) to investigate this study in depth.

With the data resulting from this research, it is expected to provide useful knowledge on new drugs and treatments against this type of pathogen, from natural compounds, which can improve the behavior of bacterial resistance in the individual and the prognosis against pathologies produced by *Escherichia coli*.

**OBJECTIVE:** To conduct a bibliographic review of the investigations carried out on the behavior of the antibacterial effect of bile salts on *Escherichia coli*.

**MATERIALS AND METHODS:** The research methodology was based on the review of articles in indexed journals of the Scopus and Web of Science platforms of the virtual libraries of UCACUE, such as Scielo, Elsevier, Springer, and Google Academic. It is worth mentioning that 36 articles in Spanish and English published during the period 2008-2020 were included.

**KEYWORDS:** BACTERIOSTATIC, ESCHERICHIA COLI, MICROBIOLOGY, RESISTANCE PROFILE, BACTERIAL RESISTANCE, BILE SALTS, THEMATIC.

## CENTRO DE IDIOMAS

Cuenca, 09 de febrero 2021

**EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO**



00EY S0E0C 0A0W0P0A  
U00SS0E0E  
0[ 0' ( ^) 0 A0^: 0A000[ Á  
áá ááá( ^) 0Á[ :Á  
^ ( ^' ^) 0ááá 0á áááá) Á  
00' áá[ :Á[ :Á0X00EJ  
T 00á 00' ^) 000  
00G000E00E00H0 00i 000

**Dr. Wladimir Quinche Orellana Msc.  
SECRETARIO CENTRO DE IDIOMAS**

## ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

BGN: Bacilos gram negativos

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

CATs: Cloranfenicol acetil transferasa

CIM: Concentración Mínima Inhibitoria

CoA: Coenzima A

*E. coli: Escherichia coli*

ECAD: *Escherichia coli adherente difusa*

ECEI: *Escherichia coli enteroinvasiva*

ECEP: *Escherichia coli enteropatógena*

ECET: *Escherichia coli enteroinvasiva*

EHEC: *Escherichia coli enterohemorrágica*

INSPI: Instituto Nacional de Investigación de Salud Pública

Mg: Magnesio

MSP: Ministerio de Salud Pública

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBPs: Proteína de unión a penicilinas

PMQR: Resistencia a quinolonas mediadas por plásmidos

QRDRS: Resistencia existentes a quinolonas

RAM: Reacción adversa a medicamentos

Sp: Sin especie

---

## ÍNDICE

RESUMEN	2
ABREVIATURAS	3
ÍNDICE	4
DEDICATORIA.	8
AGRADECIMIENTOS:	9
INTRODUCCIÓN	1
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.	3
I.2.- JUSTIFICACIÓN	3
Significado o importancia de la solución del problema	4
Aporte	4
Beneficios	5
Beneficiarios directos e Indirectos	5
I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:	5
I.2.2.- HIPÓTESIS:	5
I.3.- OBJETIVOS	6
I.3.1.-Objetivo General:	6
I.3.2.-Objetivos Específicos:	6
II.6.- Aspectos éticos	9
CAPÍTULO III	10
III. <i>Escherichia coli</i>	11
III.1 <i>E. coli</i>	11
III.2 GENERALIDADES	11

---

III.3 TAXONOMÍA	11
Tabla 1. Taxonomía de <i>Escherichia coli</i> .	12
III.3.1 <i>E. coli enterotoxigénica</i> (ECET)	12
III.3.2 <i>E. coli enterohemorrágica</i> (EHEC)	12
III.3.3 <i>E. coli enteroinvasiva</i> (ECEI)	13
III.3.4 <i>E. coli enteropatógena</i> (ECEP)	13
III.3.5 <i>Escherichia coli adherente difusa</i> (ECAD)	13
III.4 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS ESCHERICHIA COLI	14
III.5 PATOGENESIS Y SÍNDROMES CLÍNICOS MÁS FRECUENTES	14
III.6 EPIDEMIOLOGÍA	15
III. 7 SALES BILIARES	16
III.7.1 COMPOSICIÓN DE SALES BILIARES	19
III.7.2 TÉCNICAS PARA EL USO DE SALES BILIARES	19
III.7.3 ESTRUCTURA QUÍMICA	19
CAPÍTULO IV	21
IV. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS	22
IV.2 Impacto mundial de la resistencia antimicrobiana.	23
IV.3 TIPOS DE RESISTENCIA	24
IV.3.1 RESISTENCIA CROMOSÓMICA	24
IV.3.2 RESISTENCIA EXTRACROMOSÓMICA	24
IV.3.2.1 Transformación	25
IV.3.2.2 Conjugación	25
IV.3.2.3 Transducción	25

---

IV.5 RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS Y A QUINOLONAS	
IV.5.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS	28
IV.5.2 MECANISMO DE RESISTENCIA DE LOS ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS	28
IV.5.2.1 PRODUCCIÓN BETALACTAMASAS	29
IV.5.2.2. CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA DEBIDO A LA PÉRDIDA O REDUCCIÓN DE PORINAS EN LA MEMBRANA EXTERNA	29
IV.6. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	29
IV.7 CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS	31
IV.7.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS QUINOLONAS	33
IV.7.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS QUINOLONAS	34
IV.7.2.1 RESISTENCIA DE TIPO CROMOSÓMICO	34
IV.7.2.2 RESISTENCIA A DIFERENTES MECANISMOS MEDICAMENTOS.	34
IV.7.2.3 RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS MEDIADA POR PLÁSMIDOS	35
V.1.- CONCLUSIONES	38
V.2.- RECOMENDACIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	46

Tabla 1. Taxonomía de *Escherichia coli*.

Tabla 2: Principales enfermedades causadas por este patógeno en Ecuador y en la gran parte de Latinoamérica

---

Figura 1: Estructura química de las sales biliares. Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada. Castro y Martínez (2013) (18).

Figura 2: Secuencia de la resistencia antimicrobiana

Figura 3: Estructura de betalactámicos, en detalle de su formación química.

Figura 4: Estructuras básicas de las Quinolonas

Figura 5.- Interrupción de las Topoisomerasas por Quinolonas.

ANEXOS REQUERIDOS

52

---

## DEDICATORIA.

Dedicado al creador del mundo, al que salvó mi corazón, al Espíritu Santo que me permitió la inspiración y a la mayor fuente de amor, fortaleza, paciencia y carácter; mis padres, a los cuales esta tesis, va dedicada con mucho cariño y respeto. -María Carmen Calle Mendoza.

Dedico esta tesis a mi papito Dios, a mis padres, a mis hermanos y a mi sobrino, que día a día me guiaron y me apoyaron para ser esa persona que tanto anhelaba desde niño, también esta tesis va dedicada a la Universidad Católica de Cuenca, que, gracias a su personal docente, hoy me estoy convirtiendo en el profesional que tanto soñaba. Sin más preámbulos esta tesis va dedicada con mucho afecto de amor y cariño. -Tomás Vicente Bravo Robles

---

## **AGRADECIMIENTOS:**

Pues la gratitud es uno de los sentimientos que, en vida, jamás deben faltar, nos obliga a reconocer que todo, trabajo o acto es el cúmulo de esfuerzos, nos da a entender que no estamos solos en esta vida y que nos necesitamos los unos a los otros, en estas líneas de agradecimiento, queremos dejar constancia y reconocimiento de aprecio y cariño a aquellas personas que nos estuvieron apoyando hasta llegar a la finalización de esta tesis.

En primer lugar, expresamos nuestro gran agradecimiento a nuestra querida y apreciada directora de tesis la Dra. Maritza Martínez, por sus consejos, conocimientos, paciencia, predisposición y además por la amistad que nos brindó en todo este proceso. Pues existen deudas que son impagables y por eso solo podemos manifestar cariño y respeto por siempre.

Con el mismo aprecio y cariño, agradecemos a todos nuestros profesores los cuales estuvieron siempre pendientes en impartir sus conocimientos. Pues gracias a ellos, nuestra carrera y cada una de sus materias se volvieron un mundo fascinante.

A nuestros padres, hermanos y todos nuestros amigos por todo el apoyo, el amor y paciencia que nos dieron durante todo este tiempo, mil gracias por el aguante.

---

## INTRODUCCIÓN

La presente tesis de revisión bibliográfica descriptiva tiene como fin, plasmar conocimientos que se han ido adquiriendo en años estudiados. Dichos conocimientos impartidos en las materias de Microbiología y Bacteriología han inspirado el investigar de forma más detallada sobre el perfil de resistencia bacteriana y una posible solución de tratamiento antimicrobiano sobre *Escherichia coli*. Es por ello que la investigación y trabajo de titulación para la obtención del título de Químico/Química Farmaceuta está basado en la lectura de investigaciones publicadas en revistas científicas de alto renombre, se ha decidido que la investigación se llevará a cabo mediante revisión bibliográfica debido a la situación mundial actual y por la preocupación de cómo las bacterias, día a día se vuelven resistentes.

Por tal motivo la Organización Mundial de la Salud “OMS”, menciona que la distribución, prescripción y la administración de muchos medicamentos producen el aumento acelerado de la resistencia bacteriana, incrementando los niveles de mortalidad. *Escherichia coli*, es el patógeno causante de las tres cuartas partes de las bacteriemias por gram negativas de la comunidad (1).

En la búsqueda de alternativas eficaces, para el control de las infecciones bacterianas, producidas por este patógeno, se ha recurrido a nuevas soluciones, entre ellas, el uso de sales biliares. Por tal motivo hemos centrado nuestra investigación en el interés de reemplazar los antibióticos por compuestos más sencillos y de origen propiamente natural, las sales biliares al ser consideradas barreras antimicrobianas y bacteriostáticas favorecen al tratamiento de este tipo de patógeno. A partir de datos resultantes de esta investigación se prevé aportar conocimiento útil sobre nuevos medicamentos y tratamientos contra este tipo de patógeno, a partir de compuestos naturales, que puedan mejorar el comportamiento de la resistencia bacteriana en el individuo y el pronóstico del paciente ante múltiples patologías que produce *Escherichia coli*.

**CAPÍTULO I**  
**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.**

La resistencia bacteriana es un fenómeno que va creciendo día a día y que se caracteriza por una refractariedad total o parcial de los microorganismos debido al proceso del antibiótico, que se genera por el uso irracional e indiscriminado de dicha medicina, ahora bien, por infecciones causadas por bacterias multirresistentes se puede presentar una amplia mortalidad y morbilidad.

La “OMS”, considera que la mayoría de los medicamentos son dispensados, prescritos o vendidos incorrectamente y la mayoría son administrados de manera innecesaria, por lo que se ha reportado que el 50% de los pacientes tienen una falta de apego. También alrededor del 50% de antibióticos son administrados de manera innecesaria y producen el aumento acelerado de la resistencia bacteriana, incrementando los niveles de mortalidad (1).

