

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y
ARTES DE CHIAPAS

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

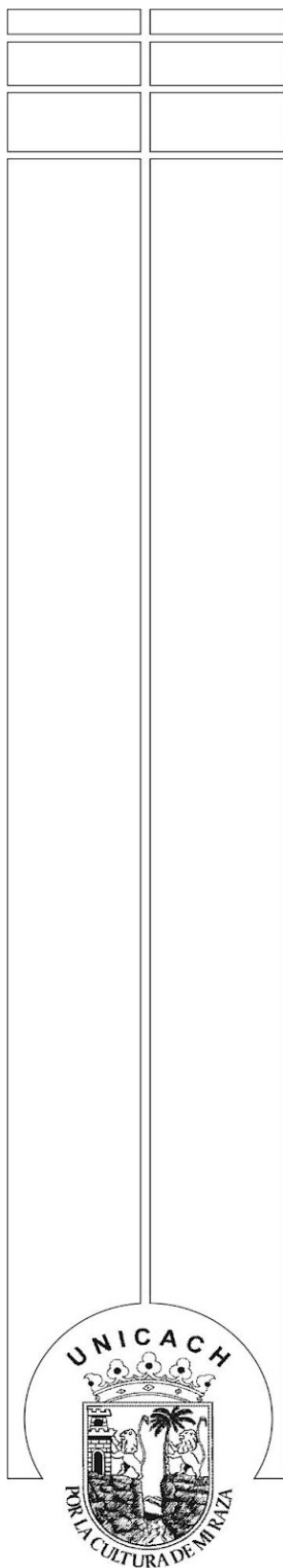
T E S I S

Perfil de resistencia a antimicrobianos
de aislados clínicos del género
Klebsiella en el sureste mexicano

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

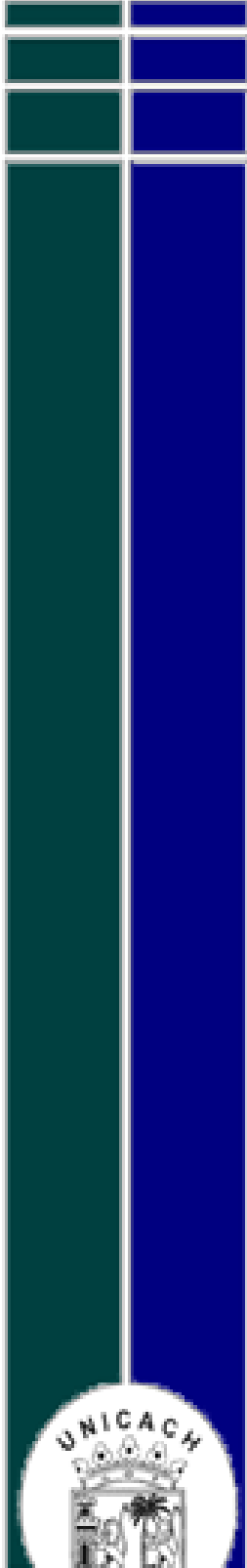
PRESENTA

ISAURA FARRERA ULLOA



Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Octubre de 2022



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

TESIS

Perfil de resistencia a antimicrobianos
de aislados clínicos del género
Klebsiella en el sureste mexicano

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN **BIOLOGÍA**

PRESENTA

Dr. Javier Gutiérrez Jiménez

ISAURA FARRERA ULLOA



Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Octubre de 2022



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS

INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

TESIS

Perfil de resistencia a
antimicrobianos de aislados clínicos
del género *Klebsiella* en el sureste
mexicano

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA

ISAURA FARRERA ULLOA

DIRECTOR

DR. JAVIER GUTIÉRREZ JIMÉNEZ

LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Octubre de 2022



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS
SECRETARÍA GENERAL
DIRECCIÓN DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE CERTIFICACIÓN ESCOLAR
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Lugar: Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
Fecha: 3 de octubre de 2022

C. Isaura Farrera Ulloa

Pasante del Programa Educativo de: Licenciatura en Biología

Realizado el análisis y revisión correspondiente a su trabajo recepcional denominado:

Perfil de resistencia a antimicrobianos de aislados clínicos del género *Klebsiella*

en el sureste mexicano

En la modalidad de: Tesis Profesional

Nos permitimos hacer de su conocimiento que esta Comisión Revisora considera que dicho documento reúne los requisitos y méritos necesarios para que proceda a la impresión correspondiente, y de esta manera se encuentre en condiciones de proceder con el trámite que le permita sustentar su Examen Profesional.

ATENTAMENTE

Revisores

Dra. Dolores Guadalupe Vidal López

Dr. José Antonio De Fuentes Vicente

Dr. Javier Gutiérrez Jiménez

Firmas:

[Firma]
[Firma]
[Firma]

Ccp. Expediente

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Hospital de Especialidades Pediátricas de esta entidad por brindarme su apoyo al facilitarme los datos que se trabajaron en esta tesis y estar siempre en la disposición de ayudar.

A mi director de tesis al Dr. Javier Gutiérrez Jiménez, sin usted, sin su paciencia y su constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil, usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan, por acompañarme en este largo proceso, gracias totales.

A mis sinodales, la Dra. Dolores Guadalupe Vidal López y al Dr. José Antonio De Fuentes Vicente, que estuvieron en la disposición de estudiar y aprobar mi tesis, gracias.

A mi madre, María Isabel Farrera Ulloa, muchas gracias, sin ti no hubiese llegado hasta este momento, eres y serás siempre mi motor para cumplir mis sueños, gracias por tu paciencia, por la confianza y por creer en mí en todo momento, te amo.

A mis amigos “Los Descarados” y Yazmín García, por todo su apoyo durante y después de la carrera, han sido pieza fundamental en mi formación académica, Sofía y Moisés con ustedes empecé este proyecto, ¡lo hemos logrado chicos! Muchas gracias.

DEDICATORIAS

Le dedico este trabajo a toda mi familia, por haber sido mi apoyo incondicional a lo largo de toda mi carrera universitaria y de mi vida.

Principalmente a mi mamá, María Isabel Farrera Ulloa, y a mi hermanito, Israel Cruz Farrera, que me enseñaron a afrontar las dificultades sin perder nunca la cabeza ni morir en el intento.

A mi hermano, Jesús Alberto Velasco Farrera, donde quiera que te encuentres te dedico este logro tan importante, confiabas plenamente en mí y siempre me apoyaste y me enseñaste a cómo luchar antes de rendirme, que gran lección de vida me dejaste, gracias.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MARCO TEÓRICO	5
	2.1 TAXONOMÍA DE <i>Klebsiella</i> (“NCBI,” 2020)	5
	2.2 CARACTERÍSTICAS DEL GÉNERO <i>Klebsiella</i>	5
	2.2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> , <i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	6
	2.2.2 <i>Klebsiella oxytoca</i>	7
	2.3 ANTIBIÓTICOS	7
	2.3.1 Mecanismo de acción de los antibióticos	8
	2.3.2 B-lactámicos	8
	2.3.2.1 Penicilinas	9
	2.3.2.2. Cefalosporinas	10
	2.3.2.3. Monobactamas	10
	2.3.2.4. Carbapenémicos	10
	2.3.3 Glicopéptidos	11
	2.3.4 Macrólidos	12
	2.5.5 Lincosamidas	12
	2.3.6. Aminoglucósidos	13
	2.3.7. Quinolonas	13
	2.3.8 Otros	14
	2.3.8.1 Tetraciclinas	14
	2.3.8.2. Metronidazol	16
	2.4. INFECCIONES NOSOCOMIALES	16
	2.5 RESISTENCIA BACTERIANA	17
	2.5.1 Mecanismos de resistencia bacteriana	18
	2.5.1.1. Inactivación enzimática	18
	2.5.1.2 Modificación del sitio activo	18
	2.5.1.3. Alteraciones de la permeabilidad	19
	2.5.1.3.1. Alteraciones de las membranas bacterianas	19
	2.5.1.3.2. Bombas de eflujo	19
	2.5.2. Clasificación de multirresistencia	19

III.	ANTECEDENTES	20
IV.	OBJETIVO	23
4.1	Objetivos específicos	23
V.	MÉTODOS	24
5.1	Obtención de datos	24
5.2	Manejo de datos	24
5.3	Análisis	24
5.4	Análisis estadísticos	25
VI.	RESULTADOS	27
VII.	DISCUSIÓN	37
VIII.	CONSLUSIONES	43
IX.	REFERENCIAS DOCUMENTALES	44

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Mecanismo de acción de diferentes antibióticos.	8
Cuadro 2. División de las quinolonas por generaciones: (Cué Brugueras et al., 2005)	14
Cuadro 3. Grupo de tetraciclinas (Vicente and Pérez-Trallero, 2010)	15
Cuadro 4. Clasificación de resistencia a los antimicrobianos (Camacho-Silvas et al., 2021; Seija et al., 2011).	19
Cuadro 5. Antibióticos usados y valores de corte.	25
Cuadro 6. Total de datos clasificados en masculino (M) y femenino (F).	27
Cuadro 7. Proporción de aislamientos de <i>Klebsiella</i> spp. de acuerdo al tipo de cultivo, en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México.	27
Cuadro 8. Especies de <i>Klebsiella</i> aisladas de acuerdo al material cultivado.	28
Cuadro 9. Ubicación de los pacientes con cultivos positivos a <i>Klebsiella</i> spp. en el HEP.	29
Cuadro 10. Cantidad de aislamientos del género <i>Klebsiella</i> en pacientes del HEP de Chiapas, México.	30
Cuadro 11. Relación entre el sexo y las especies del género <i>Klebsiella</i> .	32
Cuadro 12. Relación entre la presencia de la enzima BLEE con las cepas aisladas MDR.	34
Cuadro 13. Relación entre el sexo con la clasificación de resistencia bacteriana.	35
Cuadro 14. Clasificación de BLEE con respecto a los antibióticos betalactámicos.	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura química de la vancomicina (Quetglas and Perea, 2003)	12
Figura 2. Estructura química de la Lincomicina (Stahl, 2009)	13
Figura 3. Estructura química del metronidazol (Dingsdag and Hunter, 2018)	16
Figura 4. Proporción de aislamientos por año de <i>Klebsiella</i> spp. en el HEP.	31
Figura 5. Variación de aislamientos por año de las especies de <i>Klebsiella</i> en el HEP.	31
Figura 6. Perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de <i>Klebsiella</i> spp., recuperadas del HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas	33
Figura 7. Clasificación de resistencia antibiótica en cepas de <i>Klebsiella</i> spp. aisladas del HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.	34

RESUMEN

La resistencia bacteriana es un proceso adaptativo iniciado desde los orígenes de la presencia de bacterias en la tierra, como una estrategia de defensa a los antibióticos naturales presentes en el medio ambiente, tanto así que las bacterias han desarrollado antibióticos contra todos los blancos bioquímicos disponibles. Tal resistencia a antibióticos constituye una de las amenazas principales a la salud pública y a la salud individual de los pacientes en todo el mundo, 16 de cada 53 millones de personas mueren a causa de enfermedades infecciosas. Uno de los bacilos gramnegativos que exhibe resistencia a los antimicrobianos son los del género *Klebsiella* de la familia *Enterobacteriaceae*, formada por bacilos Gramnegativos, anaerobios facultativos y oxidasa negativos. Normalmente se encuentran en el medio ambiente, en aguas superficiales y residuales, en el suelo y plantas, así como también en las superficies mucosas de los mamíferos y en humanos se encuentra en las vías respiratorias superiores y en el tracto intestinal. Es por ello que en el siguiente trabajo se analizó el perfil de resistencia a antimicrobianos, con el fin de conocer el comportamiento de esta bacteria ante los antibióticos.

Durante 2015-2020, se recuperaron 794 aislamientos de las siguientes especies del género *Klebsiella*: 89.9% fueron de *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, 5.7% de *K. pneumoniae*, 3.7% de *K. oxytoca* y 0.80% de *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*. En el 2017 se registró la mayor cantidad de casos de infecciones causadas por *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (89.9%), en tanto que esta especie se recuperó en su gran mayoría de urocultivos (90.3%). Del total de datos obtenidos, 460 (57.9%) fueron del género masculino y 334 (42.1%) del género femenino. Por otro lado, en el servicio hospitalario de admisión continua se registró la mayor proporción de aislamientos (31.0%), lugar donde se atienden a pacientes provenientes de otros centros de salud. El perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Klebsiella* reveló que más de la mitad de cepas presentó resistencia a las penicilinas (ampicilina: 93.3%), seguido de los inhibidores de folatos

(trimetoprima/sulfametoxazol: 94.9%), cefalosporinas de 3a y 4a generación (Ceftriaxona: 87.7%) y fluoroquinolonas (ciprofloxacino: 61.4%). Con base al perfil de resistencia antimicrobiana, la mayor parte de las cepas aisladas fueron clasificadas como multidrogorresistentes (MDR) (70.4%). El 66.6% de las cepas de *Klebsiella* exhibieron la presencia de la enzima BLEE.

Los resultados presentados aquí muestran que las infecciones causadas por bacterias del género *Klebsiella* y principalmente productoras de BLEE, son un grave problema para los niños que acuden al Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas (HEP). La terapia común contra estas infecciones podría fracasar, si no se conoce este fenómeno de resistencia, es por ello que debemos ser conscientes de que la administración de cualquier antibiótico tiene una repercusión para la salud. Este tipo de revisiones se realizan con el fin de aportar registros actuales sobre la resistencia bacteriana en Chiapas y puntualizar que cada vez es más complicado su tratamiento, lo que aumenta la estadía hospitalaria, la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Es indispensable la difusión de este tipo de información para establecer mejores técnicas aislamientos, cuidados generales y uso de antimicrobianos.

I. INTRODUCCIÓN

Desde la incorporación de los fármacos antimicrobianos como herramienta terapéutica, se ha observado que ciertos microorganismos presentan resistencia natural a los antibióticos, o bien la adquieren por diversos mecanismos genéticos (Nercelles *et al.*, 2000). La resistencia a los antimicrobianos es un proceso adaptativo iniciado desde los orígenes de la presencia de bacterias en la tierra, como una estrategia de defensa a los antibióticos naturales presentes en el medio ambiente, tanto así que las bacterias han desarrollado antibióticos contra todos los blancos bioquímicos disponibles y al mismo tiempo los mecanismos de resistencia respectivos, por lo que la búsqueda de antibióticos nuevos no es la solución final y deben asociarse estrategias de prevención de enfermedades, control de infecciones asociadas a atención sanitaria (IAAS) y el uso adecuado de antimicrobianos (Durán, 2018). Tal resistencia a antibióticos constituye una de las amenazas principales a la salud pública y a la salud individual de los pacientes en todo el mundo (Aracil-García *et al.*, 2017). Se estima que 16 de cada 53 millones de personas mueren a causa de enfermedades infecciosas (Suárez Trueba *et al.*, 2015), es por esto que el conocimiento de la información sobre la resistencia a los antimicrobianos ayuda al médico clínico a tomar mejores decisiones en cuanto a la selección empírica del fármaco (Sifuentes-Osornio *et al.*, 1999).

