



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES



"La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra"

INFLUENCIA DEL AMBIENTE HOSPITALARIO RURAL Y URBANO EN EL DESARROLLO DE FACTORES DE VIRULENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* EN NEONATOS.

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS AMBIENTALES

Presenta

ANA YAMILETH DÍAZ LARA

Director de tesis:

Dr. Jorge Antonio Yañez Santos



Noviembre 2025



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
INSTITUTO DE CIENCIAS



POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES

“La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra”

INFLUENCIA DEL AMBIENTE HOSPITALARIO RURAL Y URBANO EN EL DESARROLLO DE FACTORES DE VIRULENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* EN NEONATOS.

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS AMBIENTALES

Presenta

ANA YAMILETH DÍAZ LARA

Comité tutorial:

Director	Dr. Jorge Antonio Yañez Santos
Co-Director	Dr. Miguel Ángel de la Cruz Villegas
Tutora	Dra. Edith Chávez Bravo
Integrante Comité Tutorial	Dra. Rosalía del Carmen Castelán Vega
Integrante Comité Tutorial	Dr. Ricardo Darío Peña Moreno

Noviembre 2025



BUAP

Of. Núm. DG-ICUAP-1202/2025

Mtro. Juan Manuel Rosas Tapia

Director de Administración Escolar

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Presente

At'n Lic. Marcela Juárez Zenteno

Jefatura Departamento de Titulación/Ciudad Universitaria

Por este conducto me permito comunicarle que el trabajo de tesis denominado **“INFLUENCIA DEL AMBIENTE HOSPITALARIO RURAL Y URBANO EN EL DESARROLLO DE FACTORES DE VIRULENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* EN NEONATOS”**, realizado por la **C. ANA YAMILETH DÍAZ LARA**, matrícula, 223470545 tuvo el mérito suficiente para autorizar su impresión, y para poder ser defendida en el examen de grado de Maestra en Ciencias (Ambientales), tal y como ha sido considerado por los integrantes del Comité Dictaminador integrado ex pro feso.

Por tal motivo se le solicita tenga a bien autorizar la modalidad correspondiente para que se lleve a cabo el examen de grado a celebrarse el día **19 de noviembre del 2025** a las **14:00 horas de forma presencial**.

El jurado del examen está integrado como a continuación se detalla:

Dra. Cristina Lara Ochoa	Presidente
Dra. Fabiola Avelino Flores	Secretario
Dra. Rosalía del Carmen Castelán Vega	Vocal 1
Dr. Ricardo Darío Peña Moreno	Vocal 2
Dr. Ricardo Munguía Pérez	Suplente 1

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de Z., 22 de octubre de 2025.

Dr. Jorge Rigoberto Juárez Posadas

Director



c.c.p. Minutario
JRJP/vvl

Instituto de
Ciencias (ICUAP)

Edificio DC y TIC1
Calle de la Tecnología, Ciudad Universitaria
C.P. 72595 Puebla, Pue.
Tel. 222 229 55 00 Ext. 7050 y 7051

Agradecimientos

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo otorgado a través de los programas de Becas Nacionales y el Posgrado en Ciencias Ambientales.

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del Eje IV. Modelo de Investigación abierta y compartida. Objetivo 13. Formar recursos humanos que impacten positivamente el contexto social y científico como consecuencia de su accionar en una comunidad para lograr una educación desarrolladora de la transformación. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2021-2025.

Índice

1. Introducción.....	7
2. Marco teórico.....	8
2.1 Antecedentes.....	8
2.2 Factores de virulencia.....	11
2.2.1 Cápsula.....	11
2.2.2 Pilis.....	13
2.3 Biopelículas.....	14
2.3.1 Formación.....	15
2.3.2 Riesgos y beneficios.....	18
2.3.3 Biopelículas de <i>K. pneumoniae</i>	19
2.4 Infección y colonización.....	23
2.5 Epidemiología.....	24
2.5.1 Neonatos.....	24
2.6 Resistencia a los antibióticos.....	25
2.7 <i>K. pneumoniae</i> en la salud ambiental.....	26
2.7.1 Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS).....	28
2.7.2 Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC).....	29
2.8 Ambiente hospitalario.....	31
3. Justificación.....	32
4. Pregunta de investigación.....	33
5. Hipótesis.....	33
6. Objetivo general.....	33
6.1 Objetivos específicos.....	33
7. Metodología.....	34
7.1 Descripción de las cepas bacterianas.....	35
7.2 Condiciones hospitalarias rurales y urbanas.....	35
7.3 Identificación.....	36
7.4 Formación de biopelículas.....	36
7.5 Formación de cápsula.....	38
7.6 Sensibilidad a los antibióticos.....	38
7.7 Análisis estadístico.....	39
8. Resultados.....	40
8.1 Condiciones hospitalarias rurales y urbanas.....	40
8.1.1 Características de la población.....	40
8.1.2 Capacidad hospitalaria.....	42

8.1.3	Infraestructura	43
8.1.4	Normatividad	44
8.1.5	Uso de antibióticos	45
8.1.6	Comparación de HR y HU	46
8.2	Identificación de las cepas	48
8.3	Formación de biopelículas	49
8.4	Ensayos de formación de cápsula	55
8.5	Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos	57
8.6	Análisis estadísticos	59
9	<i>Discusión</i>	61
10	<i>Conclusiones</i>	66
11	<i>Referencias bibliográficas</i>	68
12	<i>Anexos</i>	73

Índice de Figuras

Figura 1. Factores de virulencia de <i>K. pneumoniae</i>.....	12
Figura 2. Organización de los genes involucrados en la síntesis de la cápsula de <i>K. pneumoniae</i>.....	13
Figura 3. Etapas de la formación de biopelículas.....	16
Figura 4. Diagrama metodológico simplificado a partir de los objetivos de investigación.....	34
Figura 5. Zonas de estudio.....	41
Figura 6. Responsabilidades del CODECIN.....	44
Figura 7. Identificación de cepas I.	48
Figura 8. Identificación de cepas II.	48
Figura 9. Identificación de cepas III.....	49
Figura 10. Comparación de la formación de biopelículas en los dos entornos.	54
Figura 11. Comparación de la formación de cápsula en los dos entornos.	57
Figura 12. Comparación de la resistencia a los antibióticos de las cepas del HR y el HU.....	58
Figura 13. Absorbancia promedio de la formación de biopelículas de las cepas del HR y el HU.....	60
Figura 14. Absorbancia promedio de la formación de cápsula de las cepas del HR y el HU.....	60

Índice de Tablas

Tabla 1	46
Tabla 2	46
Tabla 3	50
Tabla 4	51
Tabla 5	52
Tabla 6	53
Tabla 7	54
Tabla 8	55
Tabla 9	56
Tabla 10	57
Tabla 11	59

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNg	Ácido desoxirribonucleico genómico
AWaRe	Acceso, Vigilancia y Reserva
CDB	Centro de Detección Biomolecular
cKp	Cepas oportunistas
CDMX	Ciudad de México
CODECIN	Comité para la Detección y Control de las Infecciones Nosocomiales
DO	Densidad Óptica
HR	Hospital rural
hvKp	Cepas hipervirulentas
HU	Hospital urbano
IAAS	Infecciones de Asociadas a la Atención de la Salud
IAC	Infecciones Comunitarias
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
kpBLEE	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de betalactamasas.
MDR	Cepas multidrogorresistentes
ODc	Valor de corte
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

1. Introducción

Klebsiella pneumoniae es una bacteria oportunista de gran importancia a nivel mundial debido a su alta resistencia a los antibióticos, siendo los neonatos una de las poblaciones mayormente afectada por este tipo de microorganismos. La capacidad de esta bacteria para causar daño depende principalmente de la expresión de sus factores de virulencia.

El objetivo principal de este estudio fue identificar la influencia que tienen un ambiente hospitalario rural y uno urbano sobre la expresión de los factores de virulencia más importantes de *K. pneumoniae*. Se analizaron un total de 40 cepas: 20 aisladas de neonatos de un hospital rural y 20 aisladas de neonatos de un hospital urbano, realizándose ensayos de formación de biopelículas y cuantificación de la cápsula.

Los resultados mostraron que el 80% de las cepas aisladas de neonatos del hospital rural formaron biopelículas fuertes y solo el 20% presentó formación moderada. En el caso de las cepas aisladas de neonatos del hospital urbano no hubo cepas formadoras de biopelículas fuertes, por lo tanto, se observó que el 45% de las cepas no formaron biopelículas, el 25% presentó formación moderada, el 30% formó biopelículas débiles y no observando cepas con. Con respecto a la cápsula, los datos mostraron que las cepas de neonatos del hospital urbano presentaron mayor producción de la cápsula que las cepas de neonatos del hospital rural.

Los hallazgos de este estudio sugieren que un ambiente hospitalario urbano promueve la producción de la cápsula de *K. pneumoniae*, mientras que un ambiente rural promueve la formación de biopelículas. Lo anterior podría ser causado tanto por la presión selectiva de los antibióticos, así como el estado inmunológico del paciente, reflejando la adaptación de la bacteria a distintos entornos. Por lo tanto, este estudio abre la perspectiva sobre la necesidad de la implementación de nuevas estrategias para evitar y controlar las infecciones causadas por *K. pneumoniae*.

Palabras clave: *K. pneumoniae*, biopelícula, cápsula, neonatos, rural y urbano.

2. Marco teórico

2.1 Antecedentes

K. pneumoniae fue descrita por primera vez por Carl Friedlander en 1882, como una bacteria aislada de pulmones de pacientes fallecidos por neumonía (Bengoechea & Sa Pessoa, 2019). *K. pneumoniae* es una clase de bacteria Gram-negativa oportunista que forma parte de la familia Enterobacteriaceae, la cual comprende otros patógenos como *Escherichia coli*, especies de *Yersinia*, especies de *Salmonella* y especies de *Shigella* (Podschn & Ullmann, 1998). Históricamente, *K. pneumoniae* se considera un patógeno extracelular, pero hay informes que sugieren que puede sobrevivir en macrófagos (Fevre et al., 2013; Fodah et al., 2014; Greco et al., 2012) .

K. pneumoniae se encuentra de forma ubicua en la superficie de las mucosas de los animales o en el medio ambiente (agua, suelo, aire, etc.). En los seres humanos, se concentra en el tracto gastrointestinal, y algunas veces en la nasofaringe, a través de la cual las bacterias pueden entrar en la circulación sanguínea u otros tejidos y luego causar diversas enfermedades infecciosas, como: abscesos hepáticos, bacteriemia, infecciones en el tracto urinario, neumonía y sepsis.

En superficies abióticas, particularmente en dispositivos médicos como los catéteres, *K. pneumoniae* se adhiere mediante diversos mecanismos en los que resalta la formación de biopelículas. Al entrar en contacto con las superficies mucosas, como el tracto gastrointestinal puede invadir rápidamente otros tejidos, provocando infecciones graves.

Las infecciones causadas por *K. pneumoniae* son un grave problema en el entorno sanitario, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos, y ancianos, los cuales presentan un sistema inmune no competente, que permite la colonización y propagación de *K. pneumoniae* en muchos lugares del huésped (Paczosa & Meccas, 2016).

En la época sin antibióticos, *K. pneumoniae* era un patógeno vital de la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en diabéticos y alcohólicos. En la era de los antibióticos, se convirtió en una de las principales causas de infecciones relacionadas

con la medicina en los hospitales, y en un factor de riesgo de infecciones graves adquiridas en la comunidad (Wang et al., 2020).

Las cepas de *K. pneumoniae* se dividen en tres tipos según el genoma accesorio: oportunistas (*cKp*), hipervirulentas (*hvKp*) y multidrogorresistentes (*MDR*) (Martin & Bachman, 2018). Recientemente, la mayoría de las infecciones eran causadas por las cepas clásicas de *Klebsiella pneumoniae* (*cKp*), que permanecían vivas en hospitales y luego causaban infecciones en pacientes débiles (Wang et al., 2020).

La infección por *hvKp* suele producirse en múltiples localizaciones y posteriormente se propaga, lo que dificulta su tratamiento y control. Esta cepa fue descubierta por primera vez en el Círculo Polar del Pacífico y puede provocar infecciones adquiridas en la comunidad, agresivas y metastásicas en diabéticos, o en personas con función inmunitaria normal, abscesos hepáticos, endoftalmitis, meningitis y artritis séptica en jóvenes (Kishibe et al., 2016; Russo & Marr, 2019).

La aparición y propagación de cepas *MDR* es un problema urgente por resolver en el campo de *K. pneumoniae*. La característica de este tipo de cepa está estrechamente relacionada con los genes de resistencia a los antibióticos codificados por plásmidos. Debido a la adquisición de plásmidos y elementos genéticos transferibles, *K. pneumoniae* sigue acumulando genes de resistencia en el contexto del uso inadecuado de antibióticos, lo que da lugar a una cepa extremadamente farmacorresistente (*XDR*) (Navon-Venezia et al., 2017).

K. pneumoniae no solamente causa infecciones a personas inmunocomprometidas, en la actualidad diversos estudios relacionan a *hvKp* serotipo K2 con infecciones adquiridas en la comunidad. Este hallazgo es de suma importancia ya que se puede considerar un patógeno emergente en la comunidad, lo que plantea un desafío para el control de infecciones y la salud pública.

K. pneumoniae es una bacteria causante de diversas enfermedades de importancia hospitalaria y comunitaria. De acuerdo con la OMS, se considera un patógeno de

prioridad alta por su alta resistencia a los antimicrobianos, sobre todo las cepas productoras de enzimas betalactamasas y carbapenemasas.

En este sentido, las investigaciones actuales se centran en analizar los factores de virulencia de esta bacteria para encontrar una solución que los inactive y que de esta forma actúen los antimicrobianos. Como se mencionó anteriormente, la cápsula es el factor de virulencia más importante de *K. pneumoniae*, ya que la protege contra la fagocitosis. La cápsula bacteriana puede desempeñar un papel importante en la adaptación de las bacterias a diferentes entornos, siendo ventajosa en ambientes pobres en nutrientes y desventajosa en medios ricos en nutrientes (Buffet et al., 2021).