La resistencia transmitida a través de plásmidos móviles de *Escherichia coli*, permitió la codificación de genes de resistencia a múltiples antibióticos, volviéndose un microorganismo patógeno. *Escherichia coli* es el patógeno causante de las tres cuartas partes de las bacteriemias por gramnegativos de la comunidad (2).

Frente a la velocidad con que *Escherichia coli* logra desarrollar resistencia a fármacos tradicionales, en el campo de la farmacología, la producción de nuevas moléculas es lenta y ha disminuido notoriamente en los últimos años, por lo que no existen tratamientos eficaces. Ante la necesidad de encontrar alternativas eficaces, para el control de las infecciones bacterianas, producidas por este patógeno, se ha recurrido a nuevas soluciones, entre ellas, el uso de sales biliares.

Las sales biliares funcionan como principales barreras antibacterianas que son bacteriostáticas y favorecen la esterilidad de la vía biliar, de tal forma reducen el crecimiento bacteriano, a la vez que limitan la translocación de endotoxinas bacterianas gracias al efecto detergente que tienen sobre las mismas (3).

### **I.2.- JUSTIFICACIÓN**

Considerando que en la actualidad existe escasa información sobre el “Efecto antibacteriano de sales biliares sobre *Escherichia coli*”, es así que se desarrolló esta revisión bibliográfica, logrando de manera muy eficaz el aumento de conocimientos en el campo de la Bioquímica Clínica, de tal manera motivando para que futuras

investigaciones deseen emplear esta metodología del conocimiento de los efectos antibacterianos sobre las sales biliares, cabe mencionar que en los últimos años los principales mecanismos que se encuentran implicados en la resistencia bacteriana son de origen cromosómico, aumentando la resistencia a varios medicamentos, ya sea en seres humanos como en animales.

Mediante estadísticas realizadas por la “OMS”, la resistencia antibacteriana es un problema grave para la salud pública, requiere soluciones alternativas, por lo que es necesario encontrar sustancias nuevas, que cuenten con alto potencial antibacteriano y que logren sustituir o potenciar el efecto de los antibióticos usados en la actualidad. Muchas personas en los últimos años reemplazan los antibióticos por compuestos de origen natural produciéndose así resistencia bacteriana, cabe mencionar que las sales biliares al ser consideradas barreras antimicrobianas y bacteriostáticas favorecen al tratamiento de este tipo de patógeno.

Con los datos resultantes de esta investigación se prevé aportar conocimiento útil sobre nuevos medicamentos y tratamientos contra este tipo de patógeno, a partir de compuestos naturales, que puedan mejorar el comportamiento de la resistencia bacteriana en el individuo y el pronóstico del paciente ante múltiples patologías que produce *Escherichia coli*.

### **Significado o importancia de la solución del problema**

Es de gran importancia realizar una investigación para conocer el “Efecto antibacteriano de sales biliares sobre *E. coli*”, ya que existe poca información sobre esta temática, también aportamos este estudio, el descubrimiento de varias actividades antimicrobianas. Es por esto que dicho estudio de revisión bibliográfica descriptivo tiene como principal importancia revisar en diferentes bases digitales el efecto de sales biliares sobre *E. coli*.

### **Aporte**

Investigación bibliográfica, de tipo descriptivo que se llevará a cabo en las bibliotecas virtuales que la Universidad Católica de Cuenca, ofrece gran parte de conocimiento hacia el descubrimiento de actividades antimicrobianas presentes en

las sales biliares sobre *Escherichia coli*, y de tal manera abrir conocimiento para futuras investigaciones.

### **Beneficios**

El desarrollo de nuevos tratamientos antibióticos en la actualidad es relevante para combatir las nuevas bacterias resistentes, caracterizada como una problemática de salud pública. En sí este estudio tiene como finalidad ampliar el conocimiento que producen las sales biliares a partir de hallazgos encontrados sobre *Escherichia coli*.

### **Beneficiarios directos e Indirectos**

Este estudio tiene como beneficiarios indirectos a los profesionales que se desenvuelven en esta área de investigación, así como, a los estudiantes que se interesen en ampliar sus conocimientos sobre el “Efecto antibacteriano de sales biliares sobre *Escherichia coli*”, con respecto a los beneficiarios directos se destacan a los autores de esta investigación de tipo bibliográfico descriptivo, cuyo resultado final nos permitirá a obtener el crédito académico que se requiere para la obtención del título de Químico/a Farmaceuta.

#### **I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:**

- ¿Qué son los Antimicrobianos?
- ¿Composición de las Sales Biliares?
- ¿Resistencias antibacterianas a medicamentos?
- ¿Taxonomía de la *Escherichia coli*?

#### **I.2.2.- HIPÓTESIS:**

El presente estudio no precisó hipótesis por ser de diseño descriptivo.

### **I.3.- OBJETIVOS**

#### **I.3.1.-Objetivo General:**

Realizar una revisión bibliográfica de las investigaciones llevadas a cabo sobre el comportamiento del efecto antibacteriano de las sales biliares, y el perfil de resistencia de *Escherichia coli*.

#### **I.3.2.-Objetivos Específicos:**

- Categorizar los mecanismos de actividad antibacteriana de las sales biliares sobre *Escherichia coli*.
- Denotar los mecanismos que se emplean en *Escherichia coli* para poder generar resistencia.
- Enunciar las investigaciones científicas que se están realizando en el proceso de la elaboración de nuevos antibacterianos.

**CAPÍTULO II**  
**METODOLOGÍA**

## **II.1.- Diseño de investigación.**

### **Tipo de investigación.**

La presente investigación de tipo bibliográfico descriptivo, basada en publicaciones de artículos de investigación relacionada al “Efecto antibacteriano de sales biliares sobre *Escherichia coli*”

### **Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra:**

La recolección de la información se realizó en las bases de datos que tienen revistas indexadas como Scopus, ScieLO, Google Académico, Web of Science, Springer, biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca. La investigación se desarrolló a partir de artículos en español como en inglés que hayan sido publicados durante el período 2008-2020.

De tal forma en este estudio se incluyó en total 39 artículos científicos tanto en español como en inglés que hayan sido publicados durante el período 2008-2020.

### **Criterios de inclusión:**

- Artículos publicados durante el período 2008-2020.
- Artículos originales y metaanálisis en español e inglés.
- Artículos originales nacionales e internacionales.

### **Criterios de exclusión:**

- Artículos publicados fuera del período de estudio.

### **Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:**

Para la búsqueda se utilizarán palabras claves como: Resistencia antibacteriana, *E. coli*, *Escherichia Coli*, Prevalencia / Prevalence, Antibióticos / Antibiotics, mecanismos de acción, sales Biliares. Para una búsqueda más específica se utilizarán operadores booleanos que son palabras que permiten conectar de forma lógica la variable principal en este caso “BACTERIA” con otras palabras claves de la revisión utilizando “RAM”, *Escherichia Coli*, *E. coli*, “OMS”, Efecto bacteriano. En el caso de la resistencia antibacteriana se utilizará para una mayor especificidad a la búsqueda, “RAM” para unir variables que tiene el mismo significado y

*E.coli/Escherichia Coli*, para evitar confusiones en el buscador de la base de datos. Se utilizarán los buscadores propios de las bases de datos antes mencionadas. Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para almacenar la información e introducir la bibliografía en normas Vancouver como corresponde.

## **II.6.- Aspectos éticos**

Para la realización de esta presente investigación de tipo bibliográfica descriptiva, se realizó a través de la revisión de fuentes bibliográficas fehacientes como artículos, libros y revistas científicas, para dar veracidad a esta investigación y evitar el plagio.

**CAPÍTULO III**  
**MARCO TEÓRICO**

### **III. *Escherichia coli***

#### **III.1 *E. coli***

Bacteria localizada en el intestino de los seres humanos y se presenta en los animales endotermos a los mamíferos (animales de sangre caliente). Varias cepas de esta bacteria son inofensivas y no causan daño, sin embargo, hay una cepa de *E. coli* que es productora de toxina llamada “Shiga” causante de enfermedades graves a través de los alimentos. *E. coli* productora de la toxina Shiga crece a temperatura que varían entre 7°C y 50°C, algunos tipos de esta bacteria proliferan en alimentos ácidos hasta un pH de 4,4 y en alimentos con una actividad de agua mínima de 0,95, la *E. coli* que produce esta toxina se destruye al cocinar bien los alimentos. La transmisión se da principalmente por consumir alimentos contaminados, como carne cruda o poco cocida, leche cruda, y también frutas o verduras que estén contaminadas o mal cocinadas (4).

#### **III.2 GENERALIDADES**

*Escherichia coli* fue descubierta en los años 1885 por el pediatra Theodore Escherich, en la actualidad *Escherichia coli* se ha estudiado de una manera muy cotidiana, conociéndolo como un bacilo gram negativo, móvil, facultativo, oxidasa negativa, reductor de nitritos, eficaz fermentador de glucosa con producción de ácido y gas. Posee gran capacidad de adaptarse a cualquier tipo de ambiente y de moverse en diferentes regiones que sean favorables para el metabolismo de esta bacteria (5).

#### **III.3 TAXONOMÍA**

*Escherichia coli*, es el organismo más estudiado por todo el ser humano, se trata de una bacteria que se encuentra en el intestino de animales y en humanos, en la tabla 1, se describe a detalle específicamente la clasificación microbiológica de esta especie bacteriana (6).

**Tabla 1. Taxonomía de *Escherichia coli*.**

<b>DOMINIO</b>	Bacteria
<b>REINO</b>	Bacteria
<b>FILO</b>	Proteobacteria
<b>CLASE</b>	Gammaproteobacteria
<b>ORDEN</b>	Enterobacteriales
<b>FAMILIA</b>	Enterobacteriaceae
<b>GÉNERO</b>	Escherichia
<b>ESPECIE</b>	<i>E. coli enterotoxigénica, E. coli enterohemorrágica, E. coli enteroinvasiva, E. coli enteropatógena.</i> (7)

**Fuente:** Fundamentales propiedades de la flora patógena de la *Escherichia coli*. Rodríguez G. (7).

**Elaborado por:** Tomás Bravo-Ma.Carmen Calle

### **III.3.1 *E. coli* enterotoxigénica (ECET)**

Es una de las cepas que se encuentra con más frecuencia en diarreas agudas, cada año se presentan un sin números de casos diagnosticadas por “ECET”, en niños menores de cuatro años de bajos recursos. También conocida en muchos países como la diarrea del viajero, su distribución es muy extensa en países en camino de desarrollo la diarrea es de intensidad leve, este tipo de *E. coli* en raras ocasiones se presenta moco o sangre, en varios casos son acompañados con cefalea y vómito (7).