Uno de los bacilos Gramnegativos que exhibe resistencia a los antimicrobianos son los del género *Klebsiella* de la familia *Enterobacteriaceae* (Cubero, 2016). Dicha familia está formada por bacilos Gram negativos, anaerobios facultativos y oxidasa negativos, se caracterizan por ser generalmente capsuladas, no móviles, productoras de la enzima lisina descarboxilasa, normalmente positivas a la prueba de Voges-Proskauer (Izquierdo Lazaro, 2003; Podschun and Ullmann, 1998). Por lo general, se encuentran en el medio ambiente (aguas superficiales y residuales, suelo y plantas), en las superficies mucosas de mamíferos, en tanto que en los humanos se les encuentra en las vías respiratorias superiores y en el tracto intestinal (Izquierdo Lázaro, 2003). En 1966 se reportó el primer aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, en tanto que en la década de los 80,

se comenzaron a registrar los primeros aislamientos de *Klebsiella* spp. resistente a las cefalosporinas de tercera generación; estos eventos fomentaron el aumento en el uso de las polimixinas y la tigeciclina, antimicrobianos ineficaces frente a cepas pandrogorresistentes como este género (Illas *et al.*, 2014). La especie *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* produce β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que se le considera como el principal reservorio a nivel hospitalario (Díaz Q *et al.*, 2004). *Klebsiella oxytoca* es otra especie perteneciente al género *Klebsiella*, que como se ha observado en otras especies del género, también produce BLEE, lo que les confiere resistencia a múltiples fármacos. Esta especie se ha aislado de diversas muestras clínicas, aunque principalmente se ha recuperado del esputo y hemocultivos, provocando infecciones respiratorias (Singh *et al.*, 2016) y un riesgo creciente para pacientes hospitalizados (Lowel *et al.*, 2012). Por ello, es considerada la segunda especie más frecuente de las infecciones hospitalarias, detrás de *K. pneumoniae* (Kovtunovych *et al.*, 2003). *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis* se consideran especies causantes de enfermedades crónicas de las vías respiratorias superiores, se han aislado de pacientes con rinitis atrófica (atrofia progresiva de la mucosa nasal) y de pacientes propensos a ciertas infecciones como el rinoscleroma, granuloma destructivo de la nariz y de la faringe (Jiménez de Anta y Losada, 1978). Por ello, las infecciones intrahospitalarias o nosocomiales por *Klebsiella*, son capaces de generar brotes importantes en sitios como las unidades de cuidados intensivos (UCI), así como en las áreas de oncohematología o neonatología. La divulgación sobre la resistencia de esta bacteria a diversos antibióticos ha permitido reconocer un problema clínico para el tratamiento de dichas infecciones, debido a que se reducen las formas de tratar las infecciones por la coresistencia y al consumo de antibióticos de última generación como las cefalosporinas, además de poseer resistencia a otros grupos de importancia clínica como aminoglucósidos y las quinolonas (Aracil-García *et al.*, 2017; Díaz Q *et al.*, 2004).

Ante los reportes constantes de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos se ha planteado un problema sanitario. Por ejemplo, se han reportado cepas de *Klebsiella* productoras de BLEE, multidrogorresistentes (MDR),

extensivamente resistentes a fármacos (XDR) o resistentes a todas las drogas disponibles -pandrogorresistentes-(PDR), debido a que son más difíciles y costosos de tratar (Prete *et al.*, 2019.; Wang *et al.*, 2013). El aumento desmedido de la prevalencia de infecciones causadas por cepas MDR y XDR dentro de las *Enterobacteriaceae*, refleja procesos de diseminación multifactorial que incluyen (i) la propagación de linajes genéticos multirresistentes globales de alto riesgo (HiR), (ii) adquisición de plásmidos multirresistentes y (iii) adquisición de genes de resistencia ubicados en transposones (Navon-Venezia *et al.*, 2017).

Gracias al descubrimiento de los antibióticos, como en el caso de la penicilina (primer antibiótico) por Alexander Fleming en 1928, el uso de estas sustancias se volvió muy popular para tratar enfermedades tanto en humanos como en animales, con lo que la mortalidad debido a las enfermedades infecciosas disminuyó en el siglo pasado (Díaz and Miguel, n.d.). Sin embargo, esto conllevó al uso inapropiado de éstos, haciendo proclive la aparición del fenómeno de resistencia a los antibióticos (Galvis *et al.*, 2019; Rho *et al.*, 2012). Esta se conoce como la capacidad de las bacterias de adquirir resistencia, es decir, que una bacteria que era destruida exitosamente con un antibiótico, después de ciertas circunstancias ya no es eliminada por aquél antimicrobiano (Cabello, 2007), lo que tiene como consecuencia que los microorganismos se vuelvan resistentes a ciertos tratamientos y sea difícil erradicar la enfermedad (Avellaneda Mariscal and Pecho Galarza, 2002), causando morbilidad y mortalidad (Durán, 2018). La OMS sugiere desarrollar y mejorar antibióticos para combatir esta situación (Quiñones Pérez, 2017).

Entre los patógenos con alta resistencia a los antibióticos se pueden citar a: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Haemophilus influenza* (Martín Algarra *et al.*, 2018), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* (Becerra *et al.*, 2009), *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. y *Klebsiella* spp. (Sánchez-García *et al.*, 2019). Este último género de bacteria se ha vuelto muy importante debido a que es una de las más

difíciles de tratar, la que ocasiona infecciones en el tracto urinario, pulmones, tejidos blandos y sepsis (Toro and Correa, 2010).

En México, la situación no difiere del resto del mundo, debido a que los casos de resistencia aumentan año con año, además de añadir el consumo inadecuado de antibióticos genéricos, lo que ha conducido al incremento de la resistencia bacteriana, puesto que los antibióticos genéricos contienen menos cantidad del compuesto activo en comparación a los de patente (Martínez *et al.*, 2014). Otras consecuencias son la prolongación de la estancia hospitalaria, el incremento en los costos médicos y el aumento de la mortalidad (Chamba *et al.*, 2019). En Chiapas, México, son utilizados con frecuencia antimicrobianos de amplio espectro en los hospitales de segundo y tercer nivel, sin registrar los datos sobre la resistencia antimicrobiana que esta práctica genera (Rincón-León and Navarro-Fuentes, 2016). Por lo anterior, el conocimiento del mapa de sensibilidad antimicrobiana en cada zona geográfica permitirá hacer frente a este problema, ya que se podría optimizar el uso de antibióticos y facilitar la elección del tratamiento empírico (Castro-Orozco *et al.*, 2010). En este trabajo se analizó el perfil de resistencia de cepas del género *Klebsiella*, aisladas de pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel del sureste mexicano. La utilidad de este estudio radica en conocer el perfil de resistencia a los antibióticos de este género en esta región del país, con la finalidad de poder proponer medidas sobre su uso y establecer medidas para controlar el desarrollo de la resistencia.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 TAXONOMÍA DE *Klebsiella* (“NCBI,” 2020)

Dominio: Bacteria

Filo: Proteobacteria

Clase: Grammaproteobacteria

Orden: Enterobacteriales

Familia: Enterobacteriaceae

Género: *Klebsiella*

Especie: *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae subsp.

pneumoniae

Klebsiella pneumoniae subsp.

ozaenae

Klebsiella oxytoca

2.2 CARACTERÍSTICAS DEL GÉNERO *Klebsiella*

El género *Klebsiella* agrupa bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* en el que se incluyen las especies *K. pneumoniae* (subespecies *pneumoniae*, *ozaenae* y *rhinoscleromatis*), *K. granulomatis*, *K. singaporensis*, *K. variicola* y *K. oxytoca* (Vergara *et al.*, 2015). Son bacterias encapsuladas Gramnegativas, inmóviles y no formadoras de esporas (Merla *et al.*, 2019; Podschun and Ullmann, 1998), fermentan la lactosa, son anaerobias facultativos, es decir, que pueden vivir en presencia como en ausencia de oxígeno, crecen a temperaturas entre 12 y 43° C y mueren a 55° C en 30 min. Son considerados quimioorganotróficos y tienen un

metabolismo tanto respiratorio como fermentativo (Gundogan, 2014). Incluye importantes patógenos de humanos y animales, distribuyéndose ampliamente en el medio ambiente (suelo y agua) y en animales (Nava-Centeno *et al.*, 2019; Passet and Brisse, 2018; Rodríguez *et al.*, 2019).

Estas bacterias han sido prominentes entre los bacilos Gramnegativos que causan infecciones nosocomiales y que presentan una resistencia transferible a los antibióticos (Peña *et al.*, 1998). Son el agente etiológico de varios tipos de infecciones en humanos, incluyendo las del tracto respiratorio, del tracto urinario (ITU) y las infecciones del torrente sanguíneo (Kovtunovych *et al.*, 2003; Martin and Bachman, 2018). Los miembros de este género expresan 2 tipos de antígenos en su superficie celular, el antígeno S (componente de lipopolisacárido) y K (polisacárido capsular), los que presentan un cierto número de variedades, nueve y ochenta, respectivamente (Tártara, 2013).

2.2.1 *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

Son bacterias anaerobias facultativas, Gramnegativas, encapsuladas, inmóviles, que fermentan lactosa, son consideradas miembros importantes de las enterobacterias (Tártara, 2013). Pueden sobrevivir en diversos nichos ecológicos (suelo, agua, plantas, insectos, aves, reptiles y distintos mamíferos), ya sea en forma de vida libre o asociadas a un huésped, por lo que estas bacterias pueden ser un organismo comensal o un patógeno potencial (Wyres *et al.*, 2020). Estas bacterias son productoras de carbapenemasas tipo KPC (Kp-KPC), lo que genera que estas bacterias causen un amplio espectro de infecciones (Lespada *et al.*, 2019). Provocan infecciones comunitarias y nosocomiales del tracto respiratorio y urinario, así como también del torrente sanguíneo (Daehre *et al.*, 2018), en tejidos blandos, heridas y en particular en pacientes con un sistema inmune comprometido; se encuentra normalmente en la microbiota normal de la boca, piel e intestinos (Moradigaravand *et al.*, 2017a; Tártara, 2013).

2.2.2 *Klebsiella oxytoca*

Es una bacteria Gramnegativa inmóvil en forma de bastoncillo que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* (Darby *et al.*, 2014). Es considerada una importante especie del género *Klebsiella*, puesto que causa infecciones nosocomiales y hospitalarias; se encuentra principalmente en el medio ambiente y reside en el tracto intestinal como una bacteria comensal, puede estar en el torrente sanguíneo y provocar enfermedades, en particular en pacientes con un sistema inmunológico comprometido (Moradigaravand *et al.*, 2017). Se puede cultivar a partir de la piel, membranas mucosas, orofaringe, tejidos de humanos y animales clínicamente afectados (Darby *et al.*, 2014).

2.3 ANTIBIÓTICOS

En 1947, S. A. Waksman definió el término “antibiótico” como: “una sustancia química, producida por microorganismos, que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento e incluso de destruir bacterias y otros microorganismos”; hoy en día tiene múltiples significados como: I) químico orgánico de origen natural o sintético que inhibe o mata las bacterias patógenas; II) cualquier sustancia química, o, III) sustancia antimicrobiana de origen bacteriano (Mohr, 2016). Su origen puede ser natural o biológico (obtenido de cultivos de microorganismos como hongos o bacterias), o semisintético (a partir de un núcleo de un agente obtenido de forma natural, pero algunas de sus características químicas han sido modificados para mejorar sus propiedades) (Paredes and Roca, 2004). De acuerdo a su origen y composición química se pueden dividir en las siguientes familias: i) β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de betalactamasas), ii) glicopéptidos (vancomicina), iii) macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), iv) lincosamidas (clindamicina), v) aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) y vi) quinolonas, otros (tetraciclinas, metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol) (Alvo V *et al.*, 2016).

2.3.1 Mecanismo de acción de los antibióticos

Cuadro 1. Mecanismo de acción de diferentes antibióticos (Chiriboga Sisalema, 2019)

Mecanismo de acción	Descripción	Ejemplo
Inhibidores de la síntesis de la pared celular	El antibiótico impide que la bacteria fabrique su pared celular de protección, dejando a la célula indefensa frente a las grandes presiones osmóticas para que finalmente se muera y rompa.	Amoxicilina Cefuroxima Fosfomicina
Antimicrobianos que actúan sobre las membranas celulares	Lesionan de manera directa o indirecta a la célula, al bloquear la capacidad de protección de la membrana celular.	Polimixinas
Inhibidores de los ácidos nucleicos (ADN/ARN)	Actúan bloqueando la síntesis de los ácidos nucleicos de esta manera impiden la multiplicación de las bacterias.	Ciprofloxacino
Inhibidores de la síntesis de proteínas	Impiden que las bacterias fabriquen proteínas por inhibición de los ribosomas bacterianos.	Gentamicina Tetraciclinas

2.3.2 B-lactámicos

Es una amplia familia de antibióticos bactericidas y uno de los grupos más numerosos y de mayor utilización clínica, incluye las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (Navarro *et al.*, 2010). Se clasifican juntos como resultado de su estructura central común: el anillo β -lactámico. Tienen similitudes

estructurales con los sitios de unión de los sustratos bacterianos que les permiten unirse e inactivar las transpeptidasas involucradas en la síntesis de la pared celular bacteriana (Williams, 1999). Ocupan un 65% de todos los antibióticos inyectables, son eficaces y se prescriben ampliamente (Bush and Bradford, 2016).

El mecanismo de acción de estos antibióticos es: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, se sitúa por fuera de la membrana citoplasmática y está compuesta principalmente de una glucoproteína llamada peptidoglucano, las bacterias Gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglucano (Suárez and Gudiol, 2009). Los β -lactámicos son compuestos capaces de inhibir la síntesis de la pared bacteriana, es decir, las fases iniciales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen las proteínas fijadoras de penicilina (PBP -*Penicillin binding protein*-), las que tienen actividad de transpeptidasa, transglucosilasa y carboxipeptidasa, por lo que pueden entrelazar los componentes del peptidoglucano. Los β -lactámicos bloquean estas enzimas y activan un sistema de enzimas líticas, llamadas autolisinas (cuya función es inversa a las PBP) y están implicadas en la degradación del peptidoglucano. Esta proteína está en constante renovación, resultante del equilibrio entre los procesos de síntesis (PBP) e hidrólisis (autolisinas a bajo nivel de actividad); la rotura de este equilibrio por los β -lactámicos provoca la muerte bacteriana, dejando expuesta la bacteria en el medio (Calvo and Martínez-Martínez, 2009).

2.3.2.1 Penicilinas

Las penicilinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro y se utilizan para el tratamiento de numerosas infecciones, son principalmente activos contra bacterias Grampositivas y se clasifican en varias subcategorías que se diferencian por su estructura química y actividad antimicrobiana (Menezes *et al.*, 2019). Son los antimicrobianos más frecuentes y utilizados porque son eficaces, de baja toxicidad y relativamente baratos, esta eficacia se debe a la acción bactericida, la excelente

distribución por los espacios corporales y el amplio espectro de actividad (Wright and Wilkowske, 1983).

2.3.2.2. Cefalosporinas

Son agentes antimicrobianos de amplio espectro de actividad, de eficacia aprobada y de perfil de seguridad favorable, se dividen en cuatro generaciones en función de su espectro de actividad, la cuarta generación ha ampliado su actividad frente a Grampositivos en comparación con la primera y segunda generación, y la tercera generación ha tenido una mayor cobertura ante los Grampositivos, así como ante *Pseudomonas* spp. y algunas *Enterobacteriaceae*, incluyendo las que producen betalactamasas (Martín-Aragón, 2011).