Otro factor de virulencia importante es la formación de biopelículas, siendo un elemento que confiere resistencia a los antimicrobianos (Adeosun et al.). La formación de biopelículas junto con otros factores de virulencia es de vital importancia para que la bacteria cause daño.

En el año 2008 se estudio el efecto de las condiciones ambientales en la formación *in vitro* de biopelículas de *K. pneumoniae*; se hicieron variaciones de pH y temperatura, a diferentes tiempos de incubación. Se concluyó que tanto la temperatura y el pH tienen un efecto sobre la formación de biopelículas de *K. pneumoniae*, siendo 35°C y pH 6.4, los valores ideales para la formación de biopelículas (Carlos, 2008).

Las condiciones ambientales que experimenta *K. pneumoniae* para la expresión de sus factores de virulencia son variados, ya que la mayoría de los entornos son complejos y pueden ser temporal o espacialmente heterogéneos, tanto en su composición abiótica (pH, nutrientes, sustancias químicas) como biótica (invasiones de nichos, episodios de extinción) (Buffet et al).

En el año 2018 Herindrainy et al., realizaron un estudio donde se compararon una zona urbana y una semi rural, con el objetivo de identificar posibles diferencias en factores asociados a la adquisición de Kp BLEE. Se analizaron distintas características

socioeconómicas y de infraestructura sanitaria. Concluyeron que no existió diferencia significativa entre las dos áreas estudiadas, y entender las posibles diferencias ayudará a orientar intervenciones específicas y programas de atención adaptados a las distintas realidades.

En estudios recientes se reportan aislamientos de cepas causantes de absceso hepático, lo que muestra que *K. pneumoniae* no solamente es un patógeno oportunista que causa daño a personas con debilidad en el sistema inmune sino también a personas sanas, mostrando que dicha bacteria está usando factores de virulencia como la cápsula K1/K2 para convertirse en un patógeno exitoso.

2.2 Factores de virulencia

Los factores de virulencia son componentes o características específicas de un microorganismo patógeno, como bacterias, virus u hongos, que les permiten causar enfermedad en un huésped al facilitar su capacidad para invadir, colonizar, replicarse y evadir las defensas del huésped. Estos factores pueden incluir estructuras celulares, enzimas, toxinas, proteínas de superficie, cápsulas protectoras, entre otros.

Para lograr la infección, *K. pneumoniae* debe primero atravesar las barreras mecánicas y químicas de la inmunidad innata, y eludir la inmunidad humoral y celular del huésped. Los principales factores de virulencia en *K. pneumoniae* son: cápsula, pilis, sideróforos, proteínas de membrana externa (PME) y lipopolisacárido (LPS). (Figura 1) (Shon et al., 2013).

2.2.1 Cápsula

La cápsula de polisacáridos es uno de los factores de virulencia más importantes utilizados por *K. pneumoniae*. Su función principal es ayudar a la bacteria a evadir el sistema inmunitario durante la infección, protegiéndola de la opsonofagocitosis (Merino et al., 1992). La cápsula está codificada por el locus de síntesis de polisacáridos capsulares (*cps*) en *K. pneumoniae*, y es una estructura que se encuentra en el exterior de la célula bacteriana adherida a la membrana externa. Se compone de subunidades

repetitivas de cuatro a seis azúcares, como glucosa, galactosa, fucosa, manosa y ramnosa, así como ácidos urónicos (Podschn & Ullmann, 1998).

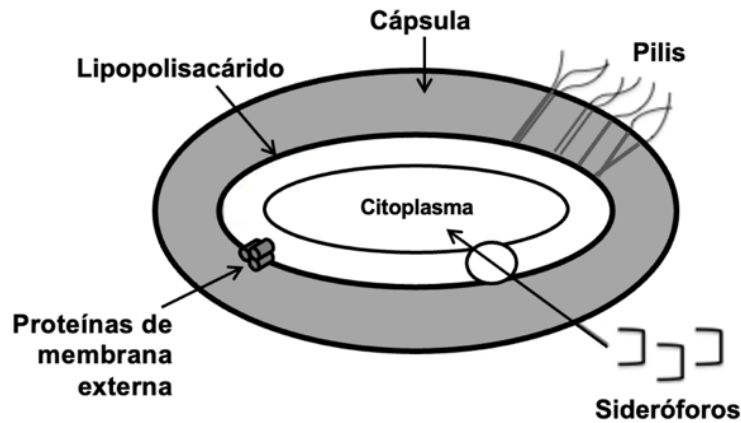


Figura 1. Factores de virulencia de *K. pneumoniae*. Se muestran el lipopolisacárido, las proteínas de membrana externa, los sideróforos, los pilis y la cápsula; los cuales son considerados los principales factores de virulencia de este microorganismo. Adaptado de Podschn y Ullman, 1998.

Las diferencias en la composición del polisacárido capsular permiten clasificar a las diferentes cepas de este género en 78 serotipos, de acuerdo al antígeno capsular (K) que poseen (Martin & Bachman, 2018). Los antígenos K1, K2, K5, K54 Y K57 son los que tienen mayor relevancia clínica debido a que han sido los que se han aislado con mayor frecuencia de pacientes con patologías graves.

La cápsula de *K. pneumoniae* es una estructura compleja que llega a medir hasta 160nm de ancho. Los genes que codifican para esta cápsula varían de acuerdo con el serotipo capsular, entre 16 a 20 genes, los cuales están organizados en tres operones consecutivos, siendo *galF*, *wzi* y *manC* los primeros genes de cada unidad transcripcional (Figura 2) (Chou et al., 2004; Chuang et al., 2006; Pan et al., 2015).

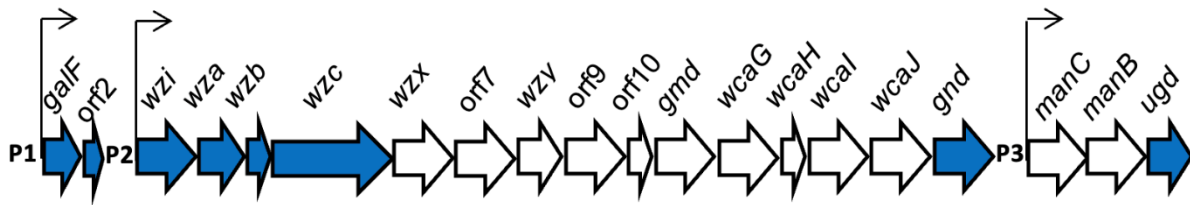


Figura 2. Organización de los genes involucrados en la síntesis de la cápsula de *K. pneumoniae*. La síntesis de la cápsula está dirigida por genes organizados en 3 unidades transcripcionales consecutivas, los cuales dirigen la maquinaria para la síntesis y el ensamblaje de los polisacáridos sobre la superficie bacteriana. Los genes en color azul son los más conservados entre los 78 serotipos capsulares de *K. pneumoniae*. P: Promotor. Adaptado de Shu et al., 2009.

La secuenciación masiva de genes ha permitido una mayor discriminación entre los serotipos capsulares de *K. pneumoniae* (Pan et al., 2015), donde la síntesis capsular depende de genes tanto de mantenimiento como accesorios (Martin & Bachman, 2018). La sobreproducción de esta compleja estructura está asociada a la hipervirulencia de este grupo de bacterias (Lee et al., 2017).

La cápsula de *K. pneumoniae* contribuye significativamente a su patógenia al aumentar la tolerancia de la bacteria a los antibióticos y al enmascarar antígenos de superficie, es decir, los cubre o esconde y esto dificulta que el sistema inmune reconozca y ataque a la bacteria, ya que los antígenos son moléculas que el sistema inmune identifica como extrañas y desencadenan una respuesta inmune (Rendueles, 2020).

2.2.2 Pili

Pili, conocidos también como fimbrias, son proteínas localizadas en la superficie bacteriana teniendo propiedades adherentes, y generalmente se encuentran en múltiples copias formando así estructuras largas y filamentosas por fuera de la célula. El papel principal de las fimbrias es la adherencia bacteriana a superficies bióticas y abióticas, lo que resulta en la colonización de nichos específicos, los cuales pueden llegar a formar comunidades microbianas complejas conocidas como biopelículas. *K. pneumoniae* expresa dos tipos principales de fimbrias: tipo 1 y tipo 3.

Las fimbrias tipo 1 codifican para la adhesina FimH, la cual se une a los residuos de manosa. Esta adhesina juega un papel crucial en la capacidad de la bacteria para causar

infecciones en el tracto urinario, ya que *K. pneumoniae* mediante la fimbria tipo 1 se une a las células uroteliales, las cuales son abundantes en residuos manosilados, para colonizar y establecer una infección (Tchesnokova et al., 2011).

Las fimbrias tipo 3 codifican para la adhesina MrkD, la cual reconoce a proteínas de la matriz extracelular como el colágeno. Aunque se ha reportado la presencia de este gen en casos de infecciones en el tracto urinario, se ha demostrado que las fimbrias tipo 3 no contribuyen significativamente a esta infección en comparación con las fimbrias tipo 1. Sin embargo, se ha observado que las fimbrias tipo 3 están involucradas con la formación de biopelículas, lo que puede ser un factor importante en infecciones asociadas a dispositivos médicos (Johnson et al., 2011) .

2.3 Biopelículas

K. pneumoniae tiene la capacidad de formar biopelículas, es decir, es capaz de agregarse en un exopolímero organizado en forma de colonias adheridas a diferentes superficies, ya sea bióticas o abióticas. Este exopolímero forma una matriz adherente que contiene polisacáridos, proteínas y ADN, en donde se quedan atrapados microorganismos y comienzan a organizarse en colonias con distintos requerimientos metabólicos.

Una de las características principales de las biopelículas es su heterogeneidad, lo que las hace organizaciones únicas que pueden estar conformadas por bacterias, hongos y protozoos, por lo mismo existen diferentes microambientes.

La hidrodinámica juega un papel importante en el desarrollo de las biopelículas, pues se desarrollan en una interfase líquido-sólido donde la velocidad del flujo que lo atraviesa influye en el desprendimiento físico de los microorganismos. Además, poseen un sistema de canales que permiten el transporte de nutrientes y desechos; esto resulta de vital importancia cuando se piensa en modificar el ambiente que prive a los microorganismos de las moléculas necesarias para su desarrollo (Betancourth, 2004).

En las biopelículas, los microorganismos se comunican entre sí, también conocido como *quorum sensing*, lo que involucra la regulación y expresión de genes específicos a través de moléculas de señalización que median la comunidad intercelular. Esta característica es dependiente de la densidad celular que exista, así, en biopelículas con alta densidad celular, se induce la expresión de genes de resistencia que proveen protección y resistencia.

Similarmente, los microorganismos pueden producir sustancias para estimular la propagación de colonias e inhibir el crecimiento de otras, dejando los microorganismos más patógenos en una posición favorable dentro de la biopelícula.

2.3.1 Formación

La formación de biopelículas depende de la interacción entre las células bacterianas, los sustratos y el medio circundante; este proceso consta de varias etapas, en primer lugar se encuentra la adhesión reversible a las superficies, facilitada por fuerzas intermoleculares y la hidrofobicidad, luego progresa a la producción de sustancias poliméricas extracelulares que permiten a las células adherirse permanentemente a una superficie (Muhammad et al., 2020).

Hay cinco fases principales involucradas en el proceso de formación de biopelículas: adhesión reversible, adhesión irreversible, producción de exopolímero, maduración de la biopelícula y dispersión/desprendimiento (Figura 3).

La primer etapa de la formación de biopelículas es la adhesión reversible de las bacterias, que ocurre cuando las células planctónicas, también conocidas como células libres, interactúan favorablemente con las superficies del sustrato; esto implica el transporte de bacterias hacia las superficies a través de mecanismos como el movimiento browniano, sedimentación o convección. Una vez que las bacterias alcanzan una superficie, su adhesión depende del equilibrio entre fuerzas de repulsión y atracción entre las superficies bacterianas y las acondicionadas. Si las fuerzas de atracción predominan, se produce la adhesión; esto facilitado por fuerzas físicas no específicas como fuerzas

electrostáticas, interacciones hidrofóbicas y las interacciones de Lifshitz-Van der Waals. Tanto las superficies inertes como las biológicas pueden servir como sustratos para la adhesión bacteriana. (Muhammad et al., 2020).

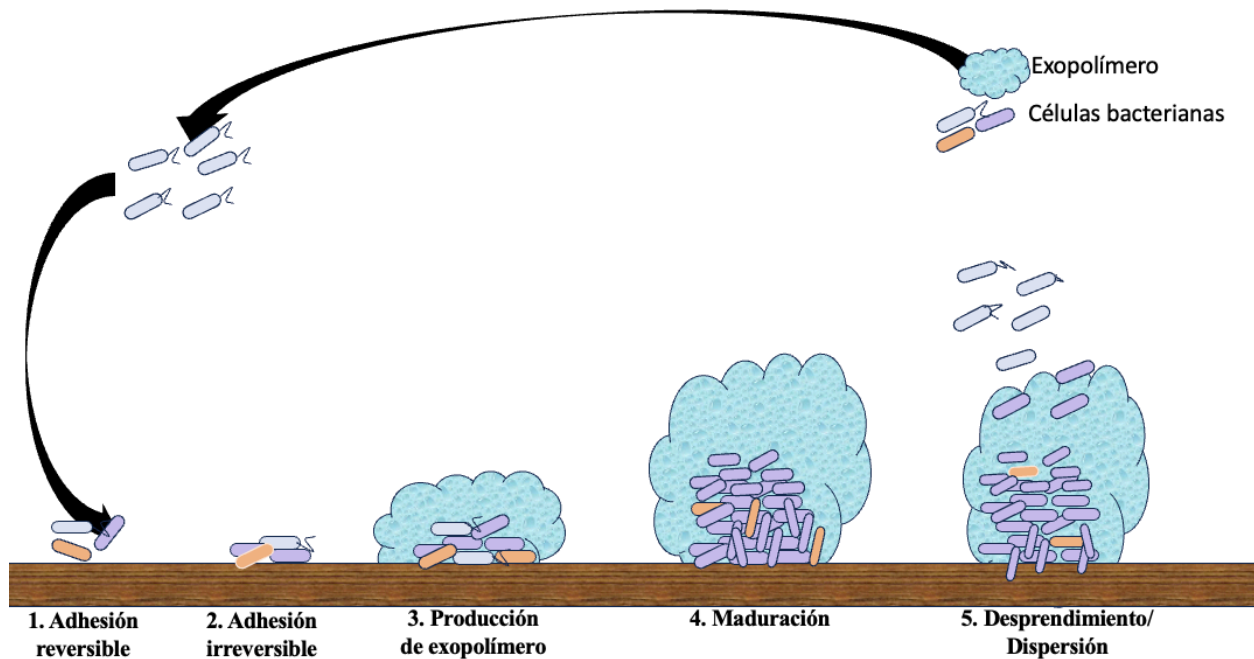


Figura 3. Etapas de la formación de biopelículas. Adaptado de Muhammad Mh et al, 2020.