### **III.3.2 *E. coli* enterohemorrágica (EHEC)**

Es caracterizado por malestar gastrointestinal, evacuación fecal abundante con presencia de sangre y fiebre (colitis hemorrágica), es causado debido a la ingesta de alimentos crudos, por el deterioro renal agudo y anemia hemolítica producida por evacuación fecal abundante con sangre, el ciclo de incubación es entre 1 a 8 días, iniciando con diarrea sin sangre y dolor abdominal, dentro de los de 2 primeros días

la evacuación fecal se torna tipo sanguinolenta y el dolor abdominal más intenso, en el periodo de 4 a 10 días producen heces demasiado sanguinolentas (7).

### **III.3.3 *E. coli* enteroinvasiva (ECEI)**

Por lo general este tipo de *E. coli*, se caracteriza por brotes de diarrea acuosa, acompañada de leve dolor abdominal, moco y sangre, en ciertos casos sólo se presenta diarrea, lo cual la hace indiferenciable de la producida por “ECET” y tiene poca gravedad causada por *Shigella*. La transmisión puede darse de persona a persona, ya sea también por la ingesta de alimentos y agua que se encuentra contaminada, es así que se le conoce como un patógeno importante en niños sobre los 6 meses de edad. En lo que respecta al proceso de infección, “ECEI” evade la respuesta inmune debido a que ingresa con facilidad hacia las células epiteliales localizadas en el colon a partir de adhesinas, las cuales se encuentran en movimiento lateral para así poder entrar a más células (4).

### **III.3.4 *E. coli* enteropatógena (ECEP)**

Los primeros brotes de *E. coli* enteropatógena, fueron descubiertas cerca de la década de los cuarenta en brotes de diarreas en niños de guarderías en Inglaterra, las características principales de esta cepa es la producción de diarrea acuosa que puede ocurrir en diferentes ciclos de intensidad, seguidos de fiebre y náuseas, el tiempo de incubación oscila entre 4 a 24 hrs, después que una persona haya ingerido alimentos crudos. Una vez que la bacteria alcanza la mucosa intestinal del huésped, comienza a producir mecanismos de patogenicidad, los niños menores de dos años son los más propensos a esta infección, de manera muy alarmante las cifras de letalidad en países subdesarrollados son elevadas alcanzando el 50% (4).

### **III.3.5 *Escherichia coli* adherente difusa (ECAD)**

Caracterizada por procesos diarreicos de tipos agudos y persistentes en la niñez y adultez. Los adultos, al igual que los niños, pueden ser portadores asintomáticos. Se sabe muy poco de los mecanismos de patogenicidad de “ECAD” a pesar de su amplio estudio. Las principales características observadas en la patogénesis de “ECAD”, son producción de enterotoxinas y citotoxinas, formación de adhesinas para unión a la mucosa intestinal, y finalmente la inflamación de la mucosa (4).

### III.4 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS ESCHERICHIA COLI

Caracterizada por ser fermentadores de lactosa y glucosa, esporulante con producción de indol y gas, desde triptófano. Cada una de las bacterias gram negativas en su cubierta consta de tres recursos, una membrana citoplasmática, y una membrana externa, entre las dos también se encuentra un lugar integrado por peptidoglicano, es también considerada una bacteria mesófila (8).

### III.5 PATOGENESIS Y SÍNDROMES CLÍNICOS MÁS FRECUENTES

*E. coli* es el patógeno que tiene cuatro factores de virulencia, conocida también como el agente responsable de gastroenteritis infantil, especialmente en varios países en desarrollo, cerca de 1.000 niños fallecen cada año debido a la deshidratación y otros tipos de complicaciones. En Estados Unidos el tipo genómico de la *Escherichia coli* O157:H7, es la causante de más de 10.000 casos de diarrea sanguinolenta debido a las altas tasas de insuficiencia renal. En Ecuador la mortalidad de casos muy frecuentes alcanza cerca de 3310 casos de *Escherichia coli* al año (8).

Los síndromes clínicos más frecuentes que presentan las bacterias gram negativas en especial la *Escherichia coli*, son diferentes tipos de diarreas que en algunos casos pueden verse en casos graves provocando infecciones en todo el intestino. Para diagnosticar el tipo de cepa causante de la diarrea se emplean diferentes técnicas de cultivos, los tratamientos para poder contrarrestar se emplean antibióticos. En la siguiente tabla se mencionan enfermedades que son causadas por *E. Coli* en gran parte de Ecuador y Latinoamérica.

**Tabla 2: Principales enfermedades causadas por este patógeno en Ecuador y en la gran parte de Latinoamérica**

<b>Enfermedades que son causadas por <i>E. coli</i> en gran parte del Ecuador y</b>
---

### Latinoamérica

**Diarreas sanguinolentas (conocida muy a menudo diarreas del viajero):** La causa de esta diarrea es producida por viajar muy a menudo a ciudades o países que se encuentran en vías de desarrollo, también se produce por la ingesta de alimentos que estén contaminados, como es el caso de la carne molida o frutas frescas.

**Anemia hemolítica microangiopática:** La causa de este tipo de anemia se debe a la pérdida de glóbulos rojos, muchas veces produce ictericia, en la actualidad en Ecuador a causa de este tipo de anemia, cada año, uno de cada cinco niños menores a los cinco años muere.

**Trombocitopenia:** Es dada por deficiencia cantidad de plaquetas.

**Fallo renal agudo:** Este tipo de enfermedad se da en personas que se encuentren en etapas muy graves ya que afectan a los riñones afectando así la capacidad de filtrar sustancias de la sangre, cuando los riñones pierden la capacidad de filtración se ve un gran aumento de niveles nocivos de desechos (9).

**Fuente:** Aspectos clínicos y patogénicos de las infecciones por *Escherichia coli* O157:H7 y otros *E. coli* verotoxigénicos. Sanchez S., 2010 (9).

**Elaborado por:** Tomás Bravo-Ma.Carmen Calle

### III.6 EPIDEMIOLOGÍA

Es una bacteria que se encuentra muy a menudo en el organismo del ser humano, se encuentra localizada en el intestino los diferentes tipos de esta bacteria no causan problemas, pero ciertos tipos producen enfermedades que causan muchos tipos de diarreas, como la diarrea del viajero que es la más común, en Ecuador y gran parte de Latinoamérica, este patógeno es causante de muchas diarreas hemorrágicas (9).

Estudios epidemiológicos realizados en varios países que van en vías de desarrollo, como es la gran parte de Latinoamérica se observó que *Escherichia coli*, es el patógeno causante de diarreas en infantes, dentro de este estudio epidemiológico

se observó que la gran parte de México se presenta de forma endémica alcanzando un 6% de la población que se encuentra infectada por *E. coli*, sin embargo países del continente Europeo y Oceánico como Alemania y Australia se han reflejado cifras casi iguales a las de México ubicando así que en dicho país el 5,9% y 7,6% se encuentra personas portadoras de *E. coli* (10).

Cabe mencionar que en Ecuador hasta la actualidad se conoce 3.310 casos de *E. coli*, detectados gracias estudios realizados por el Ministerio de Salud Pública “MSP” menciona que la expansión de esta bacteria es muy preocupante en la gran parte de nuestro país, ya que, al año, uno de cada cinco niños menores de cinco años muere a causa de anemias hemolíticas, trombocitopenia y fallo renal. En Guayaquil se conoce que cerca de 30 personas fallecen a base de *E. coli* de tipo enterohemorrágica (11).

La revista Ecuatoriana de ciencia y tecnología e investigación de Salud Pública “INSPI”, nos habla sobre la prevalencia de *E. coli* en varias provincias del Ecuador, la investigación hecha por “INSPI” tiene como principal meta determinar la cantidad de prevalencia de este patógeno que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), de acuerdo a este estudio patológico se menciona que en la ciudad de Cuenca se encuentra una de las provincias con más casos de *E. coli* con un 6,8% de casos en infantes menores de 12 años, sin embargo las ciudades como Guayaquil, Machala y Quito están entre el rango de 7 a 7,4% de casos de *E. coli* en niños y adolescentes (12).

### **III. 7 SALES BILIARES**

Son moléculas anfipáticas con regiones polares y apolares que se encuentran ubicadas en su propia estructura molecular. Debido a sus diferentes propiedades fisicoquímicas, consideradas como detergentes efectivos (13).

Son derivados del colesterol se sintetizan en el hígado y se penetran en la vesícula biliar, siendo así, el constituyente fundamental de la bilis, estos compuestos pueden solubilizar los lípidos, para ser absorbidos, como función principal de las sales

biliares, actuar como coleréticos y como acción colagoga, las sales biliares participan, también, en la solubilidad de los lípidos (13).

Los microorganismos más frecuentes para estudios sobre efecto antimicrobiano con sales biliares son los gramnegativos, especialmente *Escherichia coli*. Actualmente las sales biliares son bacteriostáticas, gracias a esta propiedad reducen el crecimiento bacteriano y a su vez limitan la translocación de endotoxinas bacterianas, debido al efecto detergente que tienen las mismas (3).

En lo que respecta a estudios de efecto antimicrobiano de sales biliares sobre *E. coli*, en un estudio sobre la caracterización molecular de bacterias con potencial probiótico aisladas de heces de neonatos humanos, desarrollado en la Universidad Nacional Agraria la Molina de Lima- Perú en la Facultad de Ciencias en el año 2019. Se aisló 48 cepas de microorganismos como *Escherichia. Coli*, *Salmonella entérica* y *Listeria inocua*, y se sometió a pruebas *in vitro* con sales biliares para evaluar la actividad antimicrobiana, mediante el ensayo de difusión de agar. De estas 48 cepas aisladas todas presentaron una resistencia a pH 3 y 0.3 % en sales biliares, y tan sólo tres cepas demostraron actividad antimicrobiana con una concentración del 30% de sales biliares frente a *E. coli* ATCC25922, y una cepa frente a *E. coli* ATCC35218 (14).

En una investigación realizada en Cantabria España, por parte de la Universidad de Santander en el año 2009, descubrieron que las sales biliares son bacteriostáticas, y favorecen la esterilidad de la vía biliar tanto directamente como reduciendo el crecimiento bacteriano en el duodeno, a la vez que limitan la translocación de endotoxinas bacterianas gracias al efecto detergente que tienen sobre las mismas (15).

En otra investigación, en la Universidad de Nariño, Cali, Colombia en el año 2009 se caracterizó bacterias ácido-lácticas probióticas aisladas del intestino grueso de cerdos adultos como posible alternativa al uso de antibióticos. Es así que se seleccionó *Lactobacillus plantarum* 1 H1 y *Lb. plantarum* 1 H2. El plan de análisis

microbiológico que se llevó, evidencio que las bacterias de ácido láctico inhibieron principalmente enteropatógenos, como *E. coli* (15).