2.3.2.3. Monobactamas

Estos antibióticos reciben su nombre por contener un anillo monocíclico flexible y carecer de un resto de ácido carboxílico, sin un segundo anillo fusionado al anillo de betalactámicos, sin embargo los compuestos altamente activos de este grupo contienen, por regla general, la cadena lateral de aminotiazol, conocida por estar asociada con una buena actividad antimicrobiana y estabilidad de betalactamasas en las cefalosporinas (Aronson, 2016). Actúan sólo contra bacilos Grampositivos, incluidos *Pseudomonas aeruginosa*, y no son activos contra bacterias grampositivas y anaerobios, se distribuyen ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, con un perfil de toxicidad similar al de otros antibióticos β -lactámicos (Kuriyama *et al.*, 2014).

2.3.2.4. Carbapenémicos

Los carbapenémicos juegan un papel muy importante en el arsenal de antibióticos, poseen el espectro más amplio de actividad y la mayor potencia contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, a menudo son usadas como último recurso cuando el paciente presenta una enfermedad grave o alberga bacterias muy resistentes (Papp-Wallace *et al.*, 2011). Son antibióticos de 3-lactámicos, que en comparación con las penicilinas, éstos se caracterizan por tener un átomo de carbono en lugar de un átomo de azufre en la posición 1 y un enlace insaturado entre los átomos de

carbono 2 y 3, al ser 3-lactámicos los carbapenémicos actúan inhibiendo la síntesis de peptidoglicano bacteriano mediante la unión a las PBP (Ragnar Norrby, 1995).

2.3.3 Glicopéptidos

Son un grupo de antibióticos bactericidas de espectro estrecho, activos sólo frente a gérmenes grampositivos multirresistentes; son considerados moléculas de estructura compleja que actúan en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglucano (Pigrau and Almirante, 2009). El primer antibiótico que se introdujo para uso clínico fue la vancomicina, en 1956, por su actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina (MRSA-methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). Este actúa interfiriendo con la síntesis de la pared celular bacteriana (Cánovas Fernández *et al.*, 2002).

Los glucopéptidos son fármacos bactericidas frente a cocos y ciertos bacilos grampositivos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la pared bacteriana. Para el caso de la vancomicina, este antibiótico altera la permeabilidad de la membrana o la inhibición de la síntesis de RNA (Quetglas and Perea, 2003). Las cadenas de peptidoglicano (PG) que conforman la pared celular, se ensamblan en capas que quedan entrecruzadas por puentes interpéptido, los que enlazan el dipéptido D-alanil-D-alanina (D-ala-D-ala) de la cadena naciente de PG y la pentaglicina de la cadena adyacente preexistente. El mecanismo se basa en su unión al dipéptido terminal D-ala-D-ala del monómero de mureína, la que se puede dar a tres niveles:

- Residuos D-ala-D-ala libres de las capas ensambladas de PG
- Cadenas nacientes de PG
- Monómeros de mureína a nivel citoplasmático

La síntesis del PG queda completamente inhibida si el glucopéptido se une al monómero de mureína a nivel citoplasmático, pues este último ya no servirá como sustrato para polimerizar la cadena naciente (Doménech Ariza, 2006).

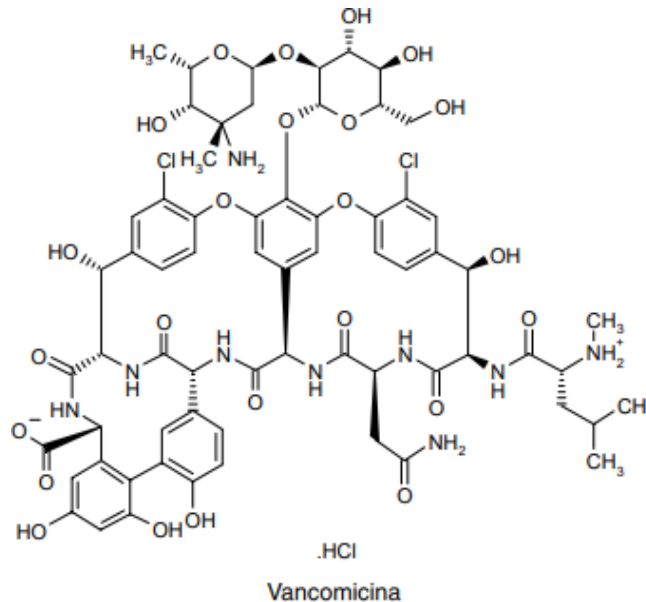


Figura 1. Estructura química de la vancomicina (Quetglas and Perea, 2003)

2.3.4 Macrólidos

Constituyen un gran grupo de antibióticos muy útiles en el tratamiento de diversas infecciones extrahospitalarias, que combinan un considerable margen de seguridad con una eficacia clínica adecuada (Rodrigo, 2010). Son una clase de antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma bacteriano, con un amplio espectro de actividad contra muchas bacterias Grampositivas y algunas Gramnegativas (Reijnders *et al.*, 2020).

2.5.5 Lincosamidas

Las lincosamidas (lincomicina y clindamicina) es un antibiótico obtenido en 1962 por purificación, a partir de un actinomiceto (Stahl, 2017) y así como los macrólidos inhiben la síntesis proteica a nivel del ribosoma 50S. Para las lincosamidas, los cocos Grampositivos y los bacteroides son un blanco fácil, en cambio los bacilos Gramnegativos y los enterococos excepto *Enterococcus faecium* son naturalmente resistentes (Stahl, 2009). Su estructura química se caracteriza por un aminoácido y un azúcar unidos por un enlace amida.

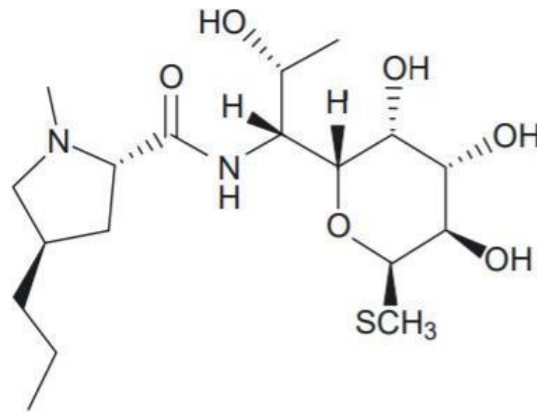


Figura 2. Estructura química de la Lincomicina (Stahl, 2009)

2.3.6. Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos (AG) son una familia de antimicrobianos, conformada por sustancias básicas, su acción se inhibe en medios ácidos o abundantes en cationes divalentes (Aliño Santiago *et al.*, 2007), por lo que no actúa bien en secreciones bronquiales, abscesos, necrosis tisular ni en localizaciones con abundantes detritos orgánicos (Molina *et al.*, 2009). Una de las características que representa a los AG es su elevada actividad bactericida, es decir, se ha demostrado que puede ocasionar muerte bacteriana antes de los 60 min en *Escherichia coli in vitro*, cuando es sometida a concentraciones bactericidas de gentamicina y amikacina (Mella M. *et al.*, 2004). Una molécula de AG se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Según el componente aminociclitol, los AG se pueden clasificar en dos grandes grupos: *aminoglucósidos con aminociclitol* y *aminociclitol sin aminoglucósido* (Molina *et al.*, 2009).

2.3.7. Quinolonas

Las quinolonas son un grupo de antibióticos que ha tenido mayor auge en los últimos años, desde la primera de ellas descubierta en 1962, el ácido nalidíxico, que presenta una buena actividad contra los microorganismos Gramnegativos aeróbicos, tiene poca penetración tisular y alcanza niveles séricos bajos, pero altas concentraciones en la orina, por lo que su uso se limita a infecciones de tracto urinario (ITU) (Cué Brugueras *et al.*, 2005). Su estructura química está formada por

dos anillos, con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3 (Alós, 2003). El mecanismo de acción que presentan es la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano, entran a la célula a través de las porinas (canales de agua de la membrana), e interfieren con la acción del ADN girasa bacteriana (topoisomerasa II), formando complejos enzimáticos con la misma, este mecanismo usa para los gérmenes Gramnegativos (Maguiña Vargas and Solari Zerpa, 2002). Se dividen en generaciones (cuadro 2):

Cuadro 2. División de las quinolonas por generaciones (Cué Brugueras et al., 2005)

1ª generación	2ª generación	3ª generación	4ª generación
Ácido nalidíxico (oral)	Ciprofloxacino (oral, inyección)	Levofloxacino (oral, inyección)	Balofloxacino (oral)
Ácido oxolínico (oral)	Enoxacino (oral)	Esparfloxacino (oral)	Clinafloxacino (oral)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacino (oral, inyección)	Tosufloxacino (oral)	Gatifloxacino (oral, inyección)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacino (oral)		Gemifloxacino (oral, inyección)
Cinoxacino (oral)	Norfloxacino (oral)		Moxifloxacino (oral, inyección)
Rosoxacino (oral)	Ofloxacino (oral, inyección)		Pazufloxacino (oral, inyección)
	Pefloxacino (oral, inyección)		Sitafloxacino (inyección)
			Trovofloxacino (oral, inyección)

2.3.8 Otros

2.3.8.1 Tetraciclinas

Las tetraciclinas se descubrieron durante los años 40 y se trata de antibióticos de amplio espectro que muestran actividad frente a un gran número de bacterias Gramnegativas y positivas, rickettsias, micoplasmas, clamidias y protozoos. Se

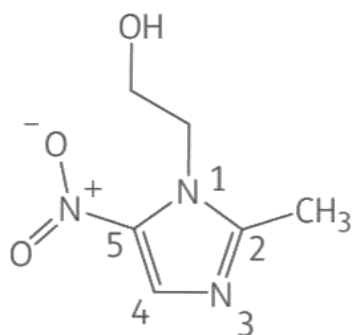
descubrieron como productos naturales de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens* (Alvarez and Revuelta, 2010). Estos antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias, tienen gran actividad en varios microorganismos, por lo que se convirtieron en antibióticos de uso habitual (Vicente and Pérez-Trallero, 2010). En el cuadro 3 se muestran los tipos de tetraciclinas.

Cuadro 3. Grupo de tetraciclinas (Vicente and Pérez-Trallero, 2010)

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948-1963)	Clortetaciclina	Producidas por 2 diferentes especies de <i>Streptomyces</i> descubiertas a finales de la década de 1940
	Oxitetraciclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Tetraciclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
	Demeclociclina	
	Rolitetraciclina	
	Limeciclina	
	Metaciclina	
Segunda (1965-1972)	Doxiciclina	Derivados semisintéticos de las primeras
	Minociclina	
Tercera (1993-)	Glicilciclinas (tigeciclina)	Derivado sintético de minociclina
	Amimeyilciclinas (PTK 7906)	En desarrollo experimental

2.3.8.2. Metronidazol

El metronidazol es un antibiótico que fue descubierto en la década de 1950, cuando intentaron crear un producto sintético a partir de una especie de *Streptomyces* para afectar al protozoo *Trichomonas vaginalis* (Freeman *et al.*, 1997). Es un derivado heterocíclico con un núcleo de 5 átomos y un radical NO₂, contiene un ácido débil y un anillo hidrófobo (Fig. X). Su mecanismo de acción consiste en alterar la estructura del ADN. Tras ingresar a la célula mediante difusión pasiva, es reducido por proteínas del metabolismo anaerobio que sólo algunas bacterias anaerobias, parásitos y microaerófilas contienen; luego de su reducción el metronidazol produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos que son tóxicos para la célula (Pérez-Trallero and Iglesias, 2003).



(I) Metronidazole

Figura 3. Estructura química del metronidazol (Dingsdag and Hunter, 2018)

2.4. INFECCIONES NOSOCOMIALES

Las infecciones nosocomiales (IN) son aquellas que se presentan durante el ingreso hospitalario, principalmente en las primeras 72 horas de hospitalización. Se ha visto relacionado que aparecen por la falta de cuidado sanitario en un sentido más amplio; las infecciones se han vuelto la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares (Olaechea *et al.*, 2010). A veces son un motivo de

ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la permanencia en ellas, se ha convertido en un problema muy importante que aparecen en los servicios que atienden a pacientes críticos, siendo proclives a una mayor mortalidad y costos sanitarios muy elevados (Zaragoza *et al.*, 2014). Un ejemplo de ello son los recién nacidos que ingresan a cuidados intensivos neonatales por la presencia de infecciones nosocomiales, que son una causa importante de morbilidad y mortalidad (González-Saldaña *et al.*, 2011). Hasta hace algunos años, la infección nosocomial más frecuente era la infección del tracto urinario. En la actualidad, son las infecciones del tracto respiratorio, las que están relacionadas con procedimientos asistenciales invasivos: infección del tracto urinario con el cateterismo urinario, infección del tracto respiratorio con la ventilación mecánica invasiva y la bacteriemia de catéter invasivo con el cateterismo vascular, estas actúan con la disrupción de las defensas del huésped por una incisión o dispositivo, permitiendo la invasión por microorganismos en la microbiota del paciente, pudiendo ser en la microbiota endógena, secundaria endógena o microbiota exógena (Pujol and Limón, 2013).

2.5 RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es considerada un fenómeno biológico natural (García C, 2003), por ello a las bacterias ambientales se les considera como el principal reservorio de los genes de resistencia de las bacterias que colonizan e infectan a los humanos (Alós, 2015). Una de las razones más comunes de la resistencia a los antibióticos es el consumo inadecuado de estos permitiendo que el antibiótico sea incapaz de actuar de forma eficaz ante la bacteria (Becares Matecón *et al.*, 2011). La resistencia en las bacterias puede ser de forma natural (intrínseca) o adquirida, la resistencia natural se considera una propiedad específica de las bacterias, aquellas que produzcan un antibiótico por ende serán resistentes (Chiriboga Sisalema, 2019; Fernández Riverón *et al.*, 2003), los genes de resistencia a los antibióticos han permitido que las bacterias puedan adquirir capacidades suficientes para sobrevivir en presencia del antibiótico, esta resistencia es adquirida a través de la transferencia de material genético o mediante mutación, los fragmentos de ADN que dan la resistencia se transfiere por dos vías:

- Transferencia vertical de genes, es decir, el material genético es transferido directamente de bacterias parentales a bacterias hijas (Chiriboga Sisalema, 2019).
- Transferencia horizontal de genes: se refiere a cuando dos bacterias no emparentadas se transfieren material genético a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones (Fernández Riverón *et al.*, 2003), esta forma es rápida y eficaz para la adquisición de genes por parte de bacterias receptoras, que les permite vivir en ambientes hostiles bajo presiones selectivas (Chiriboga Sisalema, 2019).

2.5.1 Mecanismos de resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular o bioquímico, dando a conocer 3 mecanismos principales en donde las bacterias pueden adquirir resistencia de acuerdo al mecanismo expresado o al mecanismo de acción del antibiótico (Pérez-Cano and Robles-Contreras, 2013).