La adhesión irreversible es un proceso crucial para la formación de biopelículas y es donde las bacterias se adhieren permanentemente a las superficies. Este tipo de adhesión se logra a través de interacciones de corto alcance, que incluyen interacciones dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y covalentes, así como interacciones hidrofóbicas. Estas interacciones son facilitadas por estructuras adhesivas presentes en la superficie de las bacterias, como flagelos y pilis/fimbrias. En el caso de *K. pneumoniae* las fimbrias juegan un papel crucial en la adhesión temprana a las superficies (Carabarin-Lima et al., 2016).

La producción de polisacáridos extracelulares es crucial para la adhesión irreversible de las bacterias en la formación de biopelículas, regulada por la señalización celular. Estos polisacáridos actúan como componentes esenciales en la matriz extracelular de la biopelícula, facilitando la cohesión entre las bacterias y su adhesión a superficies mediante interacciones hidrofóbicas y puentes de iónicos. Esta matriz extracelular desempeña roles importantes en la adherencia, el reconocimiento celular, estructura de la biopelícula, retención del agua, señalización, protección celular, simbiosis con las plantas, captura de nutrientes y el intercambio genético.

En la maduración, las bacterias continúan multiplicándose dentro de la matriz extracelular, esto conduce a la formación de microcolonias y la maduración de las biopelículas. Tras la formación de estas microcolonias y la acumulación de polisacáridos extracelulares, se inducen cambios en la expresión génica, y los productos de estos genes se utilizan para producir más polisacáridos que actuarán como pegamento biológico entre las células bacterianas incrustadas. Durante el proceso de maduración, la motilidad se restringe dentro de las microcolonias, ya que se inhibe la producción de estructuras superficiales bacterianas, y el patrón de expresión génica de las células en biopelículas también conocidas como sésiles, difiere significativamente del de las células planctónicas.

La etapa final se considera una estrategia que utilizan las bacterias para abandonar la biopelícula y continuar su ciclo de vida en nuevos sustratos, esto le permitirá formar nuevas microcolonias en superficies frescas. Varios factores ambientales pueden influir en la dispersión de las biopelículas, por ejemplo, los cambios en la temperatura y el pH afectan la estabilidad de la biopelícula; el aumento en la disponibilidad de glucosa y la deficiencia de oxígeno, puede facilitar el proceso de desprendimiento (Muhammad et al., 2020).

2.3.2 Riesgos y beneficios

Las biopelículas son responsables de enfermedades crónicas e infecciosas nosocomiales, así como la obstrucción de tuberías industriales, el deterioro de alimentos, la contaminación de productos del mar y lácteos; los efectos perjudiciales de las biopelículas en la sociedad humana son múltiples.

En el ámbito de la salud, las biopelículas representan un problema significativo debido a su capacidad para desarrollarse en diversas superficies, incluyendo dispositivos médicos, como catéteres, válvulas prostéticas, marcapasos, implantes mamarios, lentes de contacto, etc. Esto puede llevar a infecciones persistentes y complicaciones graves. Los organismos relacionados con la formación de biopelículas son responsables de más del 65% de todas las infecciones microbianas; muestran una alta resistencia a los antibióticos y a la defensa del huésped, esto debido a la naturaleza protectora de la matriz extracelular que dificulta la penetración de los antibióticos y la acción del sistema inmunológico (Muhammad et al., 2020).

K. pneumoniae es conocida por formar biopelículas que se adhieren a diversas superficies, incluidos pulmones, hígados y catéteres venosos centrales, contribuyendo a infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Estas infecciones abarcan neumonía, infecciones del tracto urinario y torrente sanguíneo, abscesos hepáticos piógenos, endoftalmitis y meningitis, lo que aumenta notablemente la morbilidad y mortalidad, especialmente entre individuos inmunocomprometidos (Adeosun et al., 2022).

Los sistemas de distribución de agua potable son entornos donde los microorganismos forman biopelículas en superficies internas de las tuberías y otros componentes. Su presencia es un problema bastante investigado, ya que pueden contribuir a la contaminación del agua potable, lo que a su vez se relaciona con infecciones humanas y brotes de enfermedades transmitidas por el agua. Entre las bacterias que comúnmente forman biopelículas en agua potable se encuentra *K. pneumoniae* (Prest et al., 2016).

Estas bacterias pueden desprenderse de las biopelículas y contaminar el agua que se distribuye a los consumidores; la ingestión de agua contaminada puede llevar a infecciones y otros problemas de salud.

A pesar de los efectos negativos de las biopelículas anteriormente mencionados, también presentan beneficios en la agricultura y en otros entornos industriales; pueden ser utilizados para protección de cultivos, biorremediación, tratamiento de aguas residuales, prevención de la corrosión y diversas aplicaciones. Las biopelículas pueden formarse en superficies de hojas, raíces y tallos, lo que puede actuar como agente de biocontrol debido a su exitosa colonización. Además, las bacterias beneficiosas pueden utilizarse como biofertilizantes para promover el crecimiento de las plantas a través de la fijación de nitrógeno, la absorción de nutrientes minerales, la producción de fitohormonas y la supresión de enfermedades, así como la protección contra estrés biótico y abiótico.

Los métodos de remediación mediada por biopelículas son especialmente eficaces en la transformación de desechos tóxicos, esto se debe a la biodisponibilidad de los contaminantes para los organismos degradadores lo que aumenta la adaptabilidad de estos microorganismos a diferentes compuestos tóxicos. La biorremediación generalmente ocurre como parte del metabolismo microbiano, donde los microorganismos utilizan enzimas para descomponer los contaminantes ambientales en productos inocuos. Actualmente, hay un creciente interés en el uso de biopelículas para la remediación de diversos contaminantes ambientales, incluidos derrames de petróleo, contaminantes orgánicos persistentes, metales pesados, colorantes, explosivos, pesticidas y productos farmacéuticos (Muhammad et al., 2020).

2.3.3 Biopelículas de *K. pneumoniae*

La capacidad de *K. pneumoniae* para formar biopelículas fue determinada en 1992 por primera vez *in vivo* por G. Reid a través de microscopía electrónica de células epiteliales de la médula espinal de un paciente con infección urinaria. Uno de los rasgos de virulencia más importantes de *K. pneumoniae* es su capacidad para formar biopelículas en superficies abióticas, como dispositivos médicos y catéteres, así como tejidos del

huésped, incluyendo la mucosa del tracto respiratorio, urinario y gastrointestinal. Esto conduce a una mayor resistencia a factores estresantes externos y antimicrobianos (Guerra et al., 2022).

Varios factores influyen en la formación de biopelículas en *K. pneumoniae*, entre los cuales destacan:

1. Cápsula. La cápsula es una estructura compuesta por polisacáridos que rodea la bacteria; no solo ayuda a evadir la respuesta inmune del huésped, sino que también facilita la adhesión a superficies y la formación de la matriz extracelular que caracteriza a las biopelículas.
2. Fimbrias/Pilis. Estas estructuras filamentosas en la superficie de la bacteria son cruciales para la adherencia inicial a las superficies; permiten que *K. pneumoniae* se adhiera a las células del huésped y a otras bacterias, lo que es esencial para la formación de biopelículas complejas.
3. Metabolismo del hierro. El hierro es un nutriente esencial para el crecimiento bacteriano; *K. pneumoniae* ha desarrollado mecanismos para adquirir hierro del entorno, lo que favorece su crecimiento y la formación de biopelículas. La disponibilidad de hierro puede influir en la expresión de genes relacionados con la virulencia y la formación de biopelículas.
4. Presencia de diferentes especies bacterianas. La interacción con otras especies bacterianas puede influir en la formación de biopelículas. La coexistencia de *K. pneumoniae* con otros organismos puede alterar la estructura y la resistencia de la biopelícula, así como facilitar la adquisición de nutrientes y la protección contra agentes antimicrobianos.

Estos factores, entre otros, son fundamentales para la capacidad de *K. pneumoniae* de establecer biopelículas, lo que contribuye a su virulencia y resistencia en entornos clínicos.

El hierro es un nutriente esencial para muchas bacterias patógenas, ya que juega un papel crucial en la regulación de factores de virulencia y en la formación de biopelículas.

Cuando *K. pneumoniae* entra en contacto con el hospedero, enfrenta una privación de hierro, lo que desencadena mecanismos de colonización e infección. Para obtener hierro, estas bacterias activan sistemas de captación, utilizando sideróforos.

Estudios han demostrado que la expresión de los genes que codifican los sideróforos se reduce significativamente en células de biopelículas en comparación con células en estado planctónico. Esto sugiere que las células en biopelículas pueden evadir la respuesta inmune al producir menos sideróforos, evitando así la sobreestimulación del sistema inmune. Además, la presencia de quelantes de hierro y iones metálicos divalentes puede inhibir la formación de biopelículas, lo que indica que el equilibrio de hierro es fundamental para el desarrollo de biopelículas en *K. pneumoniae*.

La regulación de la formación de biopelículas en *K. pneumoniae* está fuertemente influenciada por el metabolismo del hierro y el sistema de comunicación “quorum sensing”.

Existen dos tipos principales de quorum sensing, el tipo 1 se utiliza principalmente para la comunicación intraespecífica y utiliza lactonas acilo-homoserina como autoinductores. Aunque *K. pneumoniae* no produce estas moléculas, tiene un receptor que responde a ellas, lo que le permite interactuar con otras especies bacterianas. El tipo 2 permite la comunicación intra e interespecífica y utiliza compuestos cíclicos como autoinductores. Además el quorum sensing regula la expresión de genes que son cruciales para el desarrollo de biopelículas, como aquellos que codifican estructuras de superficie bacteriana y exopolisacáridos (Guerra et al., 2022).

Debido a que cada vez se aíslan más cepas de *K. pneumoniae* que son multirresistentes a los antibióticos y que, gracias a la formación de biopelículas y el desarrollo de sus factores de virulencia, se hace muy difícil tratar las infecciones causadas por esta bacteria, las investigaciones van en dirección de encontrar compuestos y terapias que puedan inhibir estos mecanismos de la bacteria para evadir la respuesta inmune.

Existen diversos artículos dedicados a encontrar compuestos que inhiban la formación de biopelículas; al analizar varios compuestos fitoquímicos (sustancias bioactivas derivadas de las plantas) se descubrió que el fitol es el más potente en términos de actividad antibiopelículas y antivirulencia, inhibiendo la adhesión celular inicial y la producción de exopolisacáridos. Los compuestos fitoquímicos tienen un gran potencial como alternativas sostenibles y efectivas en el manejo de infecciones bacterianas, especialmente las relacionadas con las biopelículas. El fitol y otros compuestos estudiados pueden servir como modelos en la búsqueda de nuevos medicamentos o como alternativas para regular la patogenicidad de *K. pneumoniae* (Adeosun et al., 2022).

En un estudio reciente se investigó el papel del polifosfato inorgánico (PI) en la virulencia de una cepa de *hvK*. El PI es un polímero de fosfato que en las bacterias sirve como un reservorio de energía y un regulador de procesos celulares, incluyendo síntesis de ADN, respuesta al estrés y la formación de biopelículas y cápsulas. Los hallazgos sugieren que el PI juega un papel crucial en la patogenicidad de *K. pneumoniae*, ya que influye en la formación de biopelículas y cápsulas, que son cruciales para la supervivencia y patogenicidad del microorganismo. Se sugiere que este compuesto podría ser un objetivo potencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra infecciones causadas por *K. pneumoniae*, especialmente en cepas hipervirulentas (Rojas et al., 2024).

2.4 Infección y colonización

Las especies de *Klebsiella* están presentes en abundancia en la naturaleza y se encuentran comúnmente en el suelo, el agua y otras superficies. En humanos, *K. pneumoniae* a menudo coloniza en varias superficies mucosas, incluyendo el tracto respiratorio superior y el intestino, donde las tasas de colonización varían ampliamente entre individuos en función de su hábitat y exposiciones.

Estudios recientes mostraron que la prevalencia de la colonización de *Klebsiella* varía de 18.8 a 87.7% en Asia y de 5 a 35% en países occidentales. En entornos no hospitalarios, la tasa de portadores de *Klebsiella* en muestras fecales varía del 5 al 38%, mientras que las tasas de portadores en la nasofaringe varían del 1 al 6%. En pacientes hospitalizados, las tasas de colonización en la nasofaringe ascienden al 19%, mientras que pueden ser tan altas como 77% en el tracto gastrointestinal. Debido a su extensa presencia en humanos, la colonización gastrointestinal sirve como un reservorio importante para la transmisión e infección a otros sitios (Chang et al., 2021).

Se ha demostrado a través de diversos estudios, que la microbiota gastrointestinal es una fuente importante de infecciones nosocomiales por *K. pneumoniae*. La transición de la colonización a la infección se debe principalmente al deterioro de la defensa del huésped contribuido por enfermedades subyacentes. Respaldando esta noción, en el estudio de Lee et al. (1994) observaron 101 pacientes diagnosticados con bacteriemia por *Klebsiella* y encontraron que el 36% de los pacientes tenían diabetes y el 26% tenían tumores malignos.