En 2013 el departamento de bioquímica y biología molecular de la Universidad Federal de Paraná, Curitiba, Brasil, se llevó a cabo la investigación sobre “Proteins differentially expressed by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strain M03 due to the biliar salt sodium deoxycholate”, en su investigación sobre las proteínas expresadas diferencialmente por la cepa M03 de *Escherichia coli*, productora de la toxina Shiga, debido a la sal biliar desoxicolato de sodio, demostraron que partir de electroforesis bidimensional y colocando cepas con y sin sal biliar, se encontró una expresión diferencial debido al desoxicolato de sodio. Es decir, la glicerol deshidrogenasa y la fosfato acetiltransferasa, que están involucradas en el metabolismo del carbono y en la virulencia de ciertas bacterias, incluido la *E. coli*, están desreguladas. Esta proteína participa en el proceso de traducción y también tiene actividad de chaperona, estos hallazgos ayudan a comprender la estrategia de supervivencia bacteriana (38).

En el 2011, el Journal of the American Society For Microbiology realizó un estudio titulado “Bile Salts Induce Resistance to Polymyxin in Enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7”. Menciona que en este estudio muchas bacterias entéricas utilizaron la bilis como una señal ambiental para controlar la colonización y virulencia de estas bacterias. Se cultivaron patógenos como *E. coli* y *Salmonella* en medio Lauria-Bertani (LB) a una temperatura cercana a 37°C, se agitaron toda la noche y luego se subcultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco a pH: 7,4. Posteriormente se incubó nuevamente a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5% durante 90 minutos, se utilizó el perfil de expresión basado en Microarrays indicando que la expresión de otros factores de tipo de virulencia EHEC no existe cambio alguno. Datos obtenidos a través de Microarrays mostraron que la expresión de ompF reguló de forma negativa el tratamiento demostrando que *E. coli* emplea varios mecanismos de resistencia que es similar a otros BGN (39).

### III.7.1 COMPOSICIÓN DE SALES BILIARES

Las sales biliares derivan del colesterol que forman dos compuestos en el cuerpo humano, en el ser humano la vesícula biliar se combina con pequeños residuos de glicina y taurina para así poder formar taurocolato de sodio y glicoquenodesoxicolato de sodio, mediante el mecanismo de acción de bacterias anaerobias las sales biliares urinarias son convertidas en sales biliares secundarias desoxicolato y glicolato de sodio. La modificación de estas sales biliares procede de la producción de una tercera sal biliar insoluble en agua y que se destruye por completo por heces fecales (16).

### III.7.2 TÉCNICAS PARA EL USO DE SALES BILIARES

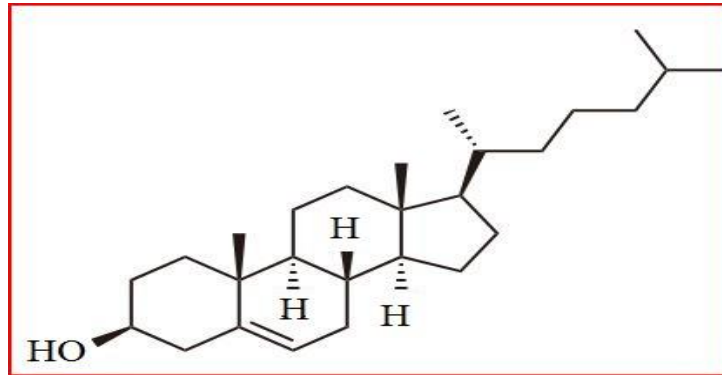
En lo que respecta a las técnicas para el uso de las sales biliares en el ámbito microbiológico, se recomienda que sea *in vitro*, varias de las investigaciones llevadas a cabo, describen al proceso *in vitro* como técnica exitosa para obtener resultados concretos. Dicha técnica se basa en tomar la muestra en un tubo de ensayo, en donde el microorganismo esté fuera de su ambiente de crecimiento. Por ejemplo, una investigación realizada sobre probióticos y resistencia a sales biliares en *E. coli*, en esta investigación utilizaron la metodología de los tubos de ensayo con 3 ml de caldo MRS (Man, Rogosa y Sharpe), y con la adición de sales biliares al 0.3 % de origen bovino, todos los medios con sales biliares y cepas de *E. coli* fueron esterilizados en autoclave y se incubó a 37 °C por 24 horas (14).

La tolerancia a sales biliares es otra técnica ocupada, para el estudio de microorganismos, en la evaluación de la determinación de resistencia a antibióticos, en dicho proceso se necesita así mismo del método de caldo MRS enriquecido con el 0.3 % de sales biliares y de la cepa se inoculó 100 µL, la técnica novedosa utilizada es el ajuste de pH al 2.0, incubada a 37°C por 2 horas (17).

### III.7.3 ESTRUCTURA QUÍMICA

Las sales biliares son el principal producto de descomposición de la cadena de colesterol que se encuentra unido por veinticuatro átomos de carbono transformándose en trihidroxipropanoato y a su vez en colil-CoA, que es el

centro de la mayoría de las síntesis de las sales biliares. El carbono carboxílico activado del colil~CoA, va a reaccionar con el grupo amino del aminoácido de glicina. En la figura 1, se puede observar la transformación de las sales biliares.



**Figura 1:** Estructura química de las sales biliares. Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada. Castro y Martinez (2013) (18).

**CAPÍTULO IV**  
**RESISTENCIA BACTERIANA**

## IV. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS

En la actualidad el uso inadecuado de varios antibióticos se ha vuelto un grave problema, aumentando año tras año los casos de morbilidad y mortalidad de muchas enfermedades de tipo infeccioso, en la población se ve aumentado los casos de resistencia natural y adquirida para muchos antibióticos, en *Escherichia coli*, lo cual es un motivo de gran preocupación (1).

Los antibióticos pueden destruir o inhibir cepas que se encuentran muy sensibles y esto es el paso efectivo para formar bacterias resistentes capaces de diseminarse, multiplicarse y sobrevivir. A continuación, en la figura 2 se explica la evolución de una población bacteriana a la resistencia antimicrobiana (19).

**Figura 2:** Secuencia de la resistencia antimicrobiana.



**Fuente:** Proceso de resistencia antimicrobiana (19).

**FIGURA 2:** Secuencia de la resistencia a los antimicrobianos, se puede observar como la resistencia antimicrobiana va dejando secuelas, en primer lugar, se puede observar una población sensible. Los diferentes tipos de cepas resistentes son predominantes por la diferente presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, las cepas que no se encuentran implicadas con los antibióticos utilizados en medicina humana, sino también en veterinaria (19). Por lo tanto, la existencia de una población con resistencia dominante puede transmitir resistencia a ciertas poblaciones sensibles.

### IV.1. Mecanismos de resistencia bacteriana

- Alteración de porinas.
- Alteración de polisacáridos.
- Enzimas inactivantes de antibiótico.
- El flujo por bombas de expulsión.
- Impermeabilidad de la membrana.
- Modificación del sitio diana, o sitio en blanco en donde actúa como antibiótico.
- Protección citoplasmática del sitio diana.
- Vías metabólicas alternativas (19).

#### **IV.2 Impacto mundial de la resistencia antimicrobiana.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa en sus cifras actuales, que la resistencia es una de las mayores amenazas para la salud mundial, seguridad alimentaria y desarrollo. La resistencia a varios antibióticos afecta a muchas personas, sin importar si el país es desarrollado o en vías de desarrollo, sin embargo, la resistencia antimicrobiana afecta como un fenómeno natural, aunque el uso indebido de fármacos en el ser humano y en animales está acelerando el proceso en los últimos años. La resistencia a los antibióticos prolonga las estancias hospitalarias, incrementa los costos médicos y aumenta la mortalidad (1).

La RAM predispone muchas consecuencias en la medicina moderna, hoy en día existen varias infecciones que son causadas por bacterias gram negativas que son multiresistente a cualquier antibiótico. Debido a varios tipos que poseen baja permeabilidad que son conferidos por las paredes celulares de estas bacterias gram negativas se conoce que poseen varias bombas de salida, es particularmente difícil desarrollar antibióticos contra estas bacterias que puedan inactivar todos los betalactámicos. La “OMS” menciona incrementar los esfuerzos de vigilancia e implementar protocolos para la detección oportuna de mecanismos emergentes de resistencia de diferente especie bacteriana, así como intensificar medidas de prevención y control de infecciones de tipo bacteriano (19).

### IV.3 TIPOS DE RESISTENCIA

La resistencia bacteriana a varios antimicrobianos se ha vuelto un problema de Salud en todo el mundo debido a varios factores de tipo ambiental, o varias de las veces se debe a causa del microorganismo.

- **Resistencia Natural:** este tipo de resistencia a muchos medicamentos es común porque son resistentes a la misma clase de antibióticos.
- **Resistencia Adquirida:** es muy preocupante este tipo de resistencia ya que constituye problemas clínicos.

La resistencia bacteriana es producida por graves casos de mutaciones genómicas, cambios en la cadena cromosómica y por la transmisión del material genético extracromosómico procedente de otras bacterias (20).

#### IV.3.1 RESISTENCIA CROMOSÓMICA

Es la mutación de las bases del “ADN”, ya que estas pueden ser: estables, espontáneas y de transmisión vertical ya sea de generación en generación. Se considera como vía de adquisición de la resistencia cromosómica al intercambio de genes de resistencia horizontal, que se lleva por varios procesos, como la conjugación, transducción, transformación. Es así, que la bacteria adquiere resistencia, sin que esta haya estado en contacto con uno o varios antibióticos (19).

#### IV.3.2 RESISTENCIA EXTRACROMOSÓMICA

Se habla de este tipo de resistencia cuando está localizada en elementos que se encuentran en movimiento como son plásmidos, transposiciones que son la fuente de transferencia entre bacterias que conducen a la diseminación de genes entre la misma especie o de diferentes géneros de microorganismos. Dentro de este grupo de resistencia se encuentran tres formas de intercambio del mismo material genético entre bacterias que son la transformación, transducción y conjugación, el intercambio del material genético va a depender mucho del tipo de la bacteria.

### **IV.3.2.1 Transformación**

El tipo de bacteria que obtiene el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) exógeno y lo une en su genoma a través de varios factores de recombinación. Este proceso solo se da “*In vivo*” en ciertas bacterias que son de la misma especie por lo que el ADN debe presentar ciertas similitudes.

### **IV.3.2.2 Conjugación**

Este mecanismo se basa en la producción de transferencia del material genético entre dos bacterias a través de túbulos de proteínas, este mecanismo se produce en algunas bacterias como por ejemplo dentro de la “*Enterobacteriaceae*”, como la *E. coli*.

### **IV.3.2.3 Transducción**

En este tipo de movimiento de material genético se produce la transferencia del material genético entre una bacteria y otra ocurre cuando un virus infecta a la bacteria. Este tipo es el mecanismo de transmisión de la resistencia como es el caso de los antibióticos de la familia de las “Penicilinas”, en ciertas ocasiones producen resistencia en cepas de *Staphylococcus* (21).