2.5.1.1. Inactivación enzimática

Mediante este mecanismo, las enzimas bacterianas evitan que se lleve a cabo la correcta función del antibiótico al alterar su estructura química, muchos de los antibióticos contienen enlaces químicos tales como amidas o ésteres que son hidrolíticamente susceptibles, por lo que las bacterias pueden producir enzimas que impiden la actividad antibiótica por la orientación y la destrucción de estos enlaces (Troncoso *et al.*, 2017). Las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas, aunque no son las únicas, ya que también se han descrito las carbapenemasas (Acosta and Vargas, 2018).

2.5.1.2 Modificación del sitio activo

Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se unirá, por ejemplo, en los carbapenémicos, la modificación del complejo enzimático encargado de la síntesis del peptidoglicano, es decir, las PBP (*penicillin-binding-protein*), disminuyen

su afinidad por los betalactámicos sin afectar su función dentro de la célula bacteriana (Monge, 2013).

2.5.1.3. Alteraciones de la permeabilidad

2.5.1.3.1. Alteraciones de las membranas bacterianas

Este mecanismo busca alterar la barrera celular, obedecen principalmente a mutaciones que inciden en el diámetro y/o número de porinas (estructuras proteicas que determinan la permeabilidad de la membrana externa (Troncoso *et al.*, 2017), que impiden la entrada de ciertos antibióticos al interior de la bacteria (Moreno M *et al.*, 2009; Pérez, 1998).

2.5.1.3.2. Bombas de eflujo

Es un mecanismo inespecífico que afecta a diversos grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol (Vignoli and Seija, 2008), es mediado por proteínas transmembranales las cuales por medio de canales exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra (Pérez-Cano and Robles-Contreras, 2013).

2.5.2. Clasificación de multirresistencia

Se considera multirresistente al microorganismo que presenta resistencia adquirida *in vitro* a más de un fármaco antibacteriano, se puede dividir en 3 niveles (cuadro 4) (Camacho-Silvas *et al.*, 2021):

Cuadro 4. Clasificación de resistencia a los antimicrobianos (Camacho-Silvas *et al.*, 2021; Seija *et al.*, 2011).

Resistencia bacteriana	Definición
Multidrogorresistente (MDR)	No sensible al menos a un antimicrobiano de tres o más familias farmacológicas.
Extensivamentedrogorresistente (XDR)	No sensible a un fármaco de todas las categorías, menos a dos o una categoría.
Pandrogorresistente (PDR)	Resistente a todos los agentes antimicrobianos de todas las categorías.

III. ANTECEDENTES

Livermore y Yuan (1996) realizaron un estudio sobre la resistencia antibiótica y la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Klebsiella* spp. aisladas de unidades de cuidados intensivos (UCI) en Europa (35 centros de Europa occidental y meridional). Recuperaron 966 aislamientos, siendo la mayoría de *Klebsiella pneumoniae* (n=716), seguido de *Klebsiella oxytoca* (n=248) *Klebsiella ozaenae* (n=2). Más del 88% de los supuestos productores de BLEE fueron resistentes a ceftazidima, ceftriaxona y aztreonam, en tanto que entre los aislados BLEE negativos, la mayoría de los aislamientos fueron susceptibles (98% en *K. pneumoniae* y 87% en *K. oxytoca*).

Stock y Wiedeman (2001) examinaron la susceptibilidad antibiótica natural de 221 cepas del género *Klebsiella*. Las muestras fueron procedentes de diferentes centros de estudios de Alemania y se aislaron de muestras clínicas, así como del medio ambiente (agua, plantas y suelo). Las especies aisladas fueron *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (n=40), *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* (n=37), *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* (n=10), *K. oxytoca* (n=44), *K. planticola* (n=40), *K. ornithinolytica* (n=25) y *K. terrigena* (n=25). Todas las cepas de *Klebsiella* fueron naturalmente resistentes o intermedios a la amoxicilina, ticarcilina, y fueron naturalmente sensibles o intermedios a penicilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, trimetoprima. De todas las cepas analizadas, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* fue más susceptible a los glicopéptidos, *K. oxytoca* y *K. terrigena* fueron más susceptibles a cefazolina, cefoperazona y fosfomicina, respectivamente.

Barrera Monterroso (2005) determinó el perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* en el Sanatorio privado "Nuestra Señora del Pilar" en Guatemala, Guatemala. De los 162 aislamientos, la mayoría exhibieron betalactamasas de espectro ampliado-BLEA (N=103) y 15 presentaron betalactamasas de espectro extendido -BLEE-. Entre las cepas con fenotipo BLEA, 49.38% fueron de *Escherichia coli*, seguidos de *Klebsiella pneumoniae* (10.49%) y *Klebsiella oxytoca* (1.85%); los aislamientos con fenotipo

tipo BLEE, 8.02% fueron *E. coli* y 1.23% de *Klebsiella pneumoniae*. Por otro lado, también se documentó la codificación de resistencia hacia aminoglucósidos, quinolonas y sulfonamidas en las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*.

López *et al.*, (2007) realizaron un estudio acerca de la resistencia en bacterias aisladas de pacientes con infecciones nosocomiales, hospitalizados en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional Siglo XXI de la ciudad de México. Sus resultados revelaron que el 60% de los aislamientos fueron Gramnegativos, siendo las bacterias más frecuentes *Staphylococcus coagulasa*-negativa, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia fue mayor para amikacina (44% vs 29% $p=0.04$), imipenem (26% vs 12% $p=0.02$), norfloxacin (30% vs 17% $p=0.047$) y cefepime (30% vs 10% $p=0.001$). La bacteria. *K. pneumoniae* tuvo mayor resistencia a ceftazidima y a amikacina, *E. coli* la mayor resistencia se observó para norfloxacin, *Enterobacter* a ceftazidima y *Pseudomonas aeruginosa* fue a imipenem.

Guimarães *et al.*, (2016) analizaron el perfil de resistencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes ambulatorios e ingresados en el Hospital Universitario de la Universidad Estatal de Maringá de Paraná, Brasil. Más de la mitad de las cepas se aislaron de orina (54.1%) y 26.2% de muestras de sangre. Tuvo una baja sensibilidad a las penicilinas (amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam), en tanto que la sensibilidad a las monobactamas, quinolonas y sulfametoxazol/trimetoprim fue por encima del 50%. Para las cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas y glicilciclina, las cepas exhibieron una sensibilidad de hasta 82.8%, en tanto que para los carbapenémicos fluctuó del 80 al 96.7%.

Rodríguez López (2018) analizó el perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* en el servicio UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Trujillo, Perú, durante octubre-diciembre del 2016. Sus resultados mostraron que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron las más resistentes de acuerdo a lo siguiente: 100% a la ampicilina, 92% al

sulfametoxazol/trimetoprim, 75% a la cefazolina, 75% a la tetraciclina, 75% al ciprofloxacino, 67% a la ceftriaxona, 67% a la cefuroxima y 67% a la gentamicina. En cuanto a los aislados de *A. baumannii* estos fueron resistentes a ampicilina (90%), cefotaxima (80%), cefazolina (90%), cefuroxima (80%), en tanto para gentamicina y sulfametoxazol/trimetoprim fue igual (70%).

De 2012 al 2014, Pereira da Silva & Gurgel Velasquez (2017) estudiaron el perfil de resistencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* recuperados en la unidad UCI de adultos y neonatos de un hospital de Paraná, Brasil. La resistencia registrada fue de 47.1% entre los aislamientos, los que además expresaron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y 23.5% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* mostraron la presencia de carbapenemasa (KPC).

IV. OBJETIVO

Determinar el perfil de resistencia de aislados clínicos del género *Klebsiella* en pacientes pediátricos del sureste mexicano.

4.1 Objetivos específicos

- Obtener la proporción de aislamientos de *Klebsiella* spp. de acuerdo al tipo de material biológico.
- Determinar la especie de *Klebsiella* más frecuente en los cultivos microbiológicos.
- Determinar el perfil de susceptibilidad de especies del género *Klebsiella* aisladas de casos clínicos de niños con infecciones nosocomiales.
- Determinar la proporción de cepas BLEE.
- Determinar la proporción de cepas MDR, XDR, PDR.
- Analizar si existe asociación entre los factores de los niños afectados con los perfiles de resistencia de especies del género *Klebsiella*.

V. MÉTODOS

5.1 Obtención de datos

Mediante un convenio suscrito entre la Unicach y el Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) de Tuxtla Gutiérrez, el nosocomio proveyó la base de datos de aislamientos clínicos del género *Klebsiella* de infantes ambulatorios y hospitalizados del HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; los datos fueron registrados con la plataforma WHONET®.

5.2 Manejo de datos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Los datos correspondieron a un periodo de 5 años, del 2015 al 2020, los que incluyeron número de folio, nombre, edad de paciente, área donde fue ingresado el paciente (Unidad de terapia intensiva pediátrica -UTIP-, Unidad de cuidados intensivos neonatales -UCIN-, Unidad de terapia intensiva neonatal -UTIN-, admisión continua, lactantes, preescolares, escolares, hematología, clínico quirúrgico), tipo de muestra, nombre del microorganismo aislado y el resultado de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana, indicando la concentración del antibiótico ensayado.

5.3 Análisis

Los datos se capturaron en el programa Excel®, en tanto que, de acuerdo a los valores obtenidos del reto antimicrobiano, las cepas se clasificaron como sensible, intermedio y resistente, con base a los valores de corte establecidos en el *Clinical and Laboratory Standards Institute 2015 y 2020 (CLSI)* (Cuadro 5). Con base en el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de cada cepa y de acuerdo al criterio establecido, se determinaron los fenotipos de resistencia tales como multidrogosresistentes (MDR), cuando las cepas fueron resistentes a ≥ 3 categorías diferentes de antibióticos; si las cepas fueron resistentes a ≥ 6 categorías diferentes de antibióticos se clasificaron como extremadamente resistentes (XDR) y si fueron resistentes a todas las categorías de antimicrobianos como pandrogosresistentes (PDR) (Magiorakos *et al.*, 2012).

5.4 Análisis estadísticos

Los datos se transfirieron al programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 25, en el que se efectuaron los análisis estadísticos como los datos descriptivos, la proporción de cepas resistentes a antibióticos de acuerdo al periodo de tiempo mediante regresión lineal y el análisis de variables no paramétricas con la prueba de chi cuadrada de Pearson, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, con un nivel de significancia de p igual o menor a 0.05 para todas las pruebas.

Cuadro 5. Antibióticos usados y valores de corte.

		Diámetro de halo de inhibición (mm)			
Categoría de antibiótico	Antibiótico	S	I	R	Referencia
Betalactámicos	Ampicilina	≤8	16 ^	≥32	CLSI 2020
	Amoxicilina/ácido clavulánico	≤8/4	16/8^	≥32/16	CLSI 2020
	Piperacilina	≤16	32-64^	≥128	CLSI 2020
Cefalosporinas	Ceftazidima	≤4	8^	≥16	CLSI 2020
	Cefalotina	≥8	16	≥32	CLSI 2015
	Cefixima	≤1	2^	≥4	CLSI 2020
	Cefpodoxima	≤2	4^	≥8	CLSI 2020
	Ceftriaxona	≤1	2^	≥4	CLSI 2020
	Cefotaxima	≤1	2^	≥4	CLSI 2020
	Cefuroxima	≤4	8-16^	≥32	CLSI 2020
	Cefazolina	≤2	4	≥8	CLSI 2020
	Cefepima	≤2	4-8	≥16	CLSI 2020

	Cefoxitina	≤8	16 [^]	≥32	CLSI 2020
Aminoglucósidos	Amicacina	≤16	32 [^]	≥64	CLSI 2020
	Gentamicinas	≤4	8 [^]	≥16	CLSI 2020
	Tobramicina	≤4	8 [^]	≥16	CLSI 2020
Tetraciclinas	Minociclina	≤4	8	≥16	CLSI 2020
	Tetraciclina	≤4	8	≥16	CLSI 2020
Quinolonas y Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	≤0.25	0.5 [^]	≥1	CLSI 2020
	Levofloxacino	≤0.5	1 [^]	≥2	CLSI 2020
Monobactámicos	Aztreonam	≤4	8 [^]	≥16	CLSI 2020
Polimixina	Colistina	-	≤2 [^]	≥4	CLSI 2020
Carbapenémicos	Meropenem	≤1	2	≥4	CLSI 2020
Nitrofurano	Nitrofurantoína	≤32	64	≥128	CLSI 2020
Bactericida de amplio espectro	Ampicilina/Sulbactam	≤8/4	16/8 [^]	≥32/16	CLSI 2020
Trimetropin/Sulfametoxazol	Trimetropin/sSulfametoxazol	≤2/38	-	≥4/76	CLSI 2020
Penicilina de espectro extendido	Ticarcilina/Ácido clavulánico	≤16/2	32/2-64/2 [^]	≥128/2	CLSI 2020
	Piperacilina/Tazobactam	≤16/4	32/4-64/4 [^]	≥128/4	CLSI 2020
Trimetoprima	Trimetoprima	≤8	-	≥16	CLSI 2020

El símbolo “[^]” se encuentra en los agentes antimicrobianos que tienen la capacidad para concentrarse en la orina.

VI. RESULTADOS

En total se registraron 794 datos, de los cuales 460 corresponden al género masculino, 334 al género femenino (Cuadro 6).

Cuadro 6. Total de datos clasificados en masculino (M) y femenino (F)

Sexo	N (%)
M	460 (57.9)
F	334 (42.1)

En el cuadro 7 se muestra la distribución de aislamientos de *Klebsiella* spp. de acuerdo al material biológico analizado, siendo la principal fuente de aislamiento los urocultivos, hemocultivos y aspirados bronquiales (30, 23.6 y 16.9%, respectivamente).

Cuadro 7. Proporción de aislamientos de *Klebsiella* spp. de acuerdo al tipo de cultivo, en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México.

Fuente de aislamiento	Tipo de espécimen	Cantidad de aislamientos de <i>Klebsiella</i> spp. N (%)
Especimen Biológico	Urocultivo	238 (30.0)
	Hemocultivo	187 (23.6)
	Aspirado bronquial	134 (16.9)
	Heridas	93 (11.7)
	Coprocultivo	9 (1.1)
	Absceso	8 (1.0)
	Exudado vaginal y vulvar	6 (0.8)
	Espujo	5 (0.6)
	Agua	4 (0.5)
	Lavado de bronquiolo alveolar	3 (0.4)
	Líquido de diálisis pleural	3 (0.4)
	Líquido pleural	2 (0.3)

	Tejidos	2 (0.3)
	Secreción ótica	1 (0.1)
	Hisopado anal	1 (0.1)
Especimen No Biológico	Punta de catéter	89 (11.2)
	Orificio de salida de catéter	8 (1.0)
	Penrose	1 (0.1)
	Total	794 (100)

En el cuadro 8 se muestra la frecuencia y proporción de las especies de *Klebsiella* recuperadas, de acuerdo a la fuente de aislamiento; la bacteria *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* se recuperó con mayor frecuencia del aspirado bronquial, urocultivos y hemocultivos (92.5, 90.3 y 89.3%, respectivamente), *K. pneumoniae* de los urocultivos (7.1%), *K. oxytoca* de hemocultivos (5.9%) y *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* de aspirado bronquial y hemocultivo (1.5% cada una).