Distinguir entre colonización e infección siempre ha sido un desafío para médicos e investigadores, lo que dificulta las estrategias de intervención posteriores. Sin embargo, se pueden considerar varios factores para distinguir entre colonización e infección. Estos factores incluyen:

1. La detección de *Klebsiella* en el torrente sanguíneo indica una infección activa. La sangre circulante permanece estéril, a diferencia de las vías respiratorias, urinarias y digestivas, que albergan *K. pneumoniae* colonizadora.

2. Los síntomas, signos clínicos, análisis de laboratorio y datos de imagen del paciente deben emplearse para diferenciar la colonización de la infección. Por ejemplo, la infección respiratoria por *Klebsiella* se diagnostica si el paciente presenta fiebre, tos, producción de esputo, recuento leucocitario elevado y evidencia de neumonía pulmonar en las imágenes.
3. Cuando los pacientes presentan enfermedades subyacentes como EPOC, diabetes, cardiopatías, trasplante de órganos o antecedentes recientes de uso de esteroides o antimicrobianos, se debe considerar la infección por *Klebsiella* al obtener cultivos positivos. En resumen, las infecciones por *K. pneumoniae* suelen derivar de las bacterias colonizadoras del huésped, y se deben considerar factores clínicos y bacteriológicos para distinguir la infección activa de la colonización.

2.5 Epidemiología

K. pneumoniae es un patógeno oportunista y causa tanto infecciones intrahospitalarias como comunitarias. En los hospitales, causa tanto infecciones endémicas como brotes de cepas epidémicas; las probabilidades de adquisición de *K. pneumoniae* en nasofaringe, tracto gastrointestinal y piel aumentan con las estancias prolongadas y el uso de dispositivos invasivos. *K. pneumoniae* es uno de los patógenos más predominantes aislados de las unidades de cuidados intensivos y causa infecciones como bacteriemia, infecciones de tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario, abscesos hepáticos invasivos, endoftalmitis y endocarditis.

2.5.1 Neonatos

K. pneumoniae es también el patógeno causal predominante de la sepsis neonatal (Ver Anexo 1). A menudo, una infección localizada o colonización del tracto urinario, el tracto gastrointestinal o el tracto respiratorio se disemina a la sangre y conduce a la sepsis.

De acuerdo con la definición de la OMS, la sepsis es una afección potencialmente mortal que se produce cuando el sistema inmunitario del organismo reacciona de manera extrema a una infección, provocando disfunción orgánica. La reacción del organismo daña sus propios tejidos y órganos y puede provocar un choque, una insuficiencia multiorgánica y, en ocasiones, la muerte, sobre todo si no se detecta y trata a tiempo.

Aunque la adquisición de *K. pneumoniae* parece ser obligatoria para la infección, este escenario no es obvio siempre. El momento de la exposición patógena, el tamaño del inóculo bacteriano, el estado inmunitario del individuo y el potencial de virulencia del microorganismo causal manifiestan colectivamente la expresión clínica de una infección.

Al nacer los neonatos no poseen una microbiota endógena, la cual adquieren de forma natural a través de la transferencia perinatal de la microbiota materna y de fuentes ambientales. Debido a la falta de una microbiota establecida, al desarrollo inmaduro de la barrera intestinal y a la alta permeabilidad de la mucosa en el tracto gastrointestinal, los neonatos se infectan con facilidad, sobre todo los de bajo peso al nacer y los prematuros que requieren hospitalización prolongada (Mukherjee, 2021).

Los modos probables de infiltración de *K. pneumoniae* en neonatos se llevan a cabo en gran medida mediante la adquisición intrauterina, la adquisición a partir de la microbiota materna y la adquisición postnatal a partir del hospital o la comunidad (Mukherjee, 2021).

2.6 Resistencia a los antibióticos

De acuerdo con la definición de la OMS, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se produce cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos dejan de responder a los agentes antimicrobianos. Debido a la farmacorresistencia, los antibióticos y otros agentes antimicrobianos se vuelven ineficaces y ello dificulta o imposibilita el tratamiento de las infecciones, lo que aumenta el riesgo de propagación de enfermedades.

La resistencia a múltiples antimicrobianos es producto de una combinación de mecanismos; entre estos se destaca la presencia de betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lo cual lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana.

Dos de los principales mecanismos de resistencia que desarrolla *K. pneumoniae* son la producción de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE, por sus siglas en

inglés) y de enzimas carbapenemasas. Las primeras, son capaces de inhibir la acción de cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos; y las segundas, son efectivas para generar resistencia contra todos los betalactámicos, incluyendo carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos (Kennedy, 2021).

2.7 *K. pneumoniae* en la salud ambiental

Para hacer frente a la amenaza de la resistencia a los antibióticos, en 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una lista de patógenos resistentes a los antibióticos, de prioridad mundial, para ayudar a la investigación y el desarrollo de tratamientos nuevos y eficaces (Denissen et al., 2022). La lista se clasificó en tres niveles de prioridad: media, alta y crítica (Tacconelli et al., 2018). Dentro del grupo de patógenos de prioridad crítica se encuentran las bacterias conocidas comúnmente ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que más de dos millones de personas contraen infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antibióticos cada año en Estados Unidos. De los infectados, mueren 23,000 aproximadamente. Se cree que hay múltiples factores que contribuyen a la propagación de la resistencia a los antibióticos en la atención sanitaria y la agricultura, y la falta de nuevas terapias antimicrobianas. *K. pneumoniae* tiene varios mecanismos de resistencia a los antibióticos, siendo la resistencia a los beta-lactámicos la que tiene un mayor impacto en la eficacia de los tratamientos contra infecciones. El genoma accesorio es fundamental para la resistencia a los antibióticos en *K. pneumoniae*, con genes de resistencia basados en plásmidos que reducen rápidamente el arsenal de antibióticos eficaces contra este patógeno (Martin & Bachman, 2018).

Los patógenos ESKAPE se caracterizan por una mayor resistencia a múltiples clases de antibióticos de primera y última línea. Aunque estos patógenos se aíslan con frecuencia de entornos clínicos y están implicados en una serie de infecciones hospitalarias mortales, se han aislado cepas de ESKAPE resistentes a los antibióticos de reservorios

ambientales como aguas superficiales, aguas residuales, alimentos y suelo (Denissen et al., 2022).

La presencia de los patógenos ESKAPE en el medio ambiente se debe probablemente a la contaminación por vertidos de aguas residuales, residuos hospitalarios, la eliminación de residuos agrícolas, entre otras (Hrenovic et al., 2017). Además, varios organismos resistentes a los antibióticos se han detectado en la arena de las playas, en sistemas de aguas residuales industriales y municipales, suelos impactados por actividades humanas y vertederos, verduras y alimentos crudos o listos para el consumo, agua de riego, aguas subterráneas y superficiales, incluidos los sistemas de agua potable. De hecho, se ha estimado que alrededor del 46.4% de las bacterias procedentes de hospitales, plantas de alcantarillado y fábricas farmacéuticas son resistentes a múltiples antibióticos (Baquero et al., 2008; Sukul & Spiteller, 2007).

Es bien sabido que las actividades humanas, industriales y agrícolas están intensificando el resistoma medioambiental (es decir, el conjunto de genes que pueden conferir directa o indirectamente la resistencia antibiótica en el medio ambiente) (Denissen et al., 2022). Este ámbito sigue siendo muy poco investigado, y la información disponible sobre la conservación y transferencia de genes de resistencia en diversos entornos ambientales es limitada.

Resulta especialmente preocupante que la mayoría de los antibióticos que se utilizan en la atención sanitaria humana, también se utilizan en la industria alimentaria animal, debido al aumento de la demanda mundial de proteína animal (Van Boeckel et al., 2017). Además, cada vez se reconoce más que el uso de antibióticos generales (es decir, que pueden ser específicos para humanos o específicos para animales) en el sector de la producción de alimentos para animales, puede dar lugar a la aparición de resistencia a los antibióticos de usos común en el entorno sanitario humano (Aidara-Kane et al., 2018; Landers et al., 2012).

Hasta el momento, algunos países que carecen de una reglamentación estricta administran antibióticos como promotores del crecimiento animal para la producción de alimentos (Eagar et al., 2012; Woolhouse et al., 2015), mientras que otras regiones, en particular las de la Unión Europea, han prohibido el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento. No obstante, el uso de estos antimicrobianos prohibidos se sigue reservando para fines profilácticos (es decir, el tratamiento de animales antes de que aparezcan signos clínicos de enfermedad, para prevenir la aparición de enfermedades/infecciones) y metafilácticos (es decir, el tratamiento de un grupo de animales que no muestran signos de enfermedad pero que permanecen en estrecha proximidad/contacto con otros animales que presentan signos de enfermedad infecciosa). En estas regiones, la prohibición de estas sustancias no ha provocado una disminución significativa del consumo de antibióticos (Argudín et al., 2017; Woolhouse et al., 2015).

2.7.1 Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS)

Las IAAS son infecciones adquiridas durante la atención hospitalaria, que no estaban presentes o incubándose en el momento del ingreso y que pueden inclusive llegar a manifestarse después del alta del paciente.

Estas infecciones son un problema de salud pública importante debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de salud. Con frecuencia, las IAAS son difíciles de tratar porque son causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos.

Actualmente en México, la vigilancia epidemiológica de las IAAS, está a cargo de la Red de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (RHOVE), a través de la recopilación de datos de 353 unidades hospitalarias, tanto públicas como privadas, de acuerdo con la Norma Oficial mexicana NOM-045-SSA2-2005 (Secretaría de Salud, 2022).

De acuerdo con informes realizados por la RHOVE, se detectaron 15 microorganismos más frecuentes causantes de IAAS; la mayoría patógenos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridioides difficile*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus hominis*, *Candida tropicalis* y *Enterococcus faecium* . La presencia de la mayor parte de estos agentes son un indicador de falta de apego a acciones de prevención y control como la higiene de manos, la calidad del agua, la adecuada desinfección del ambiente, entre otros (Secretaria de Salud, 2022).

Los principales tipos de IAAS, son en primer lugar las Neumonías Asociadas a la Ventilación Mecánica, seguidas de las Infecciones de Vías Urinarias Asociadas a Catéter Urinario y en tercer lugar las Infecciones del Torrente Sanguíneo Asociadas a Catéter Venoso Central; antes de la pandemia por SARS_CoV-2, la incidencia más alta estaba representada por la Infecciones de Vías Urinarias Asociadas a Catéter Urinario, pero a partir de los últimos dos años y medio este panorama cambió, colocando a las Neumonías Asociadas a la Ventilación Mecánica en primer lugar (Secretaria de Salud, 2022).

Las principales IAAS se encuentran relacionadas a factores de riesgo específicos entre los que destacan principalmente los procedimientos invasivos (Catéter Urinario, Ventilación Mecánica, Catéter Venoso Central y los Procedimientos Quirúrgicos), los cuales generalmente se encuentran ligados a la atención de pacientes en estado crítico, los cuales no siempre requieren de la atención en Unidades de Cuidados Intensivos, sin embargo, son pacientes que pueden estar invadidos por estos dispositivos (Secretaria de Salud, 2022).

2.7.2 Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC)

Las IAC se desarrollan dentro de las 48 a 72 horas previas al ingreso de un paciente, sin relación con los cuidados sanitarios. Estas infecciones con frecuencia requieren de

atención en unidades de cuidados intensivos, por necesidades terapéuticas inherentes a la gravedad o para una adecuada monitorización. De acuerdo con diversos estudios, del 20% al 40% de los enfermos con IAC necesitan tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, y la mortalidad hospitalaria es de un 25% a 60% cuando evolucionan a sepsis y choque séptico.

K. pneumoniae es un patógeno oportunista, causante de enfermedades infecciosas tanto en entornos comunitarios como en nosocomiales. Algunas de las formas en las que esta bacteria puede causar IAC incluyen:

- I. Infecciones respiratorias: esta bacteria puede causar neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en individuos con factores de riesgo como tabaquismo, enfermedades pulmonares crónicas o debilidad del sistema inmunitario.
- II. Infecciones del tracto urinario: la bacteria puede provocar infecciones del tracto urinario en personas sanas, especialmente aquellas con factores predisponentes como diabetes, obstrucción urinaria o cateterismo previo.
- III. Abscesos hepáticos: esta bacteria ha sido asociada con la formación de abscesos hepáticos, una infección grave que puede ocurrir en individuos sin antecedentes de hospitalización.

Es importante recalcar que *K. pneumoniae* es oportunista, y puede colonizar el tracto gastrointestinal de las personas de forma asintomática y causar infecciones cuando se dan las condiciones propicias, como debilidad del sistema inmunitario, presencia de factores de riesgo o exposición a cepas hipervirulentas de la bacteria.

Los serotipos de *K. pneumoniae* más relacionados con las IAC son los K1 y K2. Estos serotipos, han sido asociados con cepas hipervirulentas que pueden causar infecciones graves en individuos sanos. La presencia de estos serotipos se ha identificado en casos de abscesos hepáticos, neumonía y otras infecciones adquiridas en la comunidad causadas por *K. pneumoniae* (Tsai et al., 2023).

2.8 Ambiente hospitalario

El ambiente hospitalario constituye un reservorio y una fuente de infección para cualquier persona, pero será peligrosa especialmente para personas con debilidad en el sistema inmune. Las infecciones hospitalarias en pacientes se producen por el contacto con tres posibles fuentes: su propia microbiota, los patógenos presentes en otros pacientes o en el personal sanitario y patógenos presentes en el ambiente hospitalario (López-Cerero, 2014).

A pesar de que el ambiente hospitalario constituye un importante reservorio para un amplio rango de IAAS, solo existen recomendaciones para algunos patógenos y para algunos procedimientos, como el reprocesamiento de endoscopios y el control de salas para la preparación de fluidos o fármacos estériles. En muchas ocasiones, a pesar de conocerse la relación causal con el ambiente hospitalario, no se dispone de recomendaciones para prevenir, monitorizar o controlar este tipo de infecciones.

Los microorganismos de origen ambiental pueden transmitirse tanto por contacto directo o indirecto, por inhalación, a través del agua, de la comida o de las soluciones intravenosas. Debido a las diferentes rutas de transmisión, en torno al paciente que ingresa se pueden distinguir 4 áreas ambientales en función de la proximidad o el contacto que se tiene con la persona: soluciones e instrumentos, agua y comida, superficies y aire (López-Cerero, 2014).