## **IV.4 MECANISMOS GENERALES DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS**

### **IV.4.1 INACTIVACIÓN DEL ANTIMICROBIANO**

La inactivación del antibiótico es un método que se utiliza de manera frecuente por el cual diferentes tipos de bacterias son capaces de modificarse debido a la producción de enzimas, que los antimicrobianos catalizan de acuerdo al tipo de destrucción. Una vía de inactivación del antimicrobiano más utilizado es la modificación enzimática de estas, modificadas por plásmidos que son las responsables de catalizar la modificación, existen varios tipos de inactivación antimicrobiana como es la inactivación que se lleva a cabo por cloramfenicol acetiltransferasas (CATs), como las enzimas desactivantes de los aminoglucósidos, estas no producen mutaciones en el gen debido a que no producen ciertos grados de similitud. Otro caso de inactivación antimicrobiana se da por la fosfomicina que

interfiere en la síntesis de las paredes de la célula que es desactivada por mecanismos detoxificante por bacterias que forman aductos de glutatión conocidos también como glutatión-S-transferasa (22).

#### **IV.4.2 ALTERACIÓN DE LAS BARRERAS DE PERMEABILIDAD**

Los antibióticos antimicrobianos son utilizados como una pared protectora para impedir el paso de la superficie bacteriana evitando que llegue al órgano diana, la membrana mitocondrial externa tiene un sin número de porinas cuya función es servir como conductos acuosos, esta membrana confiere una fuerte barrera intrínseca en su estructura que sirve de penetración de muchos microorganismos que al mismo tiempo permiten diferente tipo de transmisión de nutrientes que entran en contacto con la célula bacteriana. El otro tipo de permeabilidad mitocondrial interna se centra en la modificación de niveles de energía que es transportar gracias a los niveles de amonio que facilitan a los antibióticos “antimicrobianos” que penetran en el interior de dicha célula, la existencia de Porinas funcionan como canales de difusión formándose pequeños poros en el metabolismo de muchas paredes bacterianas, facilitando el intercambio de sustancias, algunos antibióticos “antimicrobianos” utilizan las porinas para poder entrar al interior bacteriano, produciendo alteraciones en la estructura celular o presentando ciertos tipos de mutaciones en el material genético, por ejemplo, la resistencia a las cefalosporinas, ácido nalidíxico y ciertos tipos de quinolonas (23).

#### **IV.4.3 INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS**

Incrementar la actividad de los antimicrobianos es una de las vías fundamentales que origina la resistencia bacteriana, este flujo evita la producción de concentraciones terapéuticas del antimicrobiano en el interior de la célula. Este tipo de resistencia se da gracias a la obtención de diferentes tipos de proteínas que se encuentran en la membrana adheridas a bajos niveles de concentraciones que tienen el medicamento de tal manera se produce desde el citoplasma hasta el medio extracelular de una célula. Este tipo resistencia se considera un mecanismo inespecífico que se produce por varios grupos de antibióticos como son los betalactámicos, quinolonas. En bacterias gram negativas como es el caso de la

*Escherichia coli*, este tipo de flujo se encuentra compuesto por tres tipos de proteínas: de alto peso molecular que se encuentra asociado a la membrana citoplasmática, la segunda con función de fusión de ambas membranas y una porina que se encuentra asociada a la membrana externa. Sin embargo, en las bacterias gram positivas se trata de proteína transmembrana con función de la adenosina trifosfatasa “ATPasa” que actúa como bomba de flujo (24).

#### **IV.4.4 ALTERACIÓN DEL LUGAR DE ACCIÓN DEL ANTIMICROBIANO**

En lo que respecta al sitio Diana, los diferentes tipos de mecanismos de resistencia hacen referencia a los diferentes tipos de modificaciones, que se producen en las vías metabólicas o estructura, en donde ejerce la acción, estas modificaciones suelen ser producidas por las siguientes razones: porque la estructura bacteriana se modificó, y por el hecho del incremento de una sustancia competitiva, estas razones son las que no permiten que el antimicrobiano cumpla su función. Ahora bien, los mecanismos de resistencia bacteriana modifican varios sitios específicos anatómicamente celulares, como subunidades, paredes celulares o ribosomas. Es por esta razón, que muchas enzimas catalizadoras confieren la resistencia a antimicrobianos un ejemplo de ello, la resistencia a  $\beta$ -lactámicos, este fenómeno se produce porque los tipo de Proteínas de unión a penicilinas “PBPs”, conocido como el tipo de acción de muchos medicamentos pertenecientes a  $\beta$ -lactámicos, también que surgen por los tipos de alteraciones que se dan en las proteínas de unión a penicilinas, que demuestran poca afinidad por el medicamento, estas alteraciones se obtienen pocas veces por diferentes mutaciones de tipo cromosómico (25).

En el caso de las sulfonamidas, en donde presenta modificaciones similares a los  $\beta$ -lactámicos, en este ejemplo se dan por la enzima sintetasa dihidropteroato y del dihidrofolato reductasa. La resistencia se da por varias alteraciones en los ribosomas que surgen por ciertos tipos de mutaciones o por el diferente tipo de acción que producen ciertas enzimas que son codificadas en el cromosoma. En lo que conlleva a las demás estructuras ribosomales los principales antibióticos que modifican las subunidades ribosomales son: aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. El mecanismo de resistencia ribosomal a gentamicina,

tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S (26).

## **IV.5 RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS Y A QUINOLONAS**

### **IV.5.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS**

La familia de antibióticos betalactámicos pertenece a compuestos de tipo bactericidas de origen natural o de tipo semisintético, se utilizan para tratar ciertas patologías de infecciones bacterianas que son producidas por bacterias gram negativas y gram positivas, en el interior de la estructura se encuentran anillos de tipo heterocíclico que consta de cuatro átomos, tres moléculas de carbono y una molécula de nitrógeno (27).

En el mecanismo de acción de las betalactamasas se basa en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, la actuación en la síntesis del peptidoglicano que es producido al momento del bloqueo en la producción (transpeptidación), y actúan activando la autolisina que es usada para la destrucción del peptidoglicano. Estos betalactámicos son bactericidas parcialmente fuertes y solo van a entrar en acción en la fase de crecimiento celular. Tiene poco espectro de actividad antibacteriana, incluyéndose ciertas familias de bacterias gram negativas (BGN), que producen hidrolización en la producción de betalactamasas (28).

### **IV.5.2 MECANISMO DE RESISTENCIA DE LOS ANTIBIÓTICOS BETA LACTÁMICOS**

Resistencia a antibióticos betalactámicos, en bacterias gram negativas está originada por varios mecanismos, sin duda uno de los más importantes, gracias a su eficacia y frecuencia es la producción de betalactamasas. En lo que va del capítulo, se mencionara cada mecanismo referente a este tipo de resistencia, cuáles son:

- Producción de Betalactamasas.
- Cambios en la permeabilidad de la membrana debido a la pérdida o reducción de porinas en la membrana externa.

#### IV.5.2.1 PRODUCCIÓN BETALACTAMASAS

Considerado uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana, estas enzimas son capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos, tales como: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. En la producción de betalactamasas, los genes que van a codificar estas enzimas se hallan en cromosomas o plásmidos bacterianos y se producen de manera muy constitutiva o de manera inducible. Cabe mencionar que este grupo de antibióticos son de espectro extendido y de tipo AmpC y las carbapenemasas (29).

#### IV.5.2.2. CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA DEBIDO A LA PÉRDIDA O REDUCCIÓN DE PORINAS EN LA MEMBRANA EXTERNA

Las porinas funcionan como canales que se encuentran en el centro de la membrana externa de las bacterias gram negativas, ciertos antibióticos penetran a estos canales de porinas, como son los betalactámicos se unen a estos canales mediante mutaciones cuando penetran a estos canales de porinas y estas aumentan las Concentraciones Mínimas Inhibitorias “CIM” del antimicrobiano. Existen dos tipos de porinas que son específicas o inespecíficas que dependen de la selección de moléculas que produce la *E. coli*, los betalactámicos en los carbapenems, imipenem y meropenem, estos grupos utilizan ciertos tipos de porinas que son de manera específica especialmente llamados OprD. Este tipo de porina OprD se cierra durante el uso de carbapenémicos produciendo resistencia antibacteriana a esta clase de antibióticos, sin embargo, el meropenem es menos inusual que el imipenem del paso de esta clase de porina OprD, pero el meropenem puede ser de tal manera extraído por bombas de salida, produciendo la división en la resistencia del imipenem produciendo el cierre de porinas y evitando la resistencia antibacteriana al meropenem (30).

### IV.6. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Los betalactámicos se clasifican en seis grandes grupos son:


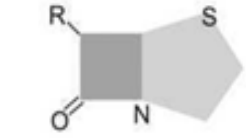
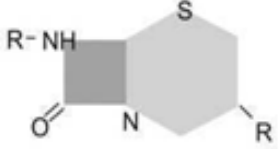
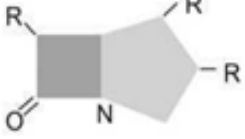
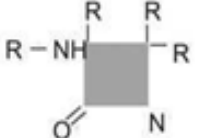
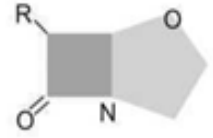
- **Las Penicilinas** Este grupo de medicamento fue descubierto en 1929 y es uno de los primeros antibióticos descubiertos de origen microbiano que son

utilizados de acción terapéutica, el principal mecanismo de acción es de inhibir la síntesis de la pared celular, este grupo de antibióticos se los considera los más útiles y los que con más frecuencia son prescritos por los médicos.

- **Las Cefalosporinas** este grupo de medicamentos son de tipo semisintéticos que son producidas por el hongo *Cephalosporium acremonium*, son de tipo fungicidas, bactericidas que inhiben la síntesis de la pared de la célula bacteriana.
- **Las Cefamicinas** estos medicamentos en su estructura poseen un grupo metileno, que sustituye al átomo de azufre del ácido 7-aminocefalosporánico, que es empleada para el tratamiento de varias enfermedades causadas en el tracto respiratorio.
- **Los Monobactams** es considerado uno de los primeros antibióticos de origen monocíclico betalactámicos, en estos tiempos este grupo de medicamentos es producido de manera sintética y tiene efectos bactericidas.
- **Los Carbapenems** obtenidos del *Streptomyces cattleya*, es igual que los grupos anteriores, un potente bactericida y actúa de igual forma inhibiendo la síntesis de la pared celular, este grupo se subdivide por imipenem y meropenem
- **Los inhibidores de las Betalactamasas** este grupo poseen la actividad intrínseca reducida utilizadas para desarrollar el espectro antimicrobiano (31).