Cuadro 8. Especies de *Klebsiella* aisladas de acuerdo al material cultivado

	TIPO DE ESPÉCIMEN	Especies de <i>Klebsiella</i> N (%)			
		<i>K.pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K.pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>
BIOLÓGICOS	ASPIRADO BRONQUIAL	124 (92.5)	6 (4.5)	2 (1.5)	2 (1.5)
	UROCULTIVO	215 (90.3)	17 (7.1)	6 (2.5)	0 (0.0)
	HEMOCULTIVO	167 (89.3)	7 (3.7)	11 (5.9)	2 (1.1)
	HERIDAS	81 (87.1)	5 (5.4)	6 (6.5)	1 (1.1)
	COPROCULTIVO	9 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ABSCESOS	8 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	EXUDADO VAGINAL Y VULVAR	6 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AGUA	4 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ESPUTO	4 (80)	1 (20)	0 (0.0)	0 (0.0)
	LAVADO DE BRONQUIOS ALVEOLARES	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	LÍQUIDO DIÁLISIS PLEURAL	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	LÍQUIDO PLEURAL	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TEJIDOS	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SECRECIÓN ÓTICA	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HISOPADO ANAL	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NO BIOLÓGICOS	PUNTA DE CATÉTER	76 (85.4)	8 (9)	4 (4.5)	1 (1.1)
	ORIFICIO DE SALIDA DE CATÉTER	7(87.5)	1(12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PENROSE	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

De acuerdo a la procedencia de los pacientes, se agruparon en hospitalizados (N=351; 44.2%) y ambulatorios (N=443; 52.1%), los cuales fueron ubicados en las diferentes áreas del Hospital: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), admisión continua, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN), Lactantes, Preescolares, Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Escolares, Hematología y Clínico Quirúrgico. La mayor proporción de pacientes se encontró en Admisión continua (N=246; 31%), seguido de Lactantes (N=171; 21.5%) (Cuadro 9).

Cuadro 9. Ubicación de los pacientes con cultivos positivos a *Klebsiella* spp. en el HEP

Ubicación del paciente	Proporción N (%)
Admisión continua	246 (31.0)
Lactantes	171 (21.5)
Preescolares	92 (11.6)
UCIN	77 (9.7)
UTIP	71 (8.9)
Clínico quirúrgico	63 (7.9)
Hematología	42 (5.3)
UTIN	29 (3.7)
Escolares	3 (0.4)
Total	100.0

Se obtuvieron un total de 794 registros correspondientes a especies del género *Klebsiella*, de acuerdo a la base de datos WHONET (<https://whonet.org/>) del HEP, del periodo 2015 al 2020. Las especies aisladas se muestran en el cuadro 10, donde *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (89.9%) fue la más abundante.

Cuadro 10. Cantidad de aislamientos del género *Klebsiella* en pacientes del HEP de Chiapas, México

Especies de <i>Klebsiella</i>	Proporción N (%)
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	714 (89.9)
<i>K. pneumoniae</i>	45 (5.7)
<i>K. oxytoca</i>	29 (3.7)
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	6 (0.8)
Total	794 (100.0)

De 2015 al 2020 se registraron 794 aislados clínicos del género *Klebsiella* spp., cuya frecuencia tuvo un rango entre 73 y 190; el análisis de regresión lineal no reveló diferencias significativas en el periodo de tiempo analizado ($R^2=0,032$) (Fig. 4). *K. pneum ozaenae* fue la bacteria que se registró con mayor frecuencia los últimos dos años del estudio (2019 y 2020), *K. pneumoniae* pasó del 42.2% en el 2015 al 51.1% en el 2016, los siguientes años se mantuvo en 2.2.%. Se observó que *K. Pneum pneumoniae* y *K. oxytoca* estuvieron presentes todos los años (Figura 5).

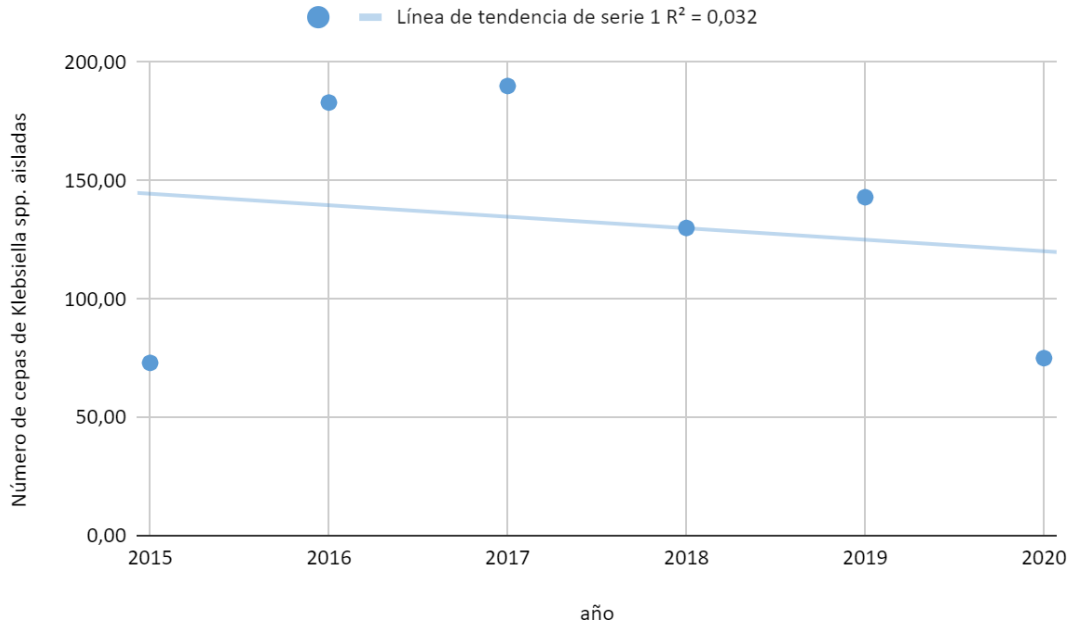


Figura 4. Proporción de aislamientos por año de *Klebsiella* spp. En el HEP

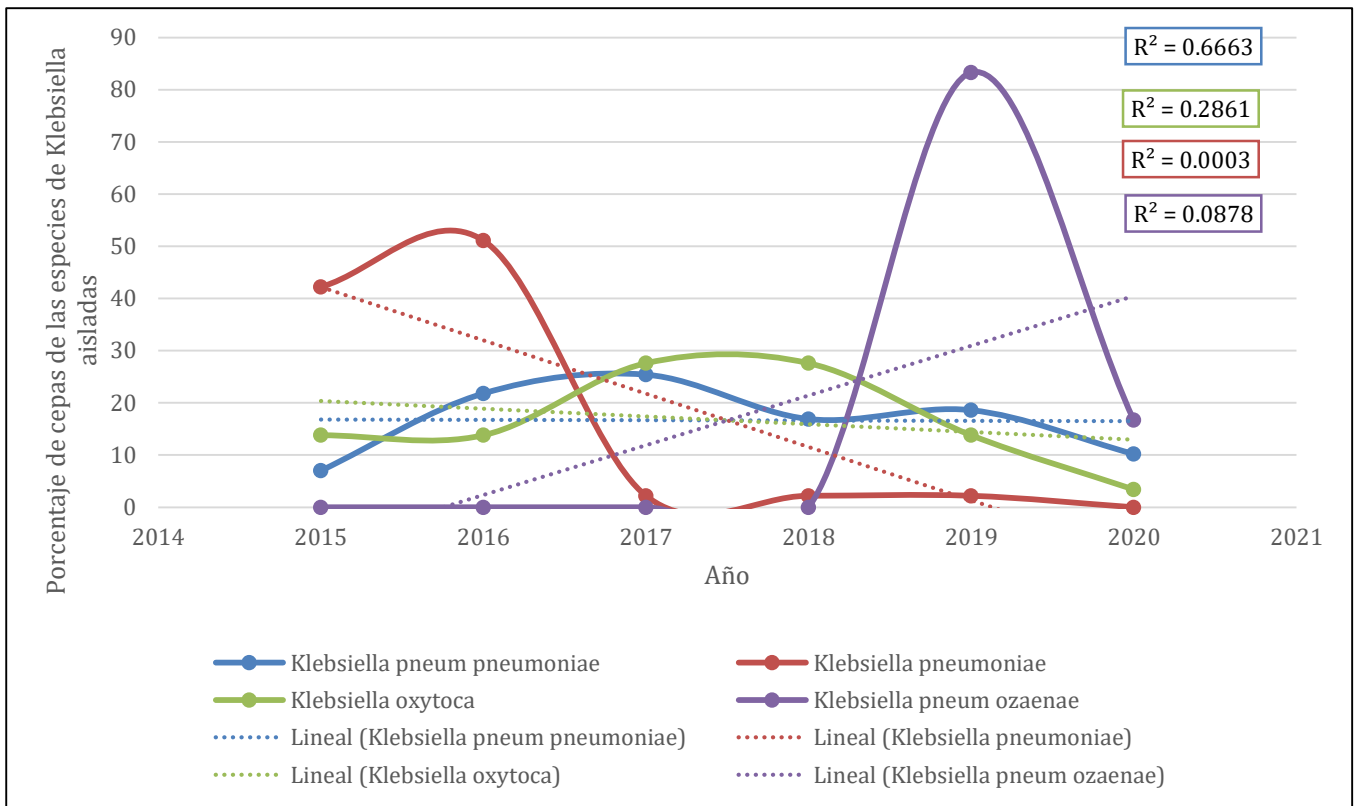


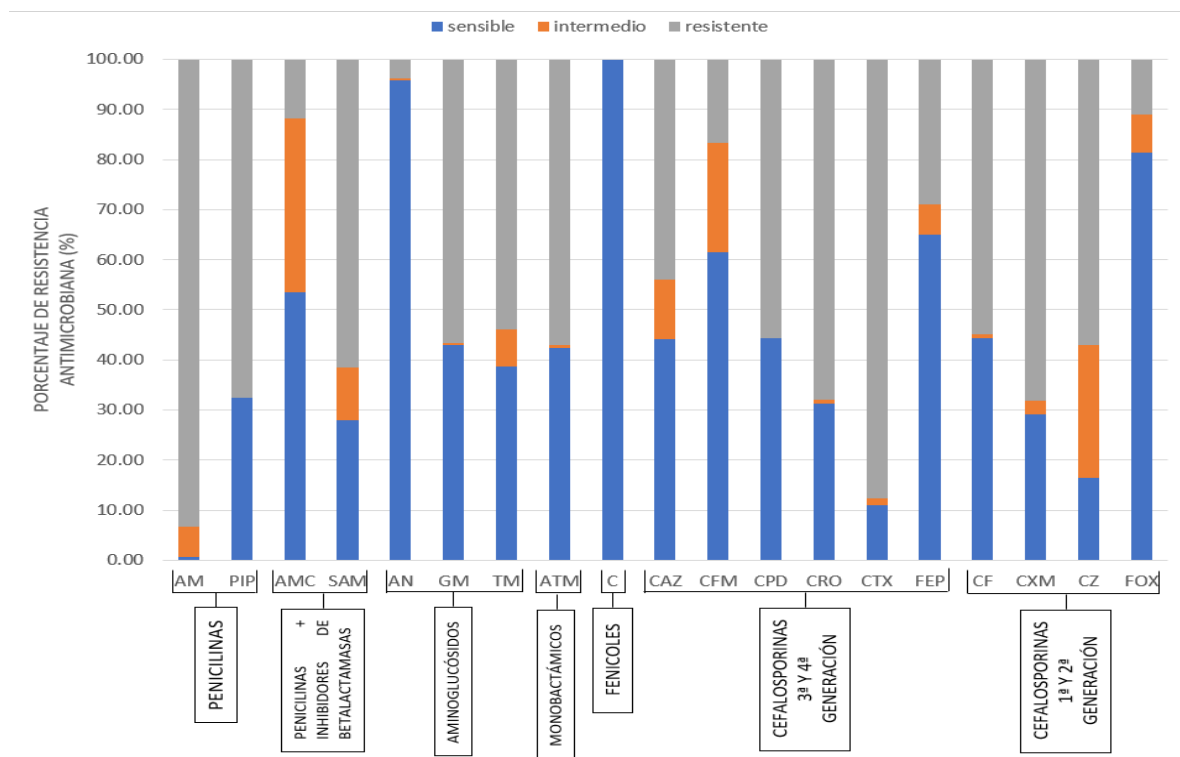
Figura 5. Variación de aislamientos por año de las especies de *Klebsiella* en el HEP

En el cuadro 11 podemos observar que los hombres presentaron 415 cepas de la especie *K. pneum pneumoniae* y las mujeres presentaron 299 cepas de la misma especie. Sin embargo, no se presentó una relación significativa entre el sexo y las especies del género *Klebsiella* ($p < 0.001$).

Cuadro 11. Relación entre el sexo y las especies del género *Klebsiella*.

SEXO	Especie N (%)				Valor de P
	<i>K.pneum.pneumoniae</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K.pneum.ozaenae</i>	
M	415 (90.2)	26 (5.7)	16 (3.5)	3 (0.7)	0.968
F	299 (89.5)	19 (5.7)	13 (3.9)	3 (0.9)	

El perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas del género *Klebsiella* aislados en el nosocomio, reveló que la mayoría de las cepas fueron resistentes a las penicilinas (ampicilina: 93.3%), seguido de los inhibidores de folatos (trimetoprima/sulfametoxazol: 94.9%), cefalosporinas (ceftriaxona: 87.7%). (Fig. 6).



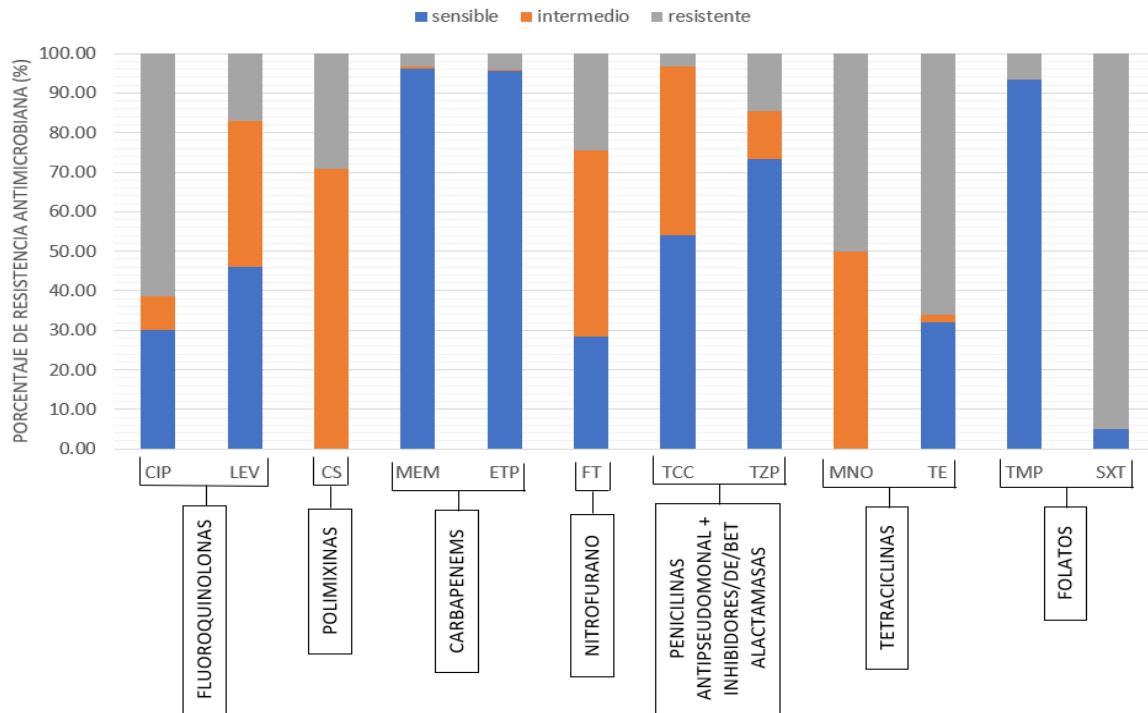


Figura 6. Perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *Klebsiella* spp., recuperadas del HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Con base en los perfiles de resistencia antimicrobiana mostrados, la mayor parte de las cepas de *Klebsiella* spp. aisladas fueron clasificadas como multidrogorresistente (MDR) (70.4%) (Figura 7). Dentro de estas cepas el 85.70% dio positivo a la enzima BLEE con una significancia de $p < 0.001$ (Cuadro 11).