Datos recientes obtenidos mediante técnicas de tipificación molecular y caracterización de los aislados nosocomiales multirresistentes revelan un papel relevante del ambiente en el origen y la diseminación de brotes debido a la asociación de clones multirresistentes y supervivencia en superficies inanimadas (López-Cerero, 2014).

3. Justificación

K. pneumoniae es un patógeno de relevancia clínica que causa diversas infecciones, como neumonía, sepsis, abscesos hepáticos e infecciones del tracto urinario, especialmente a personas inmunocomprometidas. Una de las poblaciones más vulnerables son los recién nacidos, y recordemos que dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, el número 3 busca poner fin a muertes evitables de recién nacidos y niños menores de 5 años; además promueve la investigación de bacterias multidrogoresistentes como es el caso de *K. pneumoniae*. Aunque la mayoría de las infecciones causadas por esta bacteria ocurren en entornos hospitalarios, estudios recientes han demostrado un aumento significativo en las infecciones adquiridas en la comunidad, lo que subraya la necesidad de ampliar la investigación sobre este microorganismo más allá del ámbito clínico. El creciente aislamiento de cepas multidrogoresistentes ha reducido de manera alarmante las opciones terapéuticas disponibles para tratar infecciones por *K. pneumoniae*, lo que plantea un desafío urgente en el contexto de la crisis mundial de resistencia a los antibióticos. Además de la multidrogoresistencia, en México es una de las bacterias que más causan infecciones asociadas a la atención de la salud, lo que supone una carga económica extra tanto para los hospitales como para el paciente y familiares. En México se tiene poca información sobre cómo influye el entorno hospitalario rural y urbano en el desarrollo de los factores de virulencia más importantes de *K. pneumoniae*. En este estudio nos centramos en encontrar las características más importantes de cada ambiente hospitalario y relacionarlas con el desarrollo de factores de virulencia de *K. pneumoniae*. Esto es de gran importancia para conocer si es parecido su comportamiento en las zonas rurales y urbanas.

4. Pregunta de investigación

¿Cómo influye el ambiente hospitalario urbano y rural en el desarrollo de factores de virulencia de *K. pneumoniae*?

5. Hipótesis

En un ambiente hospitalario urbano se desarrollarán en mayor medida los factores de virulencia de *K. pneumoniae*.

6. Objetivo general

Evaluar la influencia del ambiente hospitalario rural y urbano en el desarrollo de factores de virulencia de *K. pneumoniae* aislada de neonatos.

6.1 Objetivos específicos

- Identificar las condiciones hospitalarias rurales y urbanas en atención neonatal.
- Recuperar e identificar molecularmente las cepas de *K. pneumoniae* aisladas de neonatos.
- Determinar la densidad de biopelículas y cápsula formadas por *K. pneumoniae* aislada de neonatos.
- Comparar la susceptibilidad microbiana de las cepas de *K. pneumoniae*.

7. Metodología

A continuación, se presenta un esquema del desarrollo experimental que se siguió a partir de los objetivos planteados. (Figura 4).

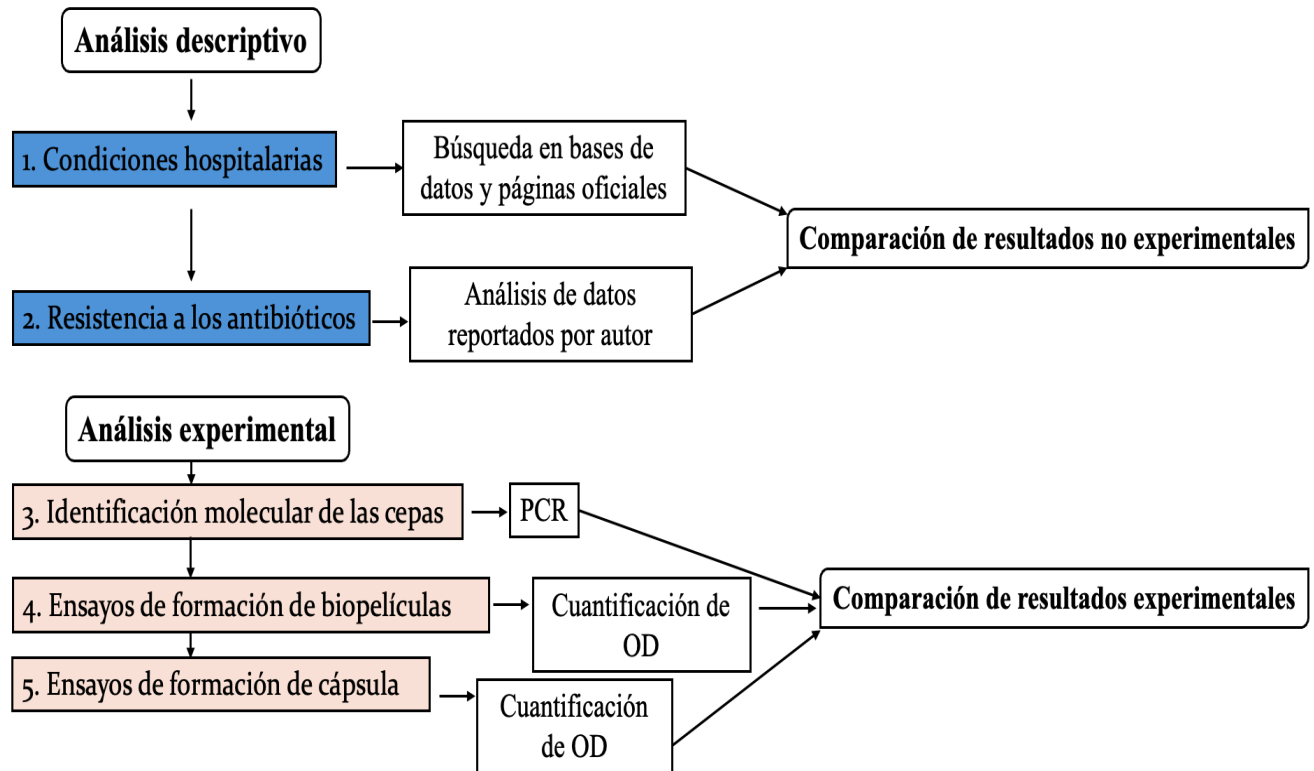


Figura 4. Diagrama metodológico simplificado a partir de los objetivos de investigación. Elaboración propia.

7.1 Descripción de las cepas bacterianas

En este trabajo se utilizaron un total de 40 cepas proporcionadas por el Centro de Detección Biomolecular (CDB) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Se seleccionaron cepas aisladas de neonatos de entre 0 y 28 días; 20 de estas fueron aisladas de neonatos sin enfermedad aparente de un hospital en el municipio de Xoxocotla Morelos, reportadas por González (2014), que se consideró como hospital rural (HR). Las 20 cepas restantes fueron aisladas de neonatos con diagnóstico de sepsis, internados en el Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS (Flores-Valdez et al., 2021), considerado hospital urbano (HU).

7.2 Condiciones hospitalarias rurales y urbanas

Para la resolución del primer objetivo específico de este trabajo fue necesaria la identificación de las condiciones hospitalarias en cuanto a la atención neonatal y para esto se describieron cuatro puntos importantes:

1. Características de la población donde se encuentra el hospital.
2. Capacidad hospitalaria.
3. Infraestructura.
4. Normatividad en cuanto a limpieza para evitar y controlar IAAS.
5. Uso de antibióticos.

Para resolver el primer punto, se realizó una identificación de las zonas donde se encontraban los dos hospitales con el programa QGIS. Una vez identificadas las zonas, se investigaron en diversas bases de datos y páginas de gobierno, ciertos Determinantes Sociales de la Salud (DSS) de la población donde se encontraba cada hospital. Recordemos que los DSS son las condiciones donde las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen que tienen afectan sus vidas y salud.

El segundo y tercer punto se basan en la capacidad hospitalaria y la infraestructura, esto se logró identificar gracias a los datos reportados por cada hospital en páginas de gobierno.

En cuanto a normatividad, la búsqueda se basó en que normas seguían cada hospital para prevenir y evitar las IAAS, esto recordando que *K. pneumoniae* es una de las principales bacterias que causan este tipo de infecciones y una de las poblaciones más afectadas son precisamente los neonatos. De acuerdo con López; Kramer et al., *K. pneumoniae* puede permanecer de 2 horas hasta 30 meses en superficies inanimadas.

Por último, se analizó el uso de antibióticos por cada hospital, esto es de gran importancia ya que cada vez hay menos antibióticos eficaces para combatir infecciones causadas por *K. pneumoniae*. En el año 2023 la OMS publicó la Guía AWare (Acceso, Precaución y Reserva) para el uso de antibióticos, esto como parte del Plan de Acción Mundial sobre la RAM. En el año 2025, México actualizó los cuadros de antibióticos, basándose en esta guía. Los datos sobre los antibióticos utilizados por cada hospital, se obtuvieron de la base de datos del Compendio Nacional de Insumos para la salud 2025 (General, 2025) y del Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS, publicados y actualizados (IMSS, 2025).

7.3 Identificación

Como se mencionó anteriormente, las cepas utilizadas fueron proporcionadas por el CDB, por lo tanto, fue necesario realizar una identificación molecular para corroborar su autenticidad. Se hizo una PCR punto final; para esto se extrajo ADNg, y se seleccionaron oligonucleótidos específicos de *K. pneumoniae*. Una vez realizada la PCR se analizó por medio de una electroforesis en gel de agarosa para comprobar la amplificación de los fragmentos seleccionados.

7.4 Formación de biopelículas

Para la cuantificación de las biopelículas se utilizó el método descrito por (Ares et al., 2016), el cual consistió en lo siguiente:

- a) Dilución: se preparó una dilución de 1 a 100 con un cultivo bacteriano nocturno y el medio sin inocular de las cepas a evaluar.
- b) Cultivo: para este paso se utilizaron placas estériles de 96 pocillos, una vez realizada la dilución se vacían 200µL en cada pocito. En este trabajo se realizó

por quintuplicado para cada cepa, tomando como control negativo el medio sin inocular.

- c) Incubación: las placas se incubaron por 24 horas a 37°C.
- d) Lavado: después de la incubación se vaciaron los cultivos cuidadosamente y se realizaron 3 lavados con 200µL de PBS 1X.
- e) Tinción: una vez que la placa estuvo seca, se agregaron 100µL de cristal violeta al 5% y se dejó tiñendo durante 20 minutos. Pasado este tiempo se realizaron 3 lavados con 200µL de PBS 1X para eliminar el exceso de cristal violeta.
- f) Solubilización: una vez que la placa estuvo completamente seca, se añadieron 100µL de etanol al 95%, para solubilizar el cristal violeta adherido a la biopelícula. Se dejó durante 15 minutos.
- g) Medición de la absorbancia: se utilizó el lector de ELISA para medir la absorbancia del colorante solubilizado a 595nm, la absorbancia es proporcional a la cantidad de biopelícula formada.

Una vez obtenidos los datos del equipo, se interpretaron de acuerdo con (Stepanovic, 2007) y para esto se necesita calcular el valor de corte u OD_c, y este se obtiene de la siguiente forma:

$$OD_c = X + (3 * SD)$$

Donde:

X: media de la absorbancia del medio sin inocular (control negativo).

SD: desviación estándar de las absorbancias del medio sin inocular.

Este valor se calcula para cada placa y una vez obtenido se le resta al valor promedio de la absorbancia medida para cada cepa. Este procedimiento permite clasificar las cepas en diferentes categorías y minimizar la variabilidad en los resultados; al tener un valor de corte estandarizado, se facilita la comparación de resultados.

Para la interpretación de los resultados, las cepas pueden clasificarse en: no formadora, formadora débil, formadora moderada y formadora fuerte de biopelículas.

- No formadora de biopelícula: Si la absorbancia de una cepa es menor o igual al valor de corte, esto indica que la cepa no ha formado biopelículas detectables en las condiciones del experimento.
- Formadora débil de biopelícula: Si la absorbancia de la cepa está por encima del valor de corte pero no excede el doble de este, esto sugiere que la cepa ha formado una cantidad mínima de biopelícula.
- Formadora moderada de biopelícula: Si la absorbancia de la cepa se encuentra entre el doble y el cuádruple del valor de corte, esto indica que la cepa ha formado una cantidad intermedia de biopelícula.
- Formadora fuerte de biopelícula: Si la absorbancia de la cepa es mayor que cuatro veces el valor de corte, esto indica que la cepa ha formado una cantidad significativa de biopelícula.

7.5 Formación de cápsula

Para la cuantificación de la cápsula se utilizó el método descrito por Pan et al. (2015), el cual sirve para diferenciar los niveles de producción de cápsula por medio de centrifugación a baja velocidad. El principio de este método es que las bacterias con cápsulas gruesas y mucosas tienden a ser más difíciles de sedimentar debido a su mayor viscosidad; lo que provoca que al centrifugar, este sedimento quede en la parte líquida. Las bacterias con cápsulas más delgadas se sedimentarán más fácilmente.

Se centrifugaron 5ml de cada cepa (cultivadas una noche antes) a una velocidad de 1000 x g durante 5 minutos. Tras la centrifugación, se recolectó 1ml del sobrenadante y se midió la densidad óptica a 600nm (DO₆₀₀).

7.6 Sensibilidad a los antibióticos

Los datos de sensibilidad a los antibióticos fueron reportados por González (2014) y Flores-Valdez et al., (2021), por lo que no fue necesario realizar las pruebas. Se recolectaron los datos de cada autor y se seleccionaron los antibióticos en común para poder hacer la comparación.

7.7 Análisis estadístico

El objetivo principal de este trabajo fue analizar la influencia de dos ambientes hospitalarios diferentes sobre el desarrollo de factores de virulencia de *K. pneumoniae*, y para esto fue necesario hacer una comparación de los resultados obtenidos en los ensayos de producción de biopelículas y cápsula de ambos ambientes.