En la figura 3 se detallan los principales grupos de betalactámicos de acuerdo a su estructura química.

**Figura 3:** Estructura de betalactámicos, en detalle de su formación química.

 Anillo betalactámico + Anillo secundario = Núcleo del betalactámico → GRUPO ANTIBIÓTICO			
	Anillo tiazolidínico	Ácido 6-aminopenicilánico	PENICILINAS
	Anillo dihidrotiacínico	Ácido 7 $\alpha$ -cefalosporínico	CEFALOSPORINAS
	Anillo pirrolínico	Carbapenemo	CARBAPENEMAS
	Ninguno	Monobactamo	MONOBACTÁMICOS
	Anillo oxazolidínico	Clavamo/oxapenamo	ÁCIDO CLAVULÁNICO <sup>a</sup>

**Fuente:** Antibióticos betalactámicos. Suarez y Guidol (2019) (28).

## IV.7 CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS

Este grupo de medicamentos son clasificados según el año de descubrimiento, estructura química y espectro bacteriano.

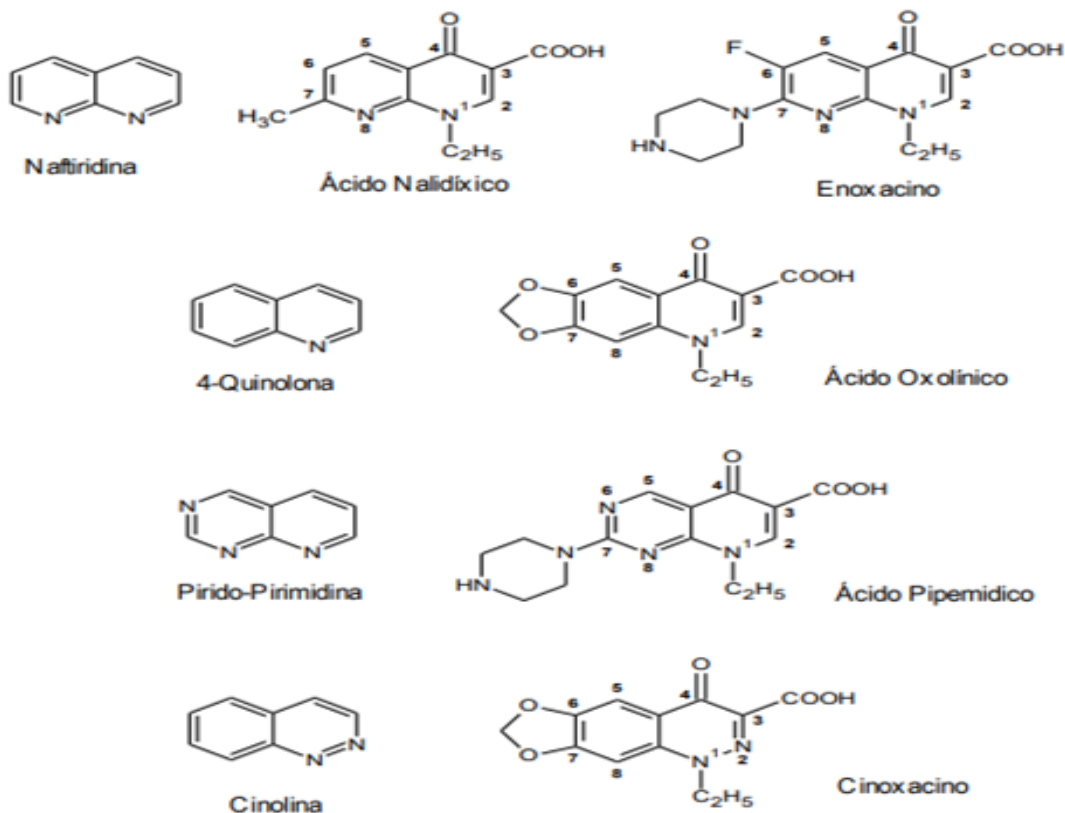
- **Quinolonas de Primera Generación** su espectro de actividad se da principalmente a las bacterias de clase enterobacterias y la mayoría de BGN como es el caso de la *E. coli*, *Proteus spp*, y *Salmonella spp*. En este grupo de primera generación se encuentran los siguientes antibióticos como es el Ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, entre otros.
- **Quinolonas de Segunda Generación** el espectro de actividad bacteriana es similar a las quinolonas de primera generación a diferencia que este grupo

su actividad bacteriana se extiende hasta las cocáceas gram positivas. En este grupo de quinolonas se encuentran antibióticos como la cifloxacina, pefloxacina, enoxacina, rufloxacina, entre otros.

- **Quinolonas de Tercera Generación** el espectro bactericida es más extendido en bacterias de tipo cocáceas gram positivas y atípicos. Dentro de este grupo se encuentran la Levofloxacina, ciprofloxacina, tosufloxacin.
- **Quinolonas de Cuarta Generación** el espectro bactericida es extendido en anaerobios y atípicos. Dentro de este grupo se encuentran la Clinafloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina (32).

En la figura 4 se observan las estructuras más frecuentes de la familia de las Quinolonas.

**Figura 4: Estructuras básicas de las Quinolonas**



**Fuente:** Tipo de quinolonas de acuerdo con su diferente estructura. Mella.M (2008) (32).

#### IV.7.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS QUINOLONAS

Las quinolonas actúan en el ADN, uniéndose a ciertos tipos de topoisomerasas que inhiben su acción, estas topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de la síntesis del ADN por ciertos procesos de desenrollamientos y enrollamiento en la cadena genómica del ADN cromosómico. En bacterias gram negativas esta enzima topoisomerasa inhibe la ADN girasa, la función de esta ADN girasa es mantener los niveles de enrollamiento que facilitan el movimiento hacia complejos que forman en los procesos de replicación y transcripción, estos dos procesos producen enrollamientos de tipo negativo de Adenosin Trifosfato ATP, la enzima de tipo girasa en las quinolonas interaccionan con muchos aminoácidos de la alfa hélices que se encuentran cercanas a la tirosina que producen la destrucción del ADN, sin embargo en las gram positivas la principal enzima es la topoisomerasa IV

que posee dos subunidades ParC y ParE, esta topoisomerasa IV separa las hebras en el material genético del ADN (33).

#### **IV.7.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS QUINOLONAS**

Los mecanismos de resistencia a este grupo de antibióticos se dan por diferentes tipos de mecanismo de resistencia bacteriana en bacterias de familia Enterobacteriaceae, dada por diferentes tipos de mutaciones que se ven afectadas por el mecanismo de acción (34).

Varios mecanismos que se centran en la resistencia bacteriana a la familia de quinolonas, por lo general suelen ser de tipo intrínsecos o también adquiridos. Y se agrupan de la siguiente manera:

- Resistencia de tipo cromosómico.
- Resistencia a diferentes mecanismos medicamentos.
- Resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos (34).

##### **IV.7.2.1 RESISTENCIA DE TIPO CROMOSÓMICO**

La resistencia cromosómica suele manifestarse por tipos de mutaciones cromosómicas que afectan a las células genéticas blancas de estos antimicrobianos en el caso de los microorganismos gram negativos. Las mutaciones cromosómicas, afectan las regiones determinantes de resistencia a quinolonas, por lo general se dan por errores de transcripción durante la replicación cromosómica (35).

##### **IV.7.2.2 RESISTENCIA A DIFERENTES MECANISMOS MEDICAMENTOS.**

Este tipo de resistencia, dada en las quinolonas por la acción de la enzima girasa topoisomerasa IV, es el principal mecanismo que desarrolla microorganismos con efectos bacteriostáticos, la permeabilidad de la membrana celular externa es causada por diferentes tipos de porinas que se encuentran en la membrana. Cabe mencionar que las quinolonas de tipo hidrofóbicas son utilizadas de manera eficaz en la bicapa lipídica, se debe al tipo quelante del magnesio “Mg”, que presentan un incremento en la membrana externa que estabilizan a muchos polisacáridos (36).

### IV.7.2.3 RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS MEDIADA POR PLÁSMIDOS

La resistencia a quinolonas mediada por plásmidos o también conocida como (PMQR), llamado como *qnr* o *qnrA*, está ubicado en la zona de tipo integral del plásmido. Las quinolonas actúan en cuatro fases:

1. Transporte a través de los orificios de la pared de la célula.
2. Movimiento a través de la membrana del citoplasma hasta llegar hacia el interior de este.
3. Inhibir la enzima topoisomerasa IV.

En la figura 5, se presenta un ejemplo de interrupción de las topoisomerasas por quinolonas.

Figura 5.- Interrupción de las topoisomerasas por quinolonas.



**Fuente:** Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. Rodríguez y Martínez (2008) (37).

Por lo general la resistencia a quinolonas en bacterias gram negativas se produce a partir de mutaciones cromosómicas. Respecto a la bacteria en estudio *E. coli*, la diana está determinada por diferentes tipos de mutaciones en los genes que cambia la subunidad A de la enzima topoisomerasa IV (37).

**CAPÍTULO V**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## V.1.- CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio de revisión bibliográfica, gracias a las plataformas digitales y virtuales de la Universidad Católica de Cuenca, a su vez, las revistas, artículos y bases de datos indexados que fueron publicados en las plataformas como: Scopus, ScieLO, Redalyc, Google Académico, Web of Science y Springer, permitió el estudio que se centraban en el comportamiento del efecto antibacteriano de las sales biliares, y el perfil de resistencia de *Escherichia coli*. Demostrando que presenta sensibilidad a sales biliares, debido a que las sales biliares son bacteriostáticas, y favorecen la esterilidad de la vía biliar tanto directamente como reducir el crecimiento bacteriano.
- En lo que respecta a los mecanismos de actividad bacteriana de las sales biliares sobre *Escherichia coli*, las sales biliares poseen la función de ser bacteriostáticas, es decir inhiben el crecimiento bacteriano y a su vez limitan la translocación de endotoxinas bacterianas, esto es gracias al efecto detergente que tienen las mismas.
- En relación con lo investigado, se verificó que los mecanismos que se emplean en el género de *Escherichia coli*, para poder generar resistencia, por lo general se debe al uso inadecuado de antibióticos, esto permite que la bacteria tenga: alteración de porinas, alteración de polisacáridos, inactivación antibiótica de las enzimas impermeables de la membrana, y la modificación del sitio diana, o sitio en blanco en donde actúa como antibiótico.
- Se puede concluir que, al momento de enunciar las revistas e investigaciones centradas en el campo de esta investigación, al carecer de información, escasos artículos científicos, demostraron investigaciones actuales sobre la creación de nuevos antibióticos y terapia antimicrobiana.