Figura 7. Clasificación de resistencia antibiótica en cepas de *Klebsiella* spp. aisladas del HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

Cuadro 12. Relación entre la presencia de la enzima BLEE con las cepas aisladas MDR.

Clasificación resistencia antimicrobiana	BLEE (%)		Valor de p
	Positivo	Negativo	
MDR	85.70	14.30	<0.001
NO MDR	21.30	78.70	

La relación entre el sexo con la clasificación MDR de las cepas aisladas, nos dice que las cepas aisladas del sexo masculino se encontraron 317 de cepas MDR y del sexo femenino fueron 242 cepas MDR, sin embargo, no se encuentra ninguna relación significativa de acuerdo al valor de P que se obtuvo en el análisis.

Cuadro 13. Relación entre el sexo con la clasificación de resistencia bacteriana

SEXO	RESISTENCIA BACTERIANA		Valor de p
	MDR N(%)	NO MDR N(%)	
M	317 (68.9)	143 (31.1)	0.306
F	242 (72.5)	92 (27.5)	

De acuerdo a los resultados de detección de betalactamasas, más de la mitad de las cepas de *Klebsiella* spp. exhibieron la presencia de BLEE (N=66.6%) y el 33.4% carecieron de dicha enzima, en el Cuadro 14 se encuentran los antibióticos de tipo betalactámico, los cuales las penicilinas, monobactámicos, las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación a excepción de cefoxotina y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación a excepción de cefixima tuvieron una significancia de (p<0.001) lo que nos indica que la resistencia de cepas de *Klebsiella* está asociada a la presencia de la enzima BLEE.

Cuadro 14. Clasificación de BLEE con respecto a los antibióticos betalactámicos.

Antibióticos	Resistencia	BLEE		Valor de p
		Positivo N(%)	Negativo N(%)	
AM	S	0	4 (100)	<0.001
	I	0	41 (100)	
	R	435 (69.9)	187 (30.1)	
PIP	S	0	25	<0.001
	I	-	-	
	R	49 (94.2)	3 (5.8)	
AMC	S	76 (45.2)	92 (54.8)	<0.001
	I	105 (96.3)	4 (3.7)	
	R	33 (89.2)	4 (10.8)	
SAM	S	23 (17.3)	110 (82.7)	<0.001
	I	19 (38.0)	31 (62.0)	
	R	271 (92.5)	22 (7.5)	
ATM	S	28 (18.9)	120 (81.1)	<0.001
	I	2 (100)	0	
	R	195 (98.0)	4 (2.0)	
CAZ	S	52 (30.2)	120 (69.8)	<0.001
	I	46 (100.0)	0	

	R	132 (94.7)	9 (5.3)	
CFM	S	32 (66.7)	16 (33.3)	0.002
	I	17 (100)	0	
	R	13 (100)	0	
CPD	S	32 (28.6)	80 (71.4)	<0.001
	I	-	-	
	R	136 (96.5)	5 (3.5)	
CRO	S	2 (0.9)	214 (99.1)	<0.001
	I	0	5 (100)	
	R	456 (97.0)	14 (3.0)	
CTX	S	0	17 (100)	<0.001
	I	0	2 (100)	
	R	105 (77.8)	30 (22.2)	
FEP	S	289 (56.0)	227 (44.0)	<0.001
	I	46 (95.8)	2 (4.2)	
	R	194 (84.3)	36 (15.7)	
CF	S	47 (30.1)	109 (69.9)	<0.001
	I	0	3 (100)	
	R	181 (93.8)	12 (6.2)	
CXM	S	2 (2.4)	80 (97.6)	<0.001
	I	3 (37.5)	5 (62.5)	
	R	181 (94.3)	11 (5.7)	
CZ	S	70 (69.3)	31 (30.7)	<0.001
	I	2 (1.2)	161 (98.8)	
	R	329 (94.0)	21 (6.0)	
FOX	S	157 (64.6)	86 (35.4)	0.408
	I	18 (78.3)	5 (21.7)	
	R	21 (63.6)	12 (36.4)	
MEM	S	279 (67.4)	135 (32.6)	0.149
	I	2 (100)	0	
	R	7 (46.7)	8 (53.3)	
ETP	S	325 (68.0)	153 (32.0)	0.615
	I	2 (100)	0	
	R	14 (70)	6 (30)	
TCC	S	37 (46.3)	43 (53.8)	<0.001
	I	62 (98.4)	1 (1.6)	
	R	5 (100.0)	0	
TZP	S	241 (56.8)	183 (43.2)	<0.001
	I	66 (93.0)	5 (7.0)	
	R	69 (82.1)	15 (17.9)	

VII. DISCUSIÓN

Desde la aparición de los antibióticos, la población humana ha podido contrarrestar con mayor éxito muchas de las enfermedades que existen hoy en día, pero así como los antibióticos han cumplido su objetivo, las bacterias han evolucionado ante los antibióticos y la resistencia antibiótica se ha hecho presente cada vez más, lo que representa a nivel mundial, uno de los principales problemas de salud pública (Galán Montemayor *et al.*, 2014). Hernández-Gómez y colaboradores (2014) afirman que uno de los factores más importantes para esta problemática es el uso inapropiado de antibióticos y la incorrecta aplicación de las medidas de prevención y control. Estos casos se pueden observar con mayor frecuencia en las IN, las que son consideradas un problema de salud mundial con repercusiones económicas y sociales (Fernández-Cuenca *et al.*, 2020).

En este estudio se registraron 794 cepas de *Klebsiella* spp. aisladas de pacientes que acudieron al HEP de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas en un periodo de 5 años. Los resultados revelaron que la orina, la sangre y el aspirado bronquial, fueron los materiales biológicos a partir de los cuales se recuperó la mayor cantidad de aislamientos (Cuadro 7). Por otro lado, las bacterias que pertenecen al género *Klebsiella* frecuentemente provocan IN en humanos como lo afirma Villicana Lara (2013) en su estudio, los agentes más comunes implicados en las IN son de los bacilos Gramnegativo la *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacterias* (*Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*). Un estudio realizado por Hoban *et al.*, (2012) obtuvo que la bacteria más frecuente fue *K. pneumoniae*, cepas que fueron aisladas de pacientes hospitalizados con ITUs en Norte América y Europa de 2009 al 2010.

Las muestras obtenidas fueron de diferentes servicios del HEP, aunque la mayoría provino del área de admisión continua (31%), seguido del área de lactantes (21.5%) (Cuadro 9). Esta observación es acorde a lo observado por Lebeque Pérez *et al.*, (2006) quienes mencionan que las áreas con más riesgo de desarrollar IN en los hospitales pediátricos son precisamente las UCI pediátricas y las UCI neonatales. Esto se puede deber a la inmadurez inmunológica, factores de riesgo

maternos, así como los factores ambientales, el neonato pasa de estar en un ambiente controlado dentro del útero de la madre al exterior, se ve expuesto a diferentes riesgos de infección (Pérez *et al.*, 2015).

Otro de los hallazgos de este trabajo reveló que la especie del género *Klebsiella* aislada con mayor frecuencia entre los pacientes fue *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (89.9%) (Cuadro 10). Estudios realizados en diferentes hospitales mexicanos y en Chile, mostraron que la bacteria *K. pneumoniae* es una de las más frecuentes en los hospitales, por lo que son importantes agentes etiológicos de infecciones nosocomiales como neumonía, septicemia e infecciones de vías urinarias (Díaz Q *et al.*, 2004; OMS, 2020; Pérez Sánchez, 2021). Ello es en parte favorecido por su capacidad de propagarse rápidamente en el ambiente hospitalario, dado que entre los principales reservorios para la transmisión de esta bacteria son el tracto gastrointestinal y las manos del personal hospitalario (Gupta, 2002; Podschun and Ullmann, 1998).

De acuerdo a los grupos de antibióticos con los que se analizaron las cepas de este trabajo, los datos mostraron que el género *Klebsiella* spp. fue altamente resistente a las penicilinas, inhibidores de folatos, cefalosporinas y fluoroquinolonas (Figura 6). De manera similar y de acuerdo al estudio realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Perú, por Rodríguez López (2018), plantea que los antibióticos resistentes a *K. pneumoniae* fueron ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefazolina, ciprofloxacino, tetraciclina, ceftriaxona, cefuroxima. Rincón-León and Navarro-Fuentes (2016) en su estudio realizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud (HRAECS), perteneciente al Centro Regional de Alta Especialidad de Chiapas, de la Secretaría de Salud de México, mostraron que *K. pneumoniae* mostró altas tasas de resistencia a cefalosporinas principalmente a la ceftriaxona. Otro trabajo hecho por Suárez Trueba *et al.*, (2015), mostraron que *K. pneumoniae* exhibió resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de 1a y 2a generación, cefalosporinas de 3a y 4a generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Entre las causas que provocan la alta resistencia a antibióticos de cepas de *K. pneumoniae*, se encuentra la secreción

de enzimas BLEE y enzimas Carbapenemasas, puesto que las primeras confieren resistencia a las cefalosporinas (principalmente de 3a generación), al aztreonam, penicilinas y las cefalosporinas de espectro reducido (Gallego-Maldonado *et al.*, 2019), en tanto que las segundas hidrolizan a los carbapenémicos y confieren resistencia a la mayoría de betalactámicos (García Vela, 2018).

El mecanismo más importante y utilizado por *Klebsiella* es la producción de betalactamasas, enzima que degrada el anillo betalactámico, base estructural que caracteriza a un amplio grupo de antibióticos. Existen tres grupos de bacterias productoras de betalactamasas, un primer grupo denominadas clásicas o de amplio espectro, producen resistencia bacteriana a las amino y carboxipenicilinas, pero con sensibilidad a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos; en este caso se estudió el segundo grupo, las BLEE (betalactamasas de espectro extendido), este grupo de enzimas actúan contra todas las cefalosporinas incluyendo las de tercera generación, también presentan gran resistencia a los aminoglucósidos, la sensibilidad de estas bacterias es a inhibidores de betalactamasas y carbapenémicos; el tercer grupo se caracteriza por producir betalactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas es decir al tazobactam, el ácido clavulánico y al sulbactam, estas bacterias los también van a ser resistentes a amino, ureido y carboxipenicilinas, siendo sensibles a los carbapenémicos y monobactámicos. (Linares Céspedes, 2013).

Los métodos más utilizados que permiten identificar las BLEE son los perfiles plasmídicos, electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE), ribotipificación y otros métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Álvarez Almanza, 2010). Bailón and Sacsquispe (2013) confirma en su estudio realizado en un servicio de Neonatología de un hospital en Lima-Perú en julio del 2008, ellos realizaron la caracterización de siete aislamientos de *Klebsiella* sp. por medio de los métodos ERIC-PCR, REP-PCR y PFGE, el que obtuvo el mejor resultado fue el análisis por PFGE, es un método que es muy recomendado para la confirmación de brotes causados por *K. pneumoniae*, así como para su vigilancia epidemiológica.

De acuerdo a los datos mostrados en este trabajo, más de la mitad de las cepas de *Klebsiella* spp. exhibieron la enzima BLEE (Cuadro 12). De manera similar, Chakraborty *et al.*, (2016) en su estudio revelaron que el 50% de los aislamientos de *K. pneumoniae*, poseen enzimas BLEE, las muestras clínicas fueron obtenidas del Centro de Diagnóstico Popular y del Centro de Diagnóstico Medinova de la sucursal de Sylhet, Bangladesh, desde noviembre de 2013 hasta octubre de 2014. Por otro lado, Quiñones Pérez *et al.*, (2014) en un estudio hecho en Cuba, señalaron que el 51.5% (231/448) de los aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. secretaron BLEE.

La aparición y propagación de *K. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos, ligadas a la producción de BLEE, son responsables del fracaso del tratamiento con antibióticos en los entornos hospitalarios (Eftekhar and Naseh, 2015). Es por ello la importancia de este estudio, ya que son microorganismos con gran capacidad de causar infecciones nosocomiales y comunitarias, debido a que contienen carbapenemasas que son codificadas por el gen *bla_{KPC}* localizado en los plásmidos, que ocasiona que las bacterias puedan compartir la información genética con otras bacterias, lo que facilita su propagación clonal y geográfica, ocasionando brotes en los hospitales (Montúfar-Andrade *et al.*, 2016). Por ello es imperativo mantener bajo control la propagación de infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, cumpliendo con ciertas reglas como el correcto lavado de manos, el aislamiento de contacto, la descontaminación habitual del ambiente, el uso de instrumental exclusivo, la individualización de los pacientes, desarrollar y controlar el cumplimiento de protocolos de uso de antimicrobianos (Morales I, 2003).

En recomendación basada en estudios *in vitro*, el uso de carbapenémicos como el ertapenem y el doripenem, además de los antibióticos no betalactámicos, parecen tener una excelente actividad contra estas infecciones, ya que no son hidrolizados por las enzimas BLEE. Para las infecciones urinarias adquiridas con sospecha de cepas BLEE, se pueden utilizar antibióticos de amplio espectro, tales como cefalosporinas de tercera generación, piperacilina-tazobactam o carbapenemes (Cano-Rangel *et al.*, 2010; Urquizo Ayala *et al.*, 2018).

Aunado a la presencia de BLEE que exhibieron más de la mitad de los aislados de *Klebsiella* spp., este trabajo mostró además que casi un 70% de estas cepas se ubicaron en la categoría de cepas MDR (Figura 7). Este fenotipo de multirresistencia en *Klebsiella pneumoniae* ha causado problemas terapéuticos importantes en todo el mundo, provocando incluso mayores tasas de morbilidad y mortalidad, lo que representa una amenaza considerable para la salud pública (Cao *et al.*, 2014). Una proporción menor a la reportada aquí, Nirwati *et al.*, (2019) realizaron un estudio en pacientes de un hospital de cuidados terciarios el Hospital Soeradji Tirtonegorol, Klaten, Indonesia, quienes señalaron que el 54.5% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron del fenotipo MDR. Chakraborty *et al.*, (2016) revelaron que un 55% de los aislamientos *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* de pacientes hospitalizados del Centro de Diagnóstico Popular y el Centro de Diagnóstico Medinova en Bangladesh, corresponden al tipo MDR.