El análisis descriptivo de los datos, las tablas de frecuencias y gráficos presentados de los resultados fueron generados en Microsoft Excel. Para el análisis cuantitativo se recurrió al test Wilcoxon por medio del programa R-commander, esto con el fin de conocer si había diferencia significativa entre las medianas de los datos obtenidos en los ensayos realizados para los dos tipos de ambientes; esto en cuanto a producción de cápsula y biopelícula. Se consideró estadísticamente significativo a todo valor de $p < 0.05$.

8. Resultados

Se trabajó con un total de 40 cepas de *K. pneumoniae* aisladas de neonatos de entre 0 y 28 días, de las cuales 20 fueron del HR y las 20 restantes del HU. Todos los aislados amplificaron el gen *galF* de 109pb, por medio de la PCRg, confirmando así su identidad como *K. pneumoniae*.

8.1 Condiciones hospitalarias rurales y urbanas

Como parte de los resultados se hizo un análisis de las condiciones hospitalarias en relación con la salud neonatal, se evaluaron aspectos importantes como: características de la población donde se encuentra el hospital (DSS), flujo de pacientes o capacidad hospitalaria, infraestructura, normatividad en cuanto a limpieza para evitar y controlar IAAS y uso de antibióticos.

8.1.1 Características de la población

De acuerdo con lo descrito anteriormente, las cepas analizadas son provenientes de neonatos nacidos en dos hospitales. En la figura 5 se muestra el mapa de estas dos zonas. La alcaldía Cuauhtémoc de la Ciudad de México (CDMX) representa un entorno urbano caracterizado por la alta densidad poblacional, infraestructura hospitalaria de tercer nivel y condiciones ambientales propias de una zona metropolitana. El municipio de Xoxocotla, Morelos, por sus características demográficas, sociales y de infraestructura, es considerado un entorno rural.

Se identificaron los siguientes DSS de cada población de acuerdo con el último censo realizado en el año 2020:

- De acuerdo con datos de la Secretaría de Economía, en 2020, la población de Xoxocotla Morelos fue de 27,805 habitantes (49.9% hombres y 50.1% mujeres). En comparación a 2010, la población cambió un 0%. El rango de edad que concentró mayor población fue entre 10 y 24 años, con un 28.7% de la población total. El 7.87% de la población habla alguna lengua indígena. Las lenguas indígenas más habladas fueron Náhuatl (2,162 habitantes), Zapoteco (8 habitantes) y no especificado (4 habitantes). En 2020, la mayoría de las viviendas particulares

habitadas contaba con 2 y 3 cuartos. En el mismo periodo, destacan las viviendas particulares habitadas con 2 y 1 dormitorios. Según los datos de escolaridad, en 2020, los principales grados académicos de la población fueron secundaria (41.7%), primaria (24.8%) y preparatoria o bachillerato general (16.3%). La tasa de analfabetismo fue de 8.2%, considerando población analfabeta a las personas de 15 años y más que no saben leer ni escribir. De acuerdo con los indicadores de pobreza y carencias sociales, en 2020, 46.5% de la población se encontraba en situación de pobreza moderada y 33% en situación de pobreza extrema. La población vulnerable por carencias sociales alcanzó un 13.7%, mientras que la población vulnerable por ingresos fue de 4.28%. Las principales carencias sociales fueron, carencia por acceso a la seguridad social, carencia por acceso a los servicios básicos en la vivienda y carencia por acceso a la alimentación.

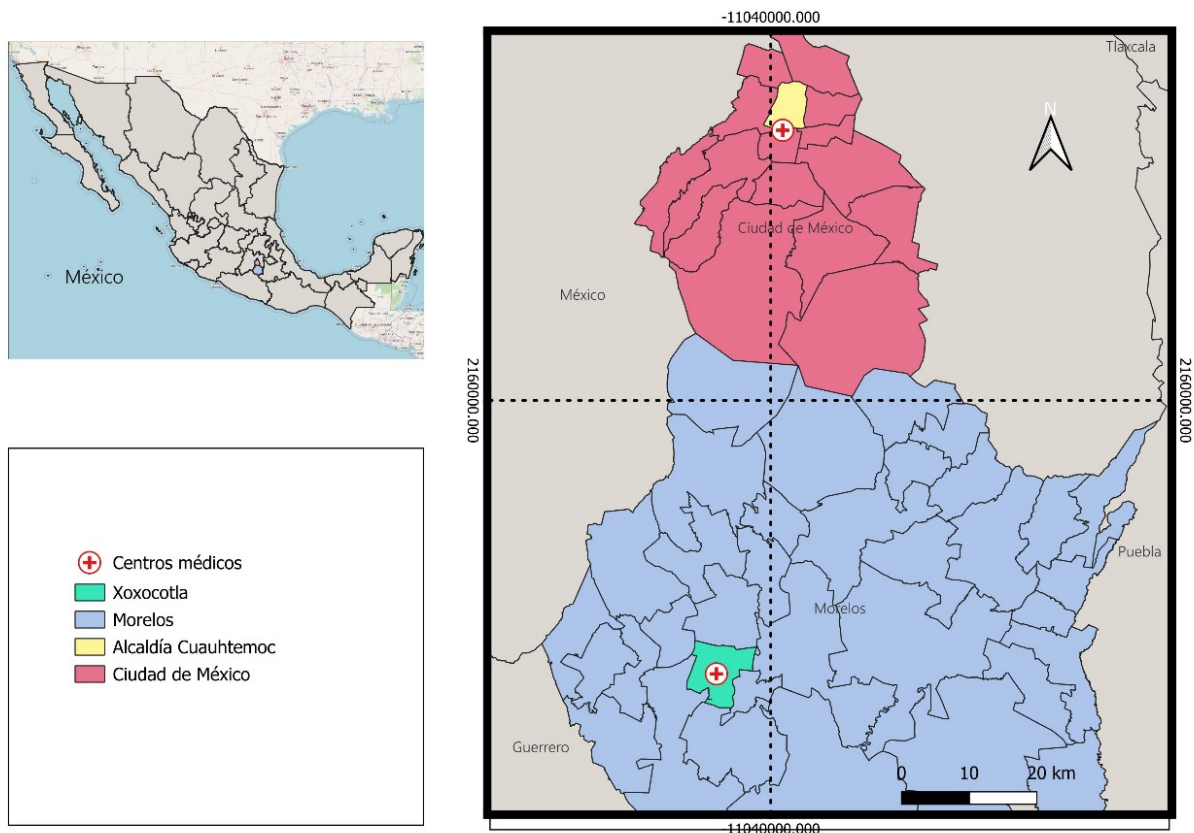


Figura 5. Zonas de estudio; en color amarillo se representa la zona urbana y de color verde, la zona rural.

- En cuanto a la alcaldía Cuauhtémoc de la CDMX en el 2020 la población fue de 545,884 habitantes (47.8% hombres y 52.2% mujeres). En comparación a 2010, la población creció un 2.64%. El rango de edad que concentró mayor población fue entre 25 y 39 años; entre ellos se concentró el 27.8% de la población total. El 2.6% de la población habla alguna lengua indígena. Las lenguas indígenas más habladas fueron Otomí (5,473 habitantes), Mazahua (2,036 habitantes) y Náhuatl (1,458 habitantes). En 2020, la mayoría de las viviendas particulares habitadas contaba con 4 y 3 cuartos. En el mismo periodo, destacan las viviendas particulares habitadas con 2 y 1 dormitorios. Los principales grados académicos de la población fueron licenciatura (36%), preparatoria o bachillerato (22%) y secundaria (16.6%). La tasa de analfabetismo fue de 0.95%, de los cuales 27.6% fueron hombres y 72.4% mujeres. En 2020, 18.4% de la población se encontraba en situación de pobreza moderada y 2.45% en situación de pobreza extrema. La población vulnerable por carencias sociales alcanzó un 29.7%, mientras que la población vulnerables por ingresos fue de 6.55%. Las principales carencias sociales fueron carencia por acceso a la seguridad social, carencia por acceso a los servicios de salud y carencia por acceso a la alimentación.

8.1.2 Capacidad hospitalaria

Dentro de las características hospitalarias a identificar se encuentra la capacidad que tiene cada hospital, esto con el fin de conocer un aproximado de cuantas personas se atienden en los hospitales de donde se obtuvieron los aislados neonatales de *K. pneumoniae*. A continuación se muestra un resumen de lo más significativo de cada hospital:

- La Secretaría de Salud del estado de Morelos cuenta con el programa Servicios de Salud quién año con año reporta a la población un resumen de las estadísticas en cuanto a la atención hospitalaria. En base a esto sabemos que en el HR se atienden personas de aproximadamente 20 localidades de los alrededores. Aunque se desconoce el número exacto de pacientes atendidos por día, se sabe

que aproximadamente 7,114 personas están afiliadas a este hospital, esto de acuerdo con lo reportado por la Dirección General de Información en Salud (DGIS). De acuerdo con el último reporte del año 2023, hubieron 9260 consultas de las cuales 390 fueron neonatos; aunque no se hospitalizaron, son parte de programas de vacunación y niño sano.

- En cuanto al HU se encuentra el hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” un hospital de tercer nivel que atiende a pacientes menores de 17 años, derechohabientes del IMSS. Estos pacientes son enviados de la Delegación Sur de la CDMX y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos, Querétaro, Coahuila y Durango. En un día de trabajo 250 consultas diarias, 18 cirugías, 184 camas para pacientes que necesitan hospitalización.

8.1.3 Infraestructura

La siguiente característica que se identificó fue la infraestructura, esto con el fin de conocer que tan equipados se encuentran los hospitales de donde se aislaron las cepas neonatales de *K. pneumoniae*. A continuación se muestra la información más relevante por hospital:

- El HR, considerado de primer nivel, cuenta con 10 consultorios en total. En cuanto al personal que labora se cuenta con 12 médicos, 2 pasantes, 28 enfermeras. No cuenta con servicio de urgencias ni con área específica para recién nacidos.
- El HU cuenta con 6 pisos, los recién nacidos hospitalizados se encuentran en el piso 3. Dentro de este piso se encuentra la sala de Neonatología que cuenta con UCIN. En cuanto a la hospitalización hay espacios para familiares; la mamá o acompañante puede permanecer con el recién todo el día y toda la noche, si así lo desea. Se considera que es el miembro más importante del equipo de salud, ya que los niños necesitan el cariño de los padres o familiares mientras están hospitalizados. Está conformado por 183 médicos, 162 médicos residentes y 687 enfermeras, 70 trabajadores sociales, 69 en dietología, 250 en conservación y servicios básicos, 132 administrativos y 40 de otros servicios, en total 1529

personas en servicio. Hay área específica para recién nacidos y el proceso de hospitalización incluye visita conjunta diaria, supervisión, discusión de casos, revisión de expedientes y vigilancia de IAAS. No cuenta con servicio de urgencias.

8.1.4 Normatividad

Se identificaron las normas que deben seguir los HR y HU, para prevenir y controlar las IAAS. A continuación, se resumen los resultados encontrados:

De acuerdo con lo publicado en el Diario Oficial de la Federación, la NOM-045-SSA2-2005 (Salud, 2005), Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales, es una norma de cumplimiento obligatorio para todos los hospitales público y privados en México. En base a esta norma, cada hospital, tomando en cuenta su estructura y necesidades, tiene un Comité para la Detección y Control de las Infecciones Nosocomiales (CODECIN), el cual es liderado por el director del hospital. En la figura 6 se muestran las principales responsabilidades del CODECIN para prevenir y controlar las infecciones nosocomiales.

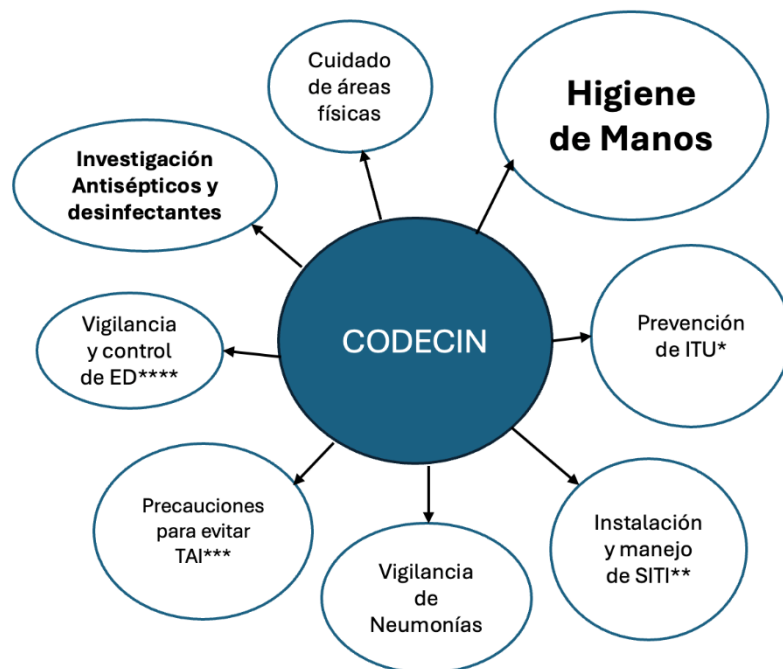


Figura 6. Responsabilidades del CODECIN. *infecciones del tracto urinario, **sistema integral de terapia intravenosa, ***transmisión de agentes infecciosos, ****esterilización y desinfección. Nota: Lo resaltado en negritas es considerado lo de mayor importancia para evitar infecciones nosocomiales. Elaboración propia con base en la NOM-045-SSA2-2005.

El CODECIN tiene la obligación de reportar mensualmente a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, quienes a su vez reportan los resultados a la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica por medio del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Esta norma hace hincapié en el lavado de manos y menciona el uso de jabón, agua corriente y toallas desechables en áreas comunes; mientras que en Unidades de Cuidados Intensivos se debe emplear jabón antiséptico líquido. No se especifica que productos utilizar, sin embargo, se menciona siempre trabajar con técnica y material estéril, además de la filtración correcta del aire en cuanto al ambiente hospitalario.