## V.2.- RECOMENDACIONES

- Debido a la escasa información recolectada en artículos científicos realizados en nuestro país sobre la temática, es necesario invitar a muchas personas (futuros colegas) a investigar con más profundidad sobre este estudio bibliográfico.
- Retroalimentar información con artículos fiables para obtener un desarrollo con propuestas verídicas.
- Relacionar los diferentes mecanismos de resistencia antimicrobiana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Resistencia a los antibióticos [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
2. De la Fuente-Salcido NM, Villarreal-Prieto JM, Díaz León MÁ, García Pérez AP, De la Fuente-Salcido NM, Villarreal-Prieto JM, et al. Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. *Rev Mex Cienc Farm.* junio de 2015;46(2):7-16.
3. Armiñanzas C, Herrera LA, Fariñas MC. Bacteriobilia: un problema sin resolver. 1 Sección Enfermedades Infecc Hosp Univ Marqués Valdecilla Univ Cantab Santander Esp 2 Serv Cir Gen Dig Hosp Univ Marqués Valdecilla Univ Cantab Santander Esp [Internet]. 29 de marzo de 2016; Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/29/3/arminanzas08apr2016.pdf>
4. Farfán-García AE, Ariza-Rojas SC, Vargas-Cárdenas FA, Vargas-Remolina LV. Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena. *Rev Chil Infectol.* agosto de 2016;33(4):438-50.
5. Fernández Ferrán R, Rodríguez Pérez C, Rodríguez Ribalta I de los A, Gómez Martínez F. *Escherichia coli* como causa de diarrea infantil. *Rev Cuba Pediatría.* septiembre de 2003;75(3):0-0.
6. WHO. *E. coli* [Internet]. *E. coli.* [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>
7. Rodriguez G. Vista de Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli* | Salud Pública de México [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6416/7788>
8. BETELGEUX-CHRISTEYNS. *Escherichia Coli*: características, patogenicidad y prevención (I) [Internet]. Blog sobre seguridad alimentaria. 2016 [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>
9. Sánchez S, Martínez R, Alonso JM, Rey J. Aspectos clínicos y patogénicos de

- las infecciones por *Escherichia coli* O157:H7 y otros *E. coli* verotoxigénicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de junio de 2010;28(6):370-4.
10. Vidal JE, Canizález-Román A, Gutiérrez-Jiménez J, Navarro-García F. Patogénesis molecular, epidemiología y diagnóstico de *Escherichia coli* enteropatógena. *Salud Pública México*. octubre de 2007; 49:376-86.
  11. OPS/OMS Ecuador. OPS/OMS Ecuador - Julio, 8, 9, 10 y 11 | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=404:julio-8-9-10-11&Itemid=972](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=404:julio-8-9-10-11&Itemid=972)
  12. Leon P. Prevalencia de *Escherichia coli*, productora de BLEE en pacientes ambulatorios de la ciudad de Cuenca. *INSPILIP*. 28 de diciembre de 2018;2(2):1-9.
  13. Lopez T. Derivados del colesterol: ácidos biliares y hormonas esteroides - info-farmacia [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/derivados-del-colesterol>
  14. Paitán E, Santos R, Sotelo A, Zúñiga D, Vílchez C. Caracterización molecular de bacterias con potencial probiótico aisladas de heces de neonatos humanos. *Rev Peru Biol*. enero de 2019;26(1):119-30.
  15. Jurado H, Aguirre D, Ramírez C. Caracterización de bacterias probióticas aisladas del intestino grueso de cerdos como alternativa al uso de antibióticos. *Rev MVZ Córdoba* [Internet]. 1 de mayo de 2009 [citado 10 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://revistamvz.unicordoba.edu.co/article/view/356>
  16. Carrero I, Herraes A. Ácidos biliares y sales biliares [Internet]. El mundo de los lípidos. [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/biliares.htm>
  17. Hernández-García JE, Sebastián-Frizzo L, Rodríguez-Fernández JC, Valdez-Paneca G, Virginia-Zbrun M, Calero-Herrera I, et al. Evaluación in vitro del potencial probiótico de *Lactobacillus acidophilus* SS80 y *Streptococcus thermophilus* SS77. *Rev Salud Anim* [Internet]. abril de 2019 [citado 2 de diciembre de 2020];41(1). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0253-570X2019000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0253-570X2019000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

18. Castro I, Martínez M. Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada. *G E N*. marzo de 2013;67(1):49-57.
19. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque «Una salud». *Rev Cubana Med Trop*. diciembre de 2017;69(3):1-17.
20. Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez LM, Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cuba Med Mil*. marzo de 2003;32(1):0-0.
21. BOEHRINGER INGELHEIM. Tipos de resistencia antibiótica | Solomamitis [Internet]. 2020 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.solomamitis.com/tipos-de-resistencia-antibi%C3%B3tica>
22. IQB FARMA. MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA [Internet]. 2018 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte07/antibioticos/mecres02.htm>
23. OPS/OMS. Resistencia a los antimicrobianos - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2018 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
24. Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. agosto de 2009;69(2):185-92.
25. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. :9.
26. Ramírez-Cando LJ, Chicaiza Ramírez SE, Ramos López AD, Álvarez CI. Detección de antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y sulfamidas como contaminantes emergentes en los ríos San Pedro y Pita del cantón Rumiñahui. *GRANJA Rev Cienc Vida*. febrero de 2019;30(2):88-102.
27. Seija V, Vignoli R. 34 Principales grupos de antibióticos. :18.
28. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de febrero de 2009;27(2):116-29.

29. Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cuba Med. diciembre de 2013;52(4):272-80.
30. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. 2008;(3):11.
31. Cué Brugueras M, Morejón García M. Antibacterianos de acción sistémica: Parte I. Antibióticos betalactámicos. Rev Cuba Med Gen Integral. agosto de 1998;14(4):347-61.
32. Mella M. S, Acuña L. G, Muñoz Q. M, Perez C. C, Labarca L. J, Gonzalez R. G, et al. Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. Rev Chil Infectol [Internet]. 2008 [citado 2 de diciembre de 2020];17(1). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182000000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182000000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
33. Alós J-I. Quinolonas. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de mayo de 2009;27(5):290-7.
34. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev Chil Infectol. octubre de 2015;32(5):499-504.
35. Dougherty TJ, Pucci MJ, editores. Antibiotic Discovery and Development [Internet]. Springer US; 2012 [citado 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781461413998>
36. Chávez-Jacobo VM, Ramírez-Díaz MI, Silva-Sánchez J, Cervantes C, Chávez-Jacobo VM, Ramírez-Díaz MI, et al. Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. REB Rev Educ Bioquímica. 2015;34(1):4-9.
37. Rodríguez-Martínez JM. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. Enfermedades Infec Microbiología Clínica. 1 de enero de 2005;23(1):25-31.
38. Ribeiro CBA, Sobral MG, Tanaka CL, Dallagassa CB, Picheth G, Rego FGM, et al. Proteins differentially expressed by Shiga toxin-producing Escherichia coli strain M03 due to the biliar salt sodium deoxycholate. Genet Mol Res. 2013;12(4):4909-17.

39. Kus JV, Gebremedhin A, Dang V, Tran S-L, Serbanescu A, Foster DB. Bile salts induce resistance to polymyxin in enterohemorrhagic escherichia coli O157:H7. *J Bacteriol.* 2011;193(17):4509-15.

## **ANEXOS**

## ANEXOS

Tabla 1. Taxonomía de *Escherichia coli*.

<b>DOMINIO</b>	Bacteria
<b>REINO</b>	Bacteria
<b>FILO</b>	Proteobacteria
<b>CLASE</b>	Gammaproteobacteria
<b>ORDEN</b>	Enterobacteriales
<b>FAMILIA</b>	Enterobacteriaceae
<b>GÉNERO</b>	Escherichia
<b>ESPECIE</b>	<i>E. coli</i> enterotoxigénica, <i>E. coli</i> enterohemorrágica, <i>E. coli</i> enteroinvasiva, <i>E. coli</i> enteropatógena (7).

**Fuente:** Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Rodríguez G., 2002 (7).

**Elaborado por:** Tomás Bravo-Ma.Carmen Calle

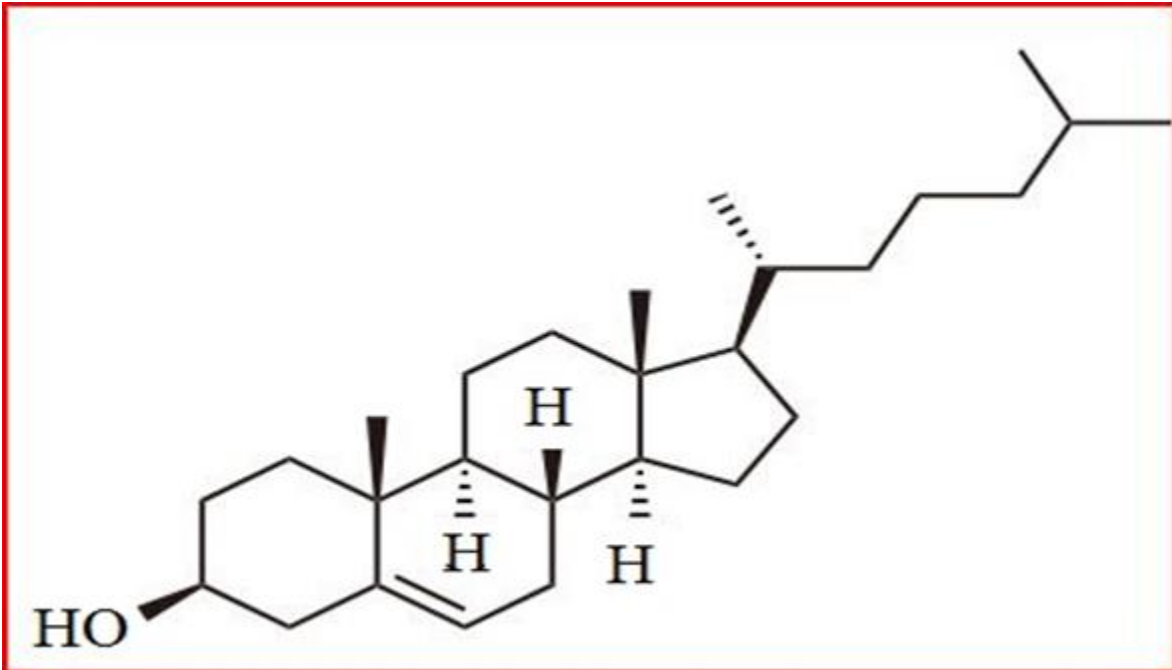
**Tabla 2: Principales enfermedades causadas por este patógeno en Ecuador y en la gran parte de Latinoamérica**

<b>Enfermedades que son causadas por <i>E. coli</i> en gran parte del Ecuador y Latinoamérica</b>
<b>Diarreas sanguinolentas (conocida muy a menudo diarreas del viajero):</b> La causa de esta diarrea es producida por viajar muy a menudo a ciudades o países que se encuentran en vías de desarrollo, también se produce por la ingesta de alimentos que estén contaminados, como es el caso de la carne molida o frutas frescas.
<b>Anemia hemolítica microangiopática:</b> La causa de este tipo de anemia se debe a la pérdida de glóbulos rojos, muchas veces produce ictericia, en la actualidad en Ecuador a causa de este tipo de anemia, cada año uno de cada cinco niños menores a los cinco años muere.
<b>Trombocitopenia:</b> Es dada por deficiencia cantidad de plaquetas.
<b>Fallo renal agudo:</b> Este tipo de enfermedad se da en personas que se encuentren en etapas muy graves ya que afectan a los riñones afectando así la capacidad de filtrar sustancias de la sangre, cuando los riñones pierden la capacidad de filtración se ve un gran aumento de niveles nocivos de desechos (9).