La mayoría de cepas de *K. pneumoniae* fueron MDR en este estudio, puede obedecer a eventos genéticos como la mutación de genes o la adquisición de nuevos fragmentos de ADN mediante plásmidos, integrones y transposones (Merchán Reyes and Gerardo Ortiz, 2021). Para demostrar la adquisición de plásmidos, es necesario partir de un cultivo bacteriano adecuado, centrifugar el cultivo, aplicar un método de extracción y purificar el ADN plasmídico obtenido, para posteriormente medir el tamaño de los plásmidos y establecer las relaciones epidemiológicas. En cuanto el análisis de otros elementos de transmisión horizontal (ETH), por ejemplo, la localización del ETH en el genoma bacteriano, la estrategia más común es la transferencia por Southern blot de geles con ADN genómico digerido enzimáticamente y de geles con ADN plasmídico y una posterior hibridación con sondas específicas para el gen de resistencia (Pere Coll *et al.*, 2005).

En México, los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se consumen para tratar enfermedades, la prescripción injustificada, su dispensación inadecuada y la facilidad de obtención, además de la falta de información permiten la automedicación, lo que a su vez ocasiona resistencia en las bacterias (Dreser *et al.*, 2008). En Chiapas, México, los antimicrobianos de muy

amplio espectro son utilizados con frecuencia en los hospitales de segundo y tercer nivel, sin contar con datos sobre la resistencia antibiótica (Rincón-León and Navarro-Fuentes, 2016). Chiapas tiene escasas investigaciones acerca de la resistencia antimicrobiana, este estudio se enfocó en una de las bacterias más importantes causantes de IN, principalmente en niños, es por ello que el estudio se realizó en el HEP de esta entidad, se desarrolló un perfil de resistencia antimicrobiana de la bacteria del género *Klebsiella*, esta información nos permitirá crear acciones preventivas fundamentales para dejar atrás prácticas incorrectas en la medicina clínica. Después de una extensa revisión de artículos sobre este tema, este reporte se considera como el primero en documentar este fenómeno de multirresistencia en cepas aisladas de *Klebsiella* en el sureste mexicano.

La población general debe tomar antibióticos únicamente cuando los prescriba un profesional certificado de la salud, no consumir antibióticos que no son necesarios, prevenir infecciones lavándose las manos, preparar los alimentos en condiciones higiénicas, evitando el contacto con enfermos y manteniendo las vacunaciones al día. Los profesionales de la salud deben de reforzar las políticas, los programas y la aplicación de medidas de prevención y control de las infecciones, reglamentar y fomentar el uso apropiado de medicamentos de calidad en tiempo y forma, difundir el impacto de la resistencia a los antibióticos, deben evitar las infecciones teniendo un correcto lavado de manos, del instrumental y el entorno, prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios, notificar las infecciones resistentes a los equipos de vigilancia epidemiológica y educar a los pacientes sobre este tema (Valdes, 2017).

VIII. CONCLUSIONES

- *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* fue la bacteria con mayor frecuencia de aislamiento en una población del Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
- *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* se recuperó principalmente de aspirado bronquial, orina y sangre.
- La mayoría de las cepas de *Klebsiella* spp., fueron resistentes a las penicilinas (ampicilina: 93.3%), inhibidores de folatos (trimetoprima/sulfametoxazol: 94.9%), cefalosporinas (ceftriaxona: 87.7%).
- Más de la mitad de las cepas de *Klebsiella* spp. exhibieron el fenotipo MDR (70.4%) y la presencia de la enzima BLEE (85.70%).
- El fenotipo MDR de las cepas de *Klebsiella* spp. se asoció a la presencia de la enzima BLEE.
- En este estudio el sexo de los pacientes no determinó la presencia de las especies del género *Klebsiella* ni en la clasificación de la resistencia bacteriana.

IX. REFERENCIAS DOCUMENTALES

- Acosta, R.G., Vargas, C.M., 2018. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Diagnóstico* 57, 82–86. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.82>
- Aliño Santiago, M., López Esquirol, J., Navarro Fernández, R., Duperval Maletá, P., 2007. Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. *Rev. Cuba. Pediatría* 79, 0–0. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>
- Alós, J.-I., 2003. Quinolonas. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 21, 261–268. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72932-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72932-2).
- Alós, J.-I., 2015. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 33, 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
- Alvarez, L.G., Revuelta, J.A.O., 2010. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas. *Rev. Esp. Quimioter.* 23, 4–11.
- Alvo V, A., Téllez G, V., Sedano M, C., Fica C, A., 2016. Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 76, 136–147. <https://doi.org/10.4067/S0718-48162016000100019>.
- Alvarez, L.G., Revuelta, J.A.O., 2010. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas. *Rev. Esp. Quimioter.* 23, 4–11.
- Aracil-García, B., Oteo-Iglesias, J., Cuevas-Lobato, Ó., Lara-Fuella, N., Pérez-Grajera, I., Fernández-Romero, S., Pérez-Vázquez, M., Campos, J., 2017. Rápido aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3 a generación, imipenem y de la coresistencia en 7.140 aislados de *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivos (2010-2014) según datos de EARS-Net en España. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 35, 480–486.

- Avellaneda Mariscal, J.M., Pecho Galarza, E., 2002. Estudio de la resistencia a los antibacterianos en el Centro Médico Naval de enero a diciembre del 2000. Univ. Nac. Mayor San Marcos.
- Bailón, H., Sacsquispe, R., 2013. Caracterización molecular de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE causantes de infección intrahospitalaria en el servicio de neonatología de un hospital de Lima, Perú. Rev. Medica Hered. 24, 101–108.
- Barrera Monterroso, M.L., 2005. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* en el Sanatorio privado “Nuestra Señora del Pilar” Tesis de licenciatura. Guatemala. 75 pp.[WWW Document]. URL <https://1library.co/document/yevj91v4-universidad-san-carlos-guatemala-facultad-ciencias-qu%C3%ADmicas-farmacia.html> (accessed 7.14.22).
- Becares Matecón, E., Martín Villacorta, J., Hijosa Valsero, M., Sidrach-Cardona Martínez, R., 2011. Bacterias resistentes a antibióticos en medios acuáticos 4.
- Becerra, G., Plascencia, A., Luévanos, A., Domínguez, M., Hernández, I., 2009. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias 29, 7.
- Bush, K., Bradford, P.A., 2016. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold SpringHarb. Perspect. Med. 6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
- Cao, X., Xu, X., Zhang, Z., Shen, H., Chen, J., Zhang, K., 2014. Molecular characterization of clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 13, 16. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-16>
- Cabello, R.R., 2007. Microbiología y parasitología humana/Microbiology and Human Parasitology: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y

parasitarias/Etiological Basis of Infectious and Parasitic Diseases. Ed. Médica Panamericana.

Calvo, J., Martínez-Martínez, L., 2009. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 27, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>.

Camacho-Silvas, L.A., Portillo-Gallo, J.H., Rivera-Cisneros, A.E., Sánchez-González, J.M., Franco-Santillán, R., Duque-Rodríguez, J., Velo-Méndez, G., Ishida-Gutiérrez, C., Camacho-Silvas, L.A., Portillo-Gallo, J.H., Rivera-Cisneros, A.E., Sánchez-González, J.M., Franco-Santillán, R., Duque-Rodríguez, J., Velo-Méndez, G., Ishida-Gutiérrez, C., 2021. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Cir. Cir.* 89, 426–434. <https://doi.org/10.24875/ciru.20000304>

Cánovas Fernández, A., de la Prieta López, R., Barreiro García, G., Alonso Alonso, J.J., Aguirre Errasti, C., 2002. Antibióticos glucopéptidos. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* 8, 3528–3533. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(02\)70656-2](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(02)70656-2).

Cano-Rangel, M.A., Pérez-Moya, G., Cervantes-Velázquez, V., Durazo-Arvizu, M.Á., Dórame-Castillo, R., Cano-Corella, M.A., 2010. Identificación de Cepas de *Escherichia coli* y *klebsiella pneumoniae*, Sospechosas de Producir β-lactamasas de Espectro Extendido en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2009. *Bol. Clínico Hosp. Infant. Estado Sonora* 27, 108–112.

Castro-Orozco, R., Barreto-Maya, A.C., Guzmán-Álvarez, H., Ortega-Quiroz, R.J., Benítez-Peña, L., 2010. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008. *Rev. Salud Pública* 12, 1010–1019. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642010000600013>

- Chamba, V.M.C., de los Ángeles Calero, J., Torres, J.M.A., Moscol, G.B.T., 2019. La resistencia antimicrobiana: situación actual. *RECIMUNDO* 3, 307–323.
- Chiriboga Sisalema, I.J., 2019. Bacterias resistentes a antibióticos en estaciones depuradoras de agua residual (posgrado). Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares.
- Cubero González, M.C., 2016. Epidemiología molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* (<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>). Universitat de Barcelona, Barcelona.
- Cué Brugueras, M., Morejón García, M., Salup Díaz, R., 2005. Actualidad de las quinolonas. *Rev. Cuba. Farm.* 39, 1–1.
- Daehre, K., Projahn, M., Friese, A., Semmler, T., Guenther, S., Roesler, U.H., 2018. ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae* in the Broiler Production Chain and the First Description of ST3128. *Front. Microbiol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02302>.
- Darby, A., Lertpiriyapong, K., Sarkar, U., Seneviratne, U., Park, D.S., Gamazon, E.R., Batchelder, C., Cheung, C., Buckley, E.M., Taylor, N.S., Shen, Z., Tannenbaum, S.R., Wishnok, J.S., Fox, J.G., 2014. Cytotoxic and Pathogenic Properties of *Klebsiella oxytoca* Isolated from Laboratory Animals. *PLoS ONE* 9, e100542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100542>.
- da Silva, A.C.P., Velasquez, P.A.G., 2017. Perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de pacientes da unidade de terapia intensiva de um hospital no sudoeste do Paraná. *Discip. Sci. Saúde* 18, 259–270.
- Díaz Q, P., Bello T, H., Domínguez Y, M., Trabal F, N., Mella M, S., Zemelman Z, R., González R, G., 2004. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev. Médica Chile* 132. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872004001000003>.

- Dingsdag, S.A., Hunter, N., 2018. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 265–279. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>
- Doménech Ariza, A., 2006. Estudio experimental de la eficacia de los glucopéptidos en monoterapia o con betalactámicos en la infección por “*Staphylococcus aureus*” con sensibilidad disminuida a glucopéptidos (Ph.D. Thesis). TDX Tesis Dr. En Xarxa. Universitat de Barcelona.
- Durán, L., 2018. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev. Médica Clínica Las Condes* 29, 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.01.002>.
- Dreser, A., Wirtz, V.J., Corbett, K.K., Echániz, G., 2008. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública México* 50, S480–S487.
- Eftekhari, F., Naseh, Z., 2015. Extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase production among burn and non-burn clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Iran. J. Microbiol.* 7, 144–149.
- Fernández Riverón, F., López Hernández, J., Ponce Martínez, L.M., Machado Betarte, C., 2003. Resistencia bacteriana. *Rev. Cuba. Med. Mil.* 32, 0–0.
- Fernández-Cuenca, F., Martínez-Martínez, L., Pascual, Á., Garduño, E., Hernández Pérez, P., Muñoz Sanz, J.R., González Velasco, C., Rodríguez, S., Navarro Marí, J.M., Dolores Rojo Martín, M., Álvarez Estévez, M., Peña Monje, A., Sánchez Yebra, W., Roldán Fontana, C., Martín Hita, L., Clavijo Frutos, E., Gracia Ortega, M., Palop Borrás, B., Bermúdez Ruiz, P., Antonio Lepe, J., Aznar, J., Carmen Domínguez, M., Gracia Ahufinger, I., Rodríguez, F., Domínguez Castaño, A., Rodríguez Iglesias, M., Galán Sánchez, F., Dolores López Prieto, M., Sánchez Calvo, J.M., López Barba, J.L., Martínez Rubio, C., 2020. Evolución de la resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*

productores de infecciones invasivas en el sur de España. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 38, 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.009>.

Freeman, C.D., Klutman, N.E., Lamp, K.C., 1997. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 54, 679–708. <https://doi.org/10.2165/00003495-199754050-00003>.

Galán Montemayor, J.C., Moreno Bofarull, A., Baquero Mochales, F., 2014. Impacto de los movimientos migratorios en la resistencia bacteriana a los antibióticos. *Rev. Esp. Salud Pública* 88, 829–837. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000600014>.

Gallego-Maldonado, G., Otálora-Díaz, A.S., Urbano-Cáceres, E.X., Morales-Suárez, C.M., 2019. Multirresistencia bacteriana: Reto terapéutico en trasplante renal. *Univ. Salud* 21, 72–87. <https://doi.org/10.22267/rus.192101.141>

Galvis, V., Parra, M.M., Tello, A., Castellanos, Y.A., Camacho, P.A., Villarreal, D., Salcedo, S.L.L., 2019. Perfil de resistencia antibiótica en infecciones oculares en un centro de referencia en Floridablanca, Colombia. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 94, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2018.07.003>.

García C, P., 2003. Resistencia bacteriana en Chile. *Rev. Chil. Infectol.* 20, 11-23. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182003020100002>

García Vela, S., 2018. Carbapenemasas. Mecanismo de resistencia y métodos fenotípicos de detección. (Tesis de grado). Facultad de Biología. Universidad de Salamanca, Salamanca.

González-Saldaña, N., Castañeda-Narváez, J.L., Saltigeral-Simental, P., Rodríguez-Weber, M.Á., López-Candiani, C., Rosas-Ruiz, A., García-Solórzano, E., Hernández-Orozco, H.G., 2011. Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediátrica México* 32, 28–32.

Guimarães, C., Buranello, B., Dos, C.A., Bastos, S., 2016. PERFIL DE RESISTÊNCIA E INCIDÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO 6.

Gundogan, N., 2014. *Klebsiella*, in: Batt, C.A., Tortorello, M.L. (Eds.), *Encyclopedia of Food Microbiology* (Second Edition). Academic Press, Oxford, pp. 383–388. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00172-5>.

Gupta, A., 2002. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit--*Klebsiella pneumoniae*. *Semin. Perinatol.* 26, 340–345. <https://doi.org/10.1053/sper.2002.36267>

Hernández-Gómez, C., Blanco, V.M., Motoa, G., Correa, A., Vallejo, M., Villegas, M.V., 2014. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica* 34, 91–100. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>.

Hoban, D.J., Lascols, C., Nicolle, L.E., Badal, R., Bouchillon, S., Hackel, M., Hawser, S., 2012. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.024>

Illas, A.Z., Capote, T.M.A., Salazar, L.D., Giro, L.S.G., Tamayo, D.D.T., Kobayashi, N., de Francisco, A.V., Moreno, C., 2014. Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. y producción de B-lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev. Cubana Med. Trop.* 14.

Izquierdo Lazaro, L., 2003. Biosíntesis del lipopolisacárido de “*Klebsiella Pneumoniae*” (<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>). Universitat de Barcelona, Barcelona.

Jiménez de Anta y Losada, M.T., 1978. INTRODUCCIÓN 1) GENERO KLEBSIELLA Las primeras [WWW Document]. studylib.es. URL

<https://studylib.es/doc/5137016/introduccion-1--genero-klebsiella-las-primeras>
(accessed 10.11.21).