Como parte de las estrategias para prevenir y controlar las IAAS, a partir del año 2019, se recomendó la implementación de Paquetes de acciones para Prevenir y Vigilar las IAAS; de acuerdo con la Secretaría de Salud en el año 2025 estos paquetes se siguen difundiendo en los establecimientos para la atención médica y con ello, contribuir a mejorar la calidad y seguridad de la atención en las Instituciones del Sistema Nacional de Salud. Estos paquetes son un conjunto de prácticas con fuerte sustento científico aplicable a pacientes con diversos factores de riesgo, considerado una forma eficiente de prevenir las IAAS. Se basa en programas de higiene de manos, políticas de agua segura, políticas para uso de antisépticos, políticas para uso de desinfectantes y del proceso de esterilización del material y equipo, además de políticas y procedimientos de limpieza y desinfección de superficies ambientales.

8.1.5 Uso de antibióticos

La última característica que se identificó para cada hospital fue el uso de antibióticos. De acuerdo con datos del Compendio Nacional de Insumos para la salud 2025 y los datos reportados por el IMSS los resultados para cada hospital se muestran en la tabla 1, tomando en cuenta la clasificación AWaRe.

Tabla 1*Total de antibióticos utilizados por cada hospital.*

Clasificación	HR	HU
Acceso	22	21
Vigilancia	28	25
Reserva	7	6
Total	57	52

Nota: En los Anexos 2 y 3, se muestran los listados de antibióticos utilizados por cada hospital.

8.1.6 Comparación de HR y HU

En la tabla 2 se hace una comparación de las características identificadas anteriormente para los dos hospitales.

Tabla 2*Comparación de las características prioritarias de cada hospital.*

Características identificadas	HR	HU	
Número de habitantes	27,805	545,884	
Crecimiento poblacional en comparación al año 2010	0%	2.64%	
Población	Rango de edad	10-24 años	25-39 años
	Hablantes de lengua indígena	7.87%	2.6%
	Lengua indígena predominante	Náhuatl	Otomí
	Vivienda	2-3 cuartos	3-4 cuartos
	Grado académico	Secundaria	Licenciatura

Características identificadas		HR	HU
	Tasa de analfabetismo	8.2%	0.95%
	Población vulnerable por ingresos	46.5% en pobreza moderada 33% pobreza extrema	18.4% en pobreza moderada 2.45% pobreza extrema
	Población vulnerable por acceso a servicios básicos	13.7%	29.7%
	Índice de marginación	Medio	Muy bajo
	Zonas atendidas	20 localidades	Centro y Sur del país, Baja California, Coahuila y Durango
Capacidad hospitalaria	Número de afiliados	7,114	6,000,000
	Número de Consultas	9260 al año	250 diarias
	Nivel de atención	1	3
Infraestructura	Número de pisos	1	6
	Personas al servicio	42	1529
	Área neonatal	No	Si
	Urgencias	No	No
Normatividad	NOM-045-SSA2-2005	Obligatoria	Obligatoria
Antibióticos	Número al que se tiene acceso	57	52

Nota: *características sociodemográficas de la población donde se encuentran ubicados los hospitales (Economía, 2020; General, 2025; IMSS, 2025; G. d. M. IMSS, 2025; Morelos, 2023; Salud, 2005).

8.2 Identificación de las cepas

Para comprobar la autenticidad de las cepas, se realizaron ensayos según lo descrito en la sección 7.3. Los resultados se muestran en las figuras 7, 8 y 9; se comprobó que las cepas eran de *K. pneumoniae*.

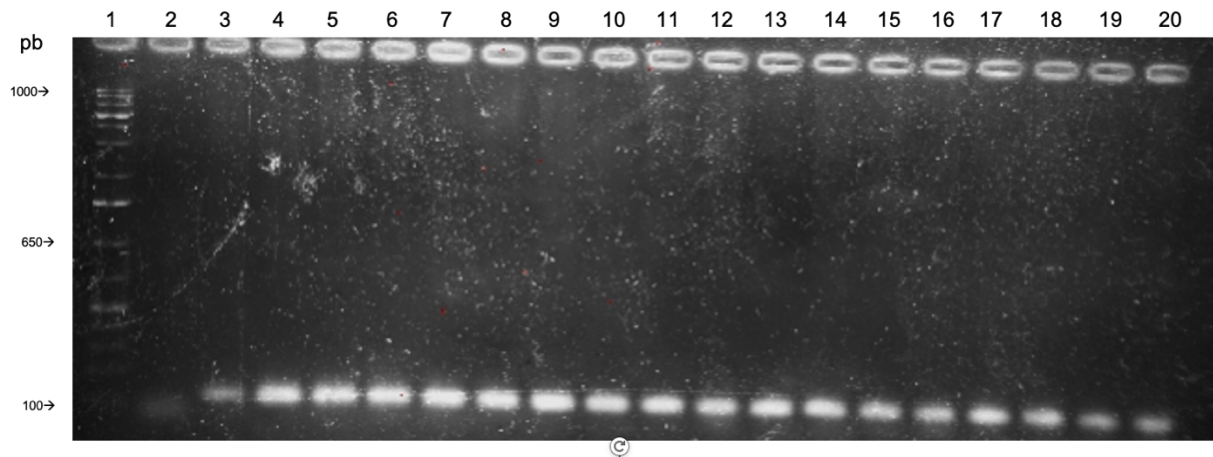


Figura 7. Identificación de cepas I. Carril 1, marcador de peso molecular, carril 2 control no templado, carril 3 control positivo, carriles 4-20 DNA de cepas neonatales de *K. pneumoniae* del HR.

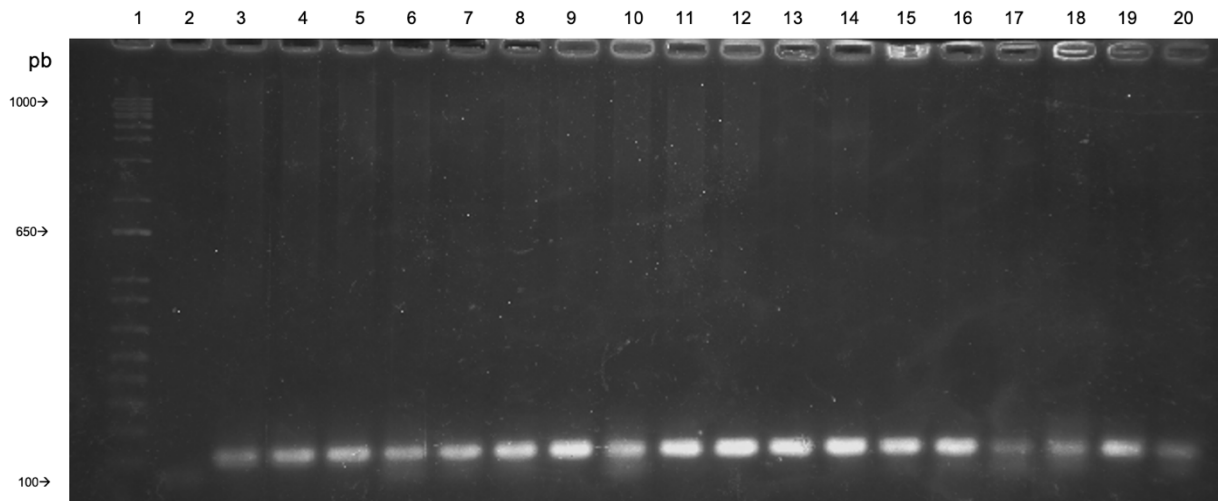


Figura 8. Identificación de cepas II. Carril 1, marcador de peso molecular, carril 2 control no templado, carril 3 control positivo, carriles 4-6 DNA de cepas neonatales de *K. pneumoniae* del HR, carriles 7-20 DNA de cepas neonatales de *K. pneumoniae* del HU.

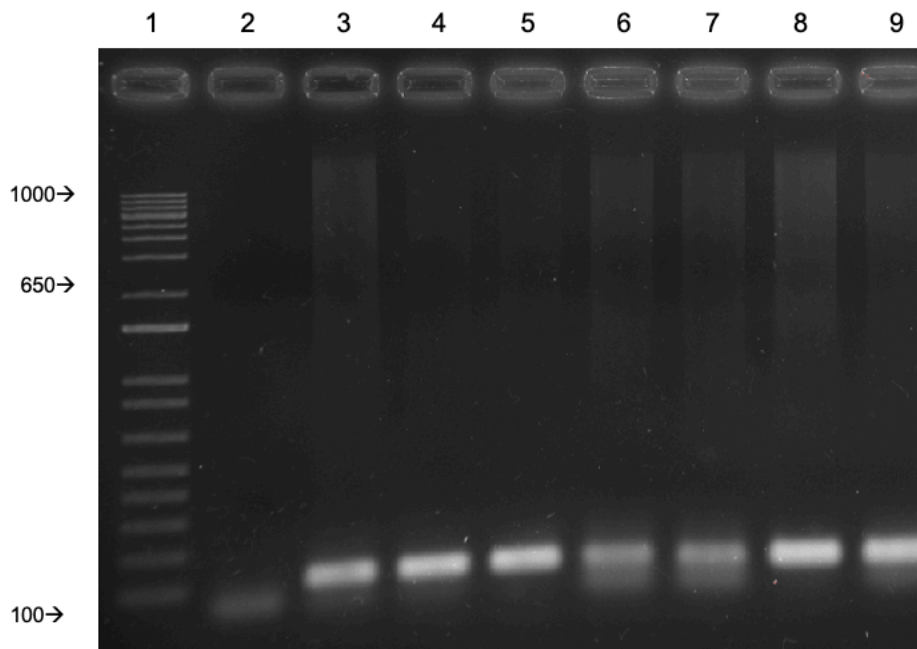


Figura 9. Identificación de cepas III. Carril 1, marcador de peso molecular, carril 2 control no templado, carril 3 control positivo, carriles 4-9 DNA de cepas neonatales de *K. pneumoniae* del HU.

8.3 Formación de biopelículas

Los ensayos se realizaron de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 13.2; en resumen se realizó un cultivo de las cepas un día antes y se dejó creciendo toda la noche a 37°C, esto para las 40 cepas. Al día siguiente se cultivó en las placas especiales para ensayos de biopelículas, las cuales cuentan con 96 pocillos cada una; se dejaron incubando por 24 horas a 37°C, se siguió con los lavados con PBS 1X, para posteriormente fijar las células adheridas con cristal violeta. Por último se retiró el exceso de cristal violeta con lavados de PBS y se solubilizó con etanol para finalmente leer su absorbancia en un lector de ELISA. Estos ensayos se realizaron por quintuplicado para las 40 cepas y los resultados del promedio de las lecturas de absorbancia realizadas se muestran en las tablas 3 y 4, y la figura 10.

Tabla 3*Resultados de biopelículas para cepas neonatales del HR.*

Cepa	Ambiente Hospitalario	OD
1	Rural	0.2710
2	Rural	0.5564
3	Rural	0.6044
4	Rural	0.3324
5	Rural	0.5518
6	Rural	0.2432
7	Rural	0.3526
8	Rural	0.2248
9	Rural	0.2416
10	Rural	0.3246
11	Rural	0.3302
12	Rural	0.2246
13	Rural	0.2922
14	Rural	0.5700
15	Rural	0.2932
16	Rural	0.3954
17	Rural	0.5908
18	Rural	0.4544
19	Rural	0.3182
20	Rural	0.3876

Nota. Esta tabla muestra los datos de absorbancia (OD) medida por el lector de ELISA.

Tabla 4

Resultados de biopelículas para cepas neonatales del HU.

Cepa	Ambiente Hospitalario	OD
1	Urbano	0.1694
2	Urbano	0.2582
3	Urbano	0.1502
4	Urbano	0.2316
5	Urbano	0.1492
6	Urbano	0.1594
7	Urbano	0.2514
8	Urbano	0.1136
9	Urbano	0.1412
10	Urbano	0.1368
11	Urbano	0.1024
12	Urbano	0.2284
13	Urbano	0.1142
14	Urbano	0.1712
15	Urbano	0.1012
16	Urbano	0.1268
17	Urbano	0.1710
18	Urbano	0.1126
19	Urbano	0.1728
20	Urbano	0.1058

Nota. Esta tabla muestra los datos absorbancia (OD) medida por el lector de ELISA.

Las tablas 5 y 6 muestran los resultados categorizados de acuerdo a (Stepanovic, 2007)

Tabla 5

Resultados categorizados de biopelículas para cepas neonatales del HR.

Cepa	Ambiente Hospitalario	Categoría
1	Rural	F
2	Rural	F
3	Rural	F
4	Rural	F
5	Rural	F
6	Rural	M
7	Rural	F
8	Rural	M
9	Rural	M
10	Rural	F
11	Rural	F
12	Rural	M
13	Rural	F
14	Rural	F
15	Rural	F
16	Rural	F
17	Rural	F
18	Rural	F
19	Rural	F
20	Rural	F

Nota. N: no formadora, D: formadora débil, M: formadora moderada, F: formadora fuerte.

Tabla 6

Resultados categorizados de biopelículas para cepas neonatales del HU.

Cepa	Ambiente Hospitalario	Categoría
1	Urbano	D
2	Urbano	M
3	Urbano	D
4	Urbano	M
5	Urbano	D
6	Urbano	D
7	Urbano	M
8	Urbano	N
9	Urbano	N
10	Urbano	N
11	Urbano	N
12	Urbano	M
13	Urbano	N
14	Urbano	D
15	Urbano	N
16	Urbano	N
17	Urbano	D
18	Urbano	N
19	Urbano	M
20	Urbano	N

Nota. N: no formadora, D: formadora débil, M: formadora moderada, F: formadora fuerte.

Una vez categorizados los resultados, se realizó una tabla con las frecuencias absolutas y relativas (tabla 7).

Tabla 7

Frecuencias de formación de biopelículas en cepas neonatales del HR y HU.

Ambiente Hospitalario	Categoría*	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Rural	Formadora moderada	4	20%
	Formadora fuerte	16	80%
Urbano	No formadora	9	45%
	Formadora débil	6	30%
	Formadora moderada	5	25%

*Nota: * datos categorizados de acuerdo con (Stepanovic, 2007).*

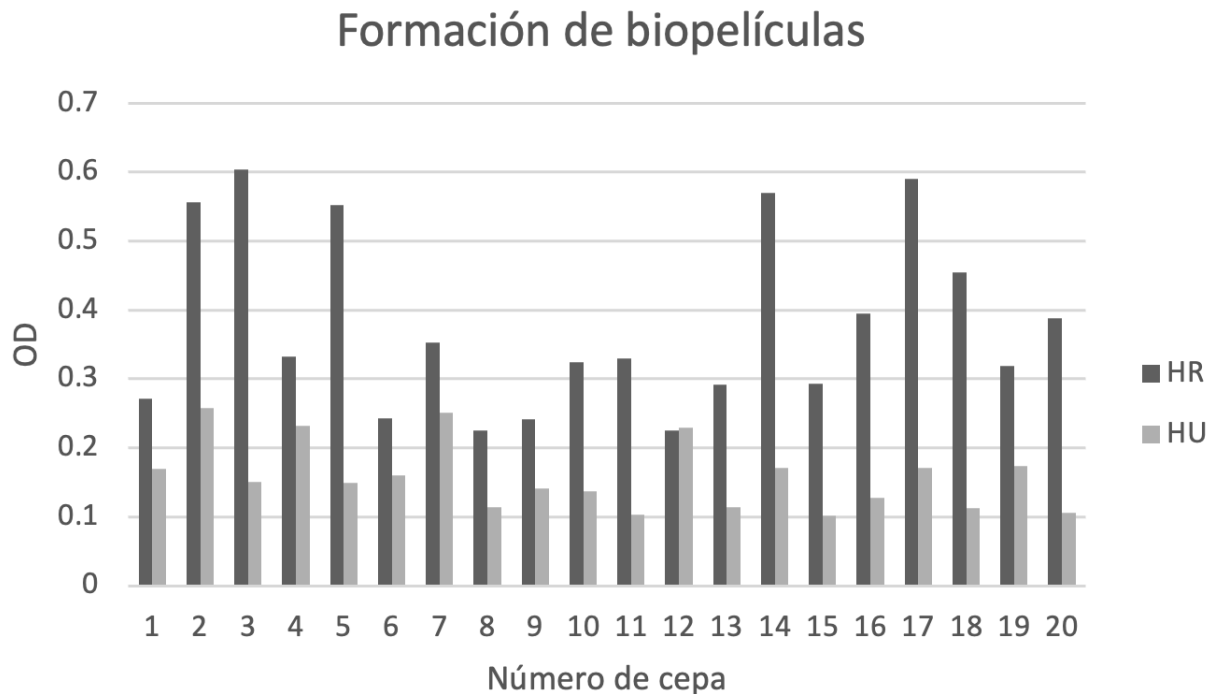


Figura 10. Comparación de la formación de biopelículas en los dos entornos.

8.4 Ensayos de formación de cápsula

Para la cuantificación de la cápsula se siguió el procedimiento descrito en la sección 7.5; se cultivó un día antes en 5ml de LB y se dejaron incubando toda la noche a 37°C, posteriormente se centrifugó a baja velocidad y se tomó 1ml de sobrenadante para medir su absorbancia, los resultados se muestran en las tablas 8 y 9. Se graficaron los datos para tener una comparación clara de los dos entornos (Figura 11).

Tabla 8

Resultados de formación de cápsula para cepas neonatales del HR.

Cepa	Ambiente Hospitalario	OD
1	Rural	0.066
2	Rural	0.068
3	Rural	0.056
4	Rural	0.052
5	Rural	0.045
6	Rural	0.068
7	Rural	0.069
8	Rural	0.069
9	Rural	0.056
10	Rural	0.056
11	Rural	0.079
12	Rural	0.076
13	Rural	0.077
14	Rural	0.044
15	Rural	0.054
16	Rural	0.067
17	Rural	0.061
18	Rural	0.065
19	Rural	0.070
20	Rural	0.078

Nota. OD: absorbancia medida en cada cepa.

Tabla 9

Resultados de formación de cápsula para cepas neonatales del HU.

Cepa	Ambiente Hospitalario	OD
1	Urbano	1.375
2	Urbano	1.492
3	Urbano	1.967
4	Urbano	1.713
5	Urbano	1.966
6	Urbano	1.564
7	Urbano	1.415
8	Urbano	1.961
9	Urbano	1.522
10	Urbano	1.417
11	Urbano	1.978
12	Urbano	1.785
13	Urbano	1.374
14	Urbano	1.955
15	Urbano	1.921
16	Urbano	1.892
17	Urbano	1.598
18	Urbano	1.492
19	Urbano	1.415
20	Urbano	1.989

Nota. OD: absorbancia medida en cada cepa.

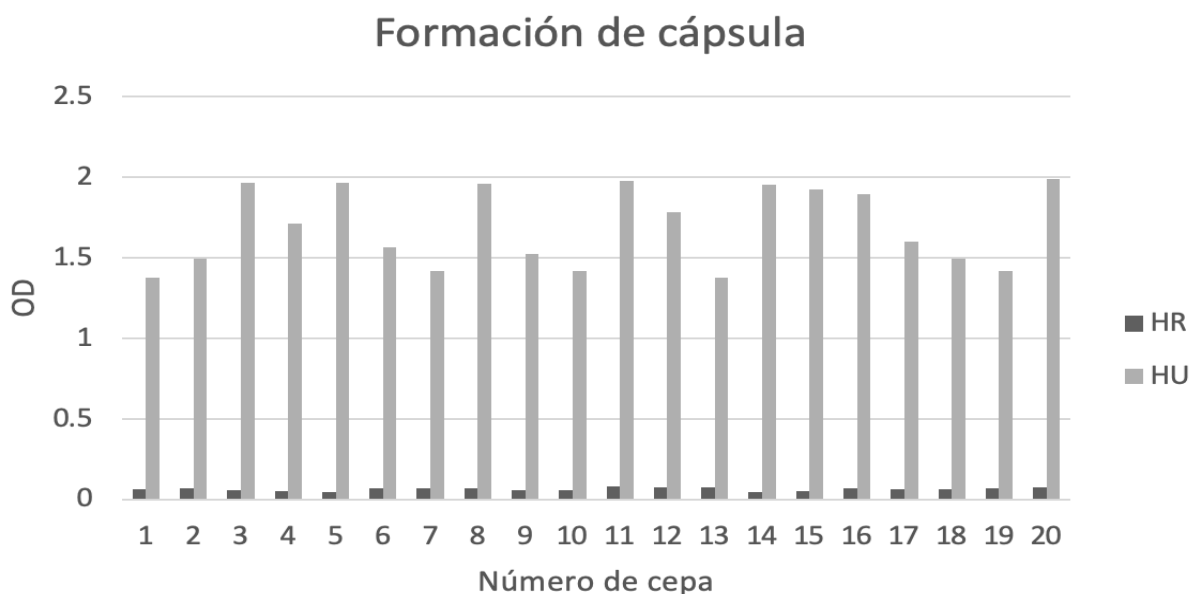


Figura 11. Comparación de la formación de cápsula en los dos entornos.

8.5 Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos

Como se mencionó en la sección 7.6, no fue necesario realizar los ensayos de sensibilidad a los antibióticos ya que se reportaron con anterioridad por (González, 2014) y (Flores-Valdez et al., 2021). Se recolectaron los datos y se seleccionaron los antibióticos analizados en común para poder hacer la comparación, la cual se muestra en la tabla 10. Posteriormente se graficaron los resultados (Figura 12).

Tabla 10

Resultados de resistencia a los antibióticos.

Antibióticos		Cepas HR		Cepas HU	
		n*	%**	n	%
Amikacina	AK	0	0	14	70%
Ciprofloxacino	CF	1	5%	18	90%
Cloranfenicol	CM	2	10%	7	35%
Fosfomicina	FM	5	25%	20	100%
Gentamicina	GM	2	5%	14	70%
Trimetoprima-Sulfametoxazol	T/S	4	20%	10	50%

Nota: *número de cepas resistentes, **porcentaje de cepas resistentes.

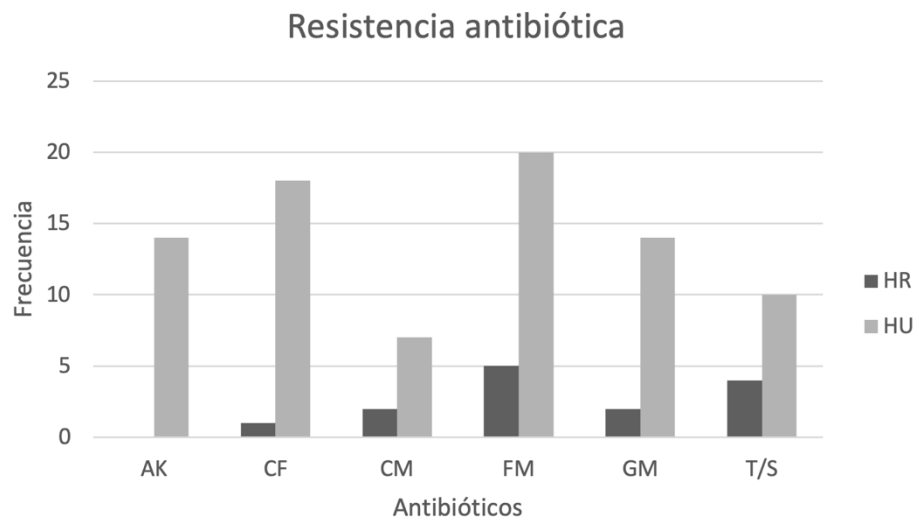


Figura 12. Comparación de la resistencia a los antibióticos de las cepas del HR y el HU.

8.6 Análisis estadísticos

Por último, se realizó un análisis estadístico de los resultados obtenidos. De acuerdo con los datos obtenidos se hicieron pruebas estadísticas en el programa R-commander; para empezar, se comprobó por medio de un test Shapiro Wilk que tanto los datos de biopelículas como los de cápsula no siguen una distribución normal, por lo que se hicieron pruebas no paramétricas. Los resultados se muestran en la tabla 11 y las figuras 13 y 14.

Tabla 11

Resultados de las pruebas estadísticas realizadas.

	Hipótesis	Tipo de prueba	Valor de p
Biopelículas en cepas neonatales del HR y HU	Ho: no existe diferencia significativa entre las medianas de los dos grupos. Ha: hay diferencia significativa entre las medianas de los dos grupos.	Wilcoxon	0.525
Cápsula en cepas neonatales del HR y HU.	Ho: no existe diferencia significativa entre las medianas de los dos grupos. Ha: hay diferencia significativa entre las medianas de los dos grupos.	Wilcoxon	0.045

Nota. Se utilizo un intervalo de confianza de 95%.

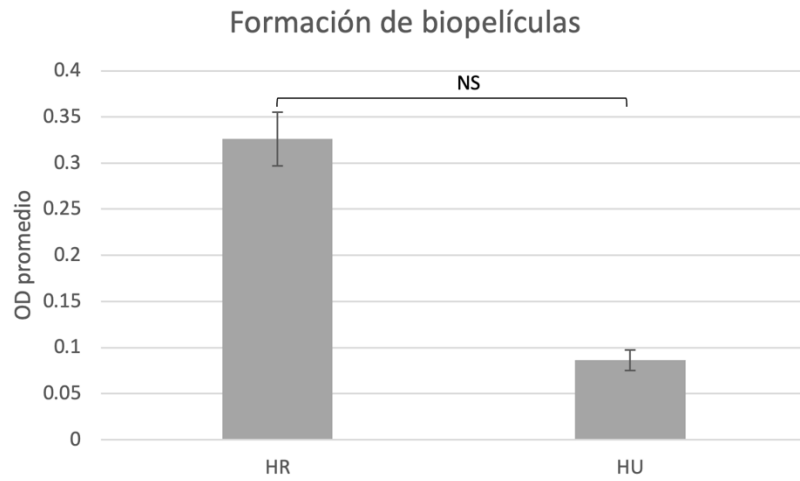


Figura 13. Absorbancia promedio de la formación de biopelículas de las cepas del HR y el HU. NS: diferencia no significativa.

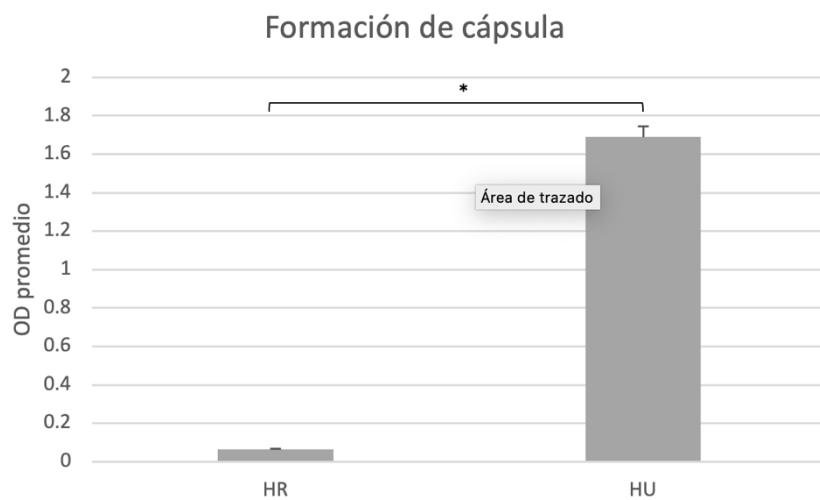


Figura 14. Absorbancia promedio de la formación de cápsula de las cepas del HR y el HU. *: diferencia significativa.

9 Discusión

K. pneumoniae es una bacteria causante de diversas infecciones, sobre todo en el ámbito nosocomial; anteriormente se creía que este microorganismo solo causaba infecciones de gravedad dentro de los hospitales, en la actualidad se aíslan con mayor frecuencia de comunidades y lugares que poco tienen que ver con la atención a la salud, esto se debe en su mayoría al uso indebido de los antibióticos y por lo mismo *K. pneumoniae* se está adaptando mejor y resistiendo a los antibióticos que antes la erradicaban. De acuerdo con (Denissen et al., 2022), cada vez se aíslan más cepas de *K. pneumoniae* MDR de ríos y lagos cercanos a comunidades, lo que supone un riesgo para los habitantes de zonas aledañas a estos lugares.

El objetivo principal de este trabajo fue encontrar que tanto influían dos ambientes hospitalarios diferentes (rural y urbano