**Fuente:** Aspectos clínicos y patogénicos de las infecciones por *Escherichia coli* O157:H7 y otros *E. coli* verotoxigénicos. Sanchez S., 2010 (9).

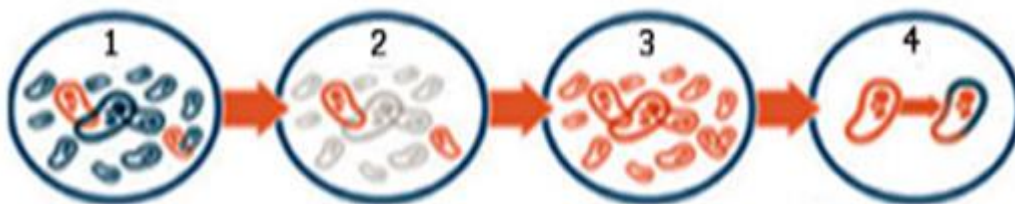
**Elaborado por:** Tomás Bravo-Ma.Carmen Calle

**Figura 1: Estructura de las sales biliares**



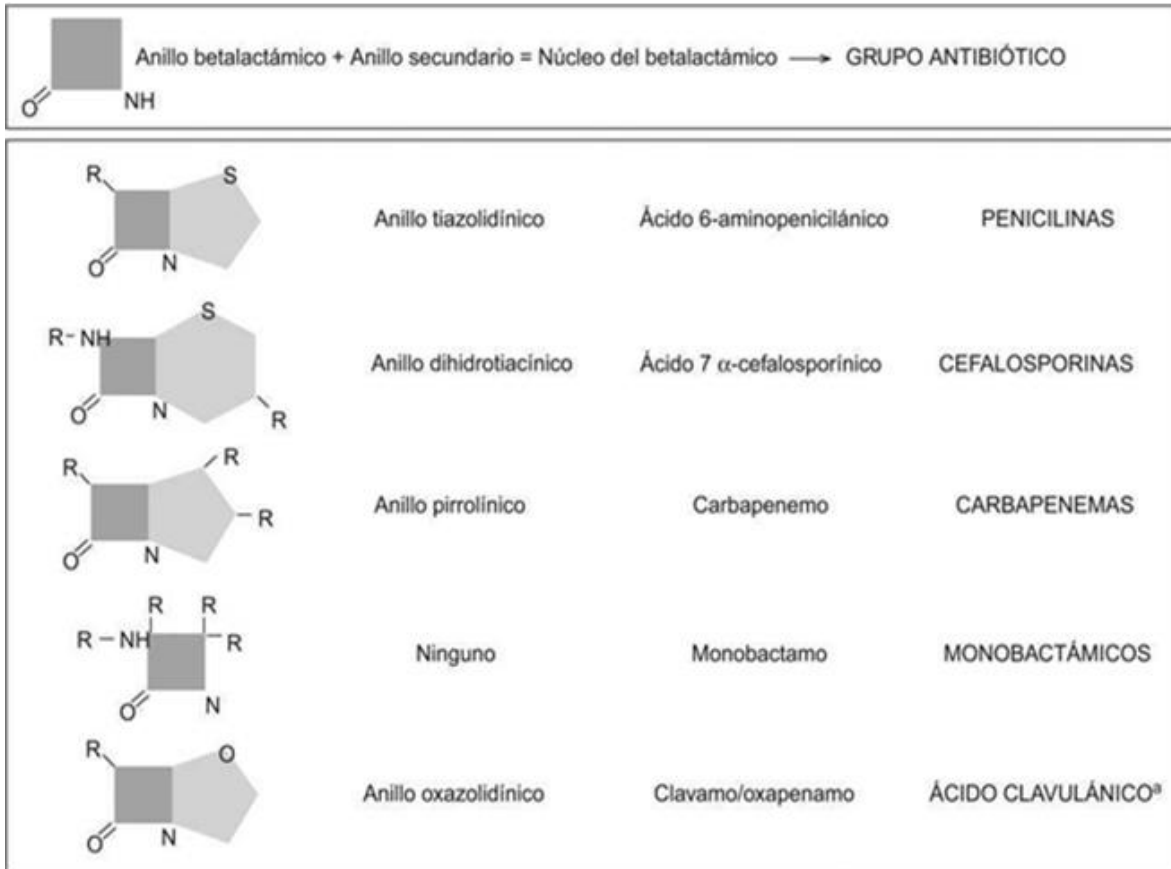
**Figura 1:** Estructura química de las sales biliares. Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada. Castro y Martinez (2013) (18).

**Figura 2: Secuencia de la resistencia antimicrobiana**



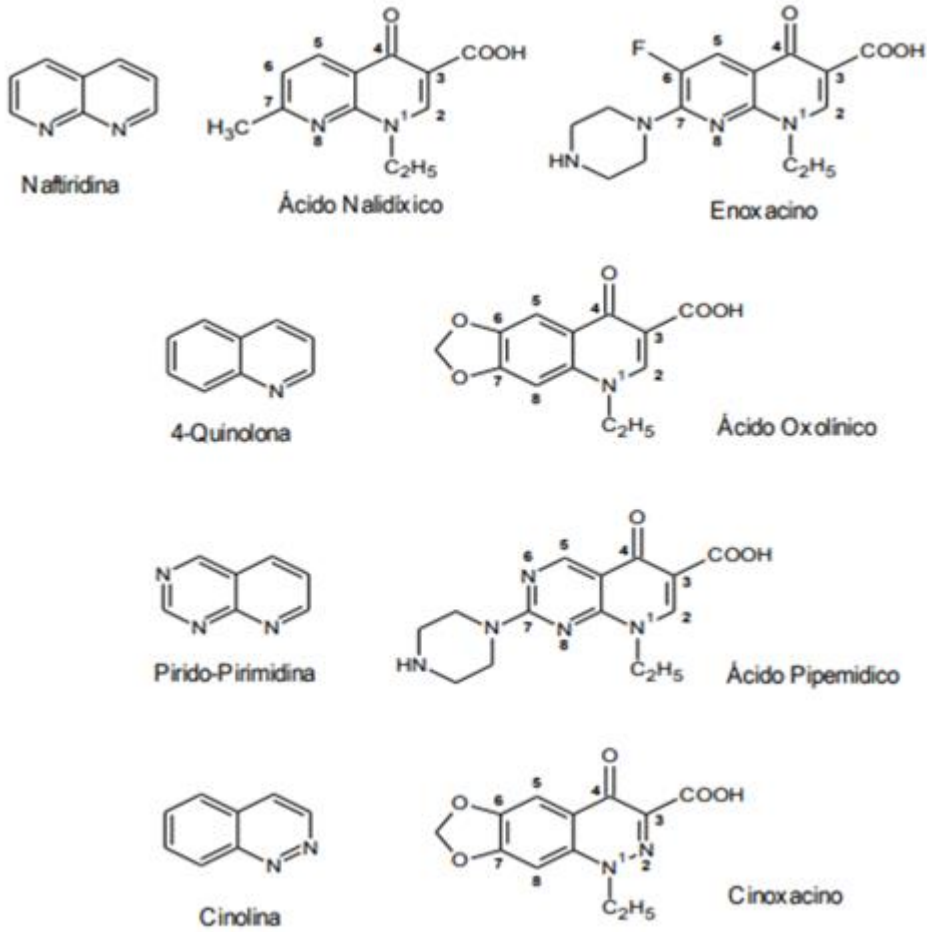
**Fuente:** Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Quiñones Pérez (2017) (19).

**Figura 3: Estructura de betalactámicos, en detalle de su formación química.**



**Fuente:** Antibioticos betalactamicos. Suarez y Guidol (2019) (28).

Figura 4: Estructuras básicas de las Quinolonas



Fuente: Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. Mella.M (2008) (32).

**Figura 5.- Interrupción de las Topoisomerasas por Quinolonas.**



**Fuente:** Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. Rodríguez y Martínez (2008) (37).

## ANEXOS REQUERIDOS

**Anexo 1.** Autorización para subir al repositorio digital.

### PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **BRAVO ROBLES TOMÁS VICENTE**, portador de la cédula de ciudadanía N° **1104660459**, en calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**EFECTO ANTIBACTERIANO DE SALES BILIARES SOBRE *ESCHERICHIA COLI***” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos, Así mismo; autorizo a la Universidad para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 19 de Febrero del 2021

.....  
C.I.: 1104660459

## PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **MARIA CARMEN CALLE MENDOZA** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302713938**, en calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “ **EFECTO ANTIBACTERIANO DE SALES BILIARES SOBRE *ESCHERICHIA COLI***” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos, Así mismo; autorizo a la Universidad para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, febrero 19 de 2021

.....  
C.I. 0302713938

---

**Anexo 2.** Documento antiplagio.

Cuenca, 12 de enero de 2021.

**Abogada**  
**Stephanie Alexandra Amaya Pardo.**  
**SECRETARIA AUXILIAR DE LA CARRERA DE BIOFARMACIA**  
Su despacho.

De mi consideración.

Luego de expresarle un cordial y atento saludo, por medio del presente informo que, llevado a cabo el proceso de titulación, los estudiantes entregaron sus trabajos a la Unidad de Titulación e Investigación - Carrera de Biofarmacia, mismas que se encargaron de verificar el contenido de originalidad mediante la herramienta antiplagio Turnitin, entregando los resultados acordes a las exigencias de la Universidad.

Así, **BRAVO ROBLES TOMAS VICENTE y CALLE MEDOZA MARIA CARMEN**, con su trabajo titulado, **EFFECTO ANTIBACTERIANO DE SALES BILIARES SOBRE *Escherichia coli***, obteniendo en el informe de originalidad un 10% lo cual les permite continuar con los trámites correspondientes a su titulación.

Por la favorable acogida que se digna dar al presente anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,

Q.F. Karla Pacheco C. MSc.  
**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN**  
**CARRERA DE BIOFARMACIA / BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

---