Kovtunovych, G., Lytvynenko, T., Negrutka, V., Lar, O., Brisse, S., Kozyrovska, N., 2003. Identification of *Klebsiella oxytoca* using a specific PCR assay targeting the polygalacturonase *pehX* gene. *Res. Microbiol.* 154, 587–592. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00148-7](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00148-7).

Kuriyama, T., Karasawa, T., & Williams, D. W. (2014). Chapter Thirteen - Antimicrobial Chemotherapy: Significance to Healthcare. En S. L. Percival, D. W. Williams, J. Randle, & T. Cooper (Eds.), *Biofilms in Infection Prevention and Control* (pp. 209-244). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397043-5.00013-X>

Lebeque Pérez, Y., Morris Quevedo, H.J., Calás Viamonte, N., 2006. Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev. Cuba. Med.* 45, 0–0.

Lespada, M.I., Córdova, E., Roca, V., Gómez, N., Badía, M., Rodríguez, C., 2019. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Rev. Esp. Quimioter.* 32, 15–21.

Linares Céspedes, S.G., 2013. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Repos. ACADÉMICO USMP*.

Livermore, D.M., Yuan, M., 1996. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 38, 409–424. <https://doi.org/10.1093/jac/38.3.409>.

López, I.K.R., Hernández, J.B.B.D., Rosas, D.O.P., Camacho, M.V., Ruiz, É.M.F., Novales, M.G.M., 2007. Resistencia en bacterias aisladas en pacientes con infecciones nosocomiales. *Enfermedades Infecc. Microbiol.* 27, 15–21.

- Lowel, C., Willey, B., O'Shaughnessy, A., Lee, W., Lum, M., Pike, K., Larocque, C., Dedier, H., Dales, L., Moore, C., McGeer, A., Hospital Sinai, 2012. Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* Infections Associated with Contaminated Handwashing Sinks [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3414015/> (accessed 4.21.21).
- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D.L., Rice, L.B., Stelling, J., Struelens, M.J., Vatopoulos, A., Weber, J.T., Monnet, D.L., 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18, 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570>.
- Maguiña Vargas, C., Solari Zerpa, L., 2002. Nuevas y viejas quinolonas. *Rev. Médica Hered.* 13, 153–160.
- Martín Algarra, L., Rocha, M.S., Correa, G.R., Rodríguez, M.F., 2018. Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de infecciones y de la microbiota ocular. *Cienc. Tecnol. Para Salud Vis. Ocul.* 16, 33–44. <https://doi.org/10.19052/sv.5301>
- Martin, R.M., Bachman, M.A., 2018. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>.
- Martín-Aragón, S., 2011. Antibióticos de última generación. Revisión. *Offarm* 30, 58–63.
- Martínez, S.E.R., Cervantes-Villagrana, A.R., Castañeda-Delgado, J.E., Presno-Bernal, J.M., Cervantes-Villagrana, R.D., 2014. Perfil de resistencia bacteriana en hemocultivos realizados en población mexicana en los años del 2009 al 2011 7.
- M100Ed30 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition [WWW Document], n.d. . *Clin. Lab. Stand. Inst.* URL

<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/> (accessed 11.5.20).

Mella M., S., Sepúlveda A., M., González R., G., Bello T., H., Domínguez Y., M., Zemelman Z., R., Ramírez G., C., 2004. Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Rev. Chil. Infectol.* 21, 330–338. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182004000400007>

Menezes, M.N. de, de Marco, B.A., Fiorentino, F.A.M., Zimmermann, A., Kogawa, A.C., Salgado, H.R.N., 2019. Flucloxacillin: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 49, 67–77. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1468728>.

Merchán Reyes, J.J., Gerardo Ortiz, J., 2021. Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* | Revista Vive. *Rev. Vive* 4, 443–456.

Merla, C., Rodrigues, C., Passet, V., Corbella, M., Thorpe, H.A., Kallonen, T.V.S., Zong, Z., Marone, P., Bandi, C., Sasser, D., Corander, J., Feil, E.J., Brisse, S., 2019. Description of *Klebsiella spallanzanii* sp. nov. and de *Klebsiella pasteurii* sp. nov. *Front. Microbiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02360>.

Mohr, K.I., 2016. History of Antibiotics Research. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 398, 237–272. https://doi.org/10.1007/82_2016_499.

Molina, J., Cordero, E., Palomino, J., Pachón, J., 2009. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 27, 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.001>.

Monge, K.M.M., 2013. Carbapenémicos: Tipos y mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev. Médica Costa Rica Centroamérica* 70, 599–605.

Montúfar-Andrade, F.E., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C., Quiroga-Echeverr, A., Builes-Montaño, C.E., Villa-Franco, J.P., Zuleta-Tobon, J.J., Montúfar-Pantoja, M.C., Monsalve, M.A., Hernández, C., 2016.

Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio* 20, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.003>

Moradigaravand, D., Martin, V., Peacock, S.J., Parkhill, J., 2017a. Evolution and Epidemiology of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland. *mBio* 8. <https://doi.org/10.1128/mBio.01976-16>.

Morales I, R., 2003. Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev. Chil. Infectol.* 20, 24–27. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182003020100003>

Moreno M, C., González E, R., Beltrán, C., 2009. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 69, 185–192. <https://doi.org/10.4067/S0718-48162009000200014>

Nava-Centeno, A.R., Ronquillo-González, A., Cabrera-Ceja, A.J., Silva-Bautista, D., Pérez-Cruz, K.A., García-González, C.A., 2019. KLEBSIELLA OXYTOCA: EL FUTURO DE LA BIORREMEDIACIÓN KLEBSIELLA OXYTOCA: THE FUTURE OF BIOREMEDIATION 2, 6.

Navarro, F., Miró, E., Mirelis, B., 2010. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias [WWW Document]. URL <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10002193> (accessed 5.13.21).

Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., Carattoli, A., 2017. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 41, 252–275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>

Nercelles, P., Gaete, E., Gil, M.E., Peralta, G., 2000. Tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas aisladas en un hospital de alta complejidad en Chile,

1991 a 1998. Resist. Antimicrob. En Las Américas Magnitud Probl. Su Contención OPS 135–140.

Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrnunissa, F., Wijaya, F., Napitupulu, S., Hati, V.P., Hakim, M.S., Meliala, A., Aman, A.T., Nuryastuti, T., 2019. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. BMC Proc. 13, 20. <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0176-7>

NCBI [WWW Document], 2020. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=570> (accessed 4.8.21).

Olaechea, P.M., Insausti, J., Blanco, A., Luque, P., 2010. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Med. Intensiva 34, 256–267.

Papp-Wallace, K.M., Endimiani, A., Taracila, M.A., Bonomo, R.A., 2011. Carbapenems: Past, Present, and Future. Antimicrob. Agents Chemother. 55, 4943–4960. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>.

Paredes, F., Roca, J.J., 2004. Acción de los antibióticos. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. Offarm 23, 116–124.

Passet, V., Brisse, S. 2018, 2018. Description of *Klebsiella grimontii* sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 68, 377–381. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002517>.

Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C., Ricart, A., Pallares, R., Liñares, J., Ariza, J., Gudiol, F., 1998. Epidemiology and Successful Control of a Large Outbreak Due to *Klebsiella pneumoniae* Producing ExtendedSpectrum β -Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 42, 53–58. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.1.53>

- Pere Coll, Coque, teresa, Domínguez, A., Vázquez, J., Villa, J., 2005. Métodos moleculares de tipificación epidemiológica en bacteriología.
- Pérez-Cano, H.J., Robles-Contreras, A., 2013. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev. Médica MD* 4.5, 186–191.
- Pérez Sánchez, M.A., 2021. Determinación fenotípica y molecular de la resistencia antimicrobiana en cepas de *Klebsiella* spp. aisladas de diferentes hospitales mexicanos.
- Pérez-Trallero, E., Iglesias, L., 2003. [Tetracyclines, sulfonamides and metronidazole]. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 21, 520–528; quiz 529, 533. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(03\)72999-1](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(03)72999-1).
- Pérez, R.O., Lona, J.C., Quiles, M., Verdugo, M.Á., Ascencio, E.P., Benítez, E.A., 2015. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev. Chil. Infectol.* 32, 447–452. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000500003>
- Pérez Sánchez, M.A., 2021. Determinación fenotípica y molecular de la resistencia antimicrobiana en cepas de *Klebsiella* spp. aisladas de diferentes hospitales mexicanos (Tesis de grado). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla.
- Pigrau, C., Almirante, B., 2009. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enfermedades Infec. Microbiol. Clínica* 27, 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.004>
- Podschun, R., Ullmann, U., 1998. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 589–603. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589>.

- Prete, R.D., Ronga, L., Addati, G., Magrone, R., Abbasciano, A., Decimo, M., Mosca, A., Miragliotta, G., n.d. Trends in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from the bloodstream in a teaching hospital in southern Italy 9.
- Pujol, M., Limón, E., 2013. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 31, 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.001>.
- OMS, O., 2020. Resistencia a los antimicrobianos [WWW Document]. URL <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed 2.4.22).
- Quetglas, E.G., Perea, J.R.A., 2003. Farmacología de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas 16, 12.
- Quiñones Pérez, D., Carmona Cartaya, Y., Zayas Illas, A., Abreu Capote, M., Salazar Rodríguez, D., García Giro, S., Torres Tamayo, D., Kobayashi, N., Valverde de Francisco, A., del Campo Moreno, R., 2014. Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. y producción de B-lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev. Cubana Med. Trop.* 66, 386–399.
- Quiñones Pérez. 2017. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud.” *Rev. Cubana Med. Trop.* 17.
- Ragnar Norrby, S., 1995. Carbapenems. *Med. Clin. North Am.* 79, 745–759. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30037-2).
- Reijnders, T.D.Y., Saris, A., Schultz, M.J., van der Poll, T., 2020. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care. *Lancet Respir. Med.* 8, 619–630. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30080-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30080-1)
- Rho, H., Shin, B., Lee, O., Choi, Y.-H., Rho, J., Lee, J., 2012. Antibiotic resistance profile of bacterial isolates from animal farming aquatic environments and meats in a

peri-urban community in Daejeon, Korea. *J. Environ. Monit.* 14, 1616.
<https://doi.org/10.1039/c2em30168g>.

Rincón-León, H.A., Navarro-Fuentes, K.R., 2016. Tendencias de resistencia antimicrobiana en patógenos aislados de infecciones nosocomiales. *Rev. Médica Inst. Mex. Seguro Soc.* 54, 32–41.

Rodrigo, C., 2010. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 28, 310–320.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.03.001>

Rodrigues, C., Passet, V., Rakotondrasoa, A., Diallo, T.A., Criscuolo, A., Brisse, S., 2019. Description of *Klebsiella africanensis* sp. nov., *Klebsiella variicola* subsp. *tropicalensis* subsp. nov. and *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* subsp. nov. *Res. Microbiol.* 170, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.02.003>.

Rodríguez López, J.J., 2018. Perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, aisladas en el Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre - diciembre 2016. *Univ. Nac. Trujillo*.

Sánchez-García, J.M., Sorlózano-Puerto, A., Navarro-Marí, J.M., Gutiérrez Fernández, J., 2019. Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria. *Rev. Clínica Esp.* 219, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.07.0057>.

Seija, V., Paciet, D., Prieto, J., Medina, J., Vignoli, R., Savio, E., 2011. Enterobacterias productoras de KPC. *Tend. En Med.* 12, 47.

Sifuentes-Osornio, J., Donfs-Hernandez, J., Arredondo-García, J., Escalante-Ramírez, O., Macías, A., Muñoz, J., Ontiveros, L., Novoa-Farfás, O., Rodríguez-Sandoval, R., Rolón, A., 1999. INFORME SOBRE RESISTENCIA BACTERIANA:

ESTUDIO PILOTO EN SEIS CENTROS DE MEXICO¹. Resist. Antimicrob. En Las Am. Magnitud Probl. Su Contencion 158.

Singh, L., Cariappa, M.P., Kaur, M., 2016. Klebsiella oxytoca: An emerging pathogen? Med. J. Armed Forces India 72, S59–S61. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.05.002>.

Stahl, J.-P., 2009. Lincosamidas. EMC - Tratado Med. 13, 1–4. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(09\)70527-6](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(09)70527-6).

Stahl, J.-P., 2017. Lincosamidas. EMC - Tratado Med. 21, 1–4. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(17\)86925-7](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(17)86925-7).

Stock, I., Wiedemann, B., 2001. Natural antibiotic susceptibility of Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca, K. planticola, K. ornithinolytica and K. terrigena strains. J. Med. Microbiol. 50, 396–406. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-50-5-396>

Suárez Trueba, B., Bustamante Pérez, Y., Hart Casares, M., Romero García, M.M., González Maestrey, A., Martínez Batista, M.L., 2015. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de Klebsiella pneumoniae en un hospital terciario. Rev. Cuba. Med. 54, 0–0.

Suárez, C., Gudiol, F., 2009. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica 27, 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>

Tártara, S.G., 2013. Patógenos emergentes: tercera parte. Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas (KPN-KPC). Rev. Nefrol. Diálisis Traspl. 33, 103–109.

Toro, L.M.E., Correa, J.C.C., 2010. Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia 23, 11.

Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., Barrientos, L., Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., Barrientos, L., 2017. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia

Antibiótica. *Int. J. Morphol.* 35, 1214–1223. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>.

Urquiza Ayala, G., Arce Chuquimia, J., Alanoca Mamani, G., 2018. RESISTENCIA BACTERIANA POR BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: UN PROBLEMA CRECIENTE. *Rev. Médica Paz* 24, 77–83.

Vergara, S.L., Baño, J.R., Hernández, Á.P., 2015. Estudio clínico y epidemiológico de un brote nosocomial producido por *Klebsiella oxytoca* productora de IMP-8 165.

Valdes, M.Á.S., 2017. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev. Habanera Cienc. Médicas* 16, 402–419.

Vicente, D., Pérez-Trallero, E., 2010. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 28, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.10.002>.

Vignoli, R., Seija, V., 2008. Principales mecanismos de resistencia antibiótica, in: *Temas de bacteriología y virología médica*. Facultad de medicina. instituto de higiene, Montevideo, pp. 649–663.

Villicana Lara, P., 2013. “REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA SOBRE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN MÉXICO” (Tesis de grado). universidad autonoma de mexico, Toluca, Estado de México.

Wang, Q., Li, B., Tsang, A.K.L., Yi, Y., Woo, P.C.Y., Liu, C.H., 2013. Genotypic Analysis of *Klebsiella pneumoniae* Isolates in a Beijing Hospital Reveals High Genetic Diversity and Clonal Population Structure of Drug-Resistant Isolates. *PLoS ONE* 8, e57091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057091>.

Williams, J.D., 1999. Beta-lactamases and beta-lactamase inhibitors. *Int. J. Antimicrob. Agents* 12 Suppl 1, S3-7; discussion S26-27. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00085-0](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00085-0).

Wright, A.J., Wilkowske, C.J., 1983. The penicillins. *Mayo Clin. Proc.* 58, 21–32.

Wyres, K.L., Lam, M.M.C., Holt, K.E., 2020. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat. Rev. Microbiol.* 18, 344–359.
<https://doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>.

Zaragoza, R., Ramírez, P., López-Pueyo, M.J., 2014. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 32, 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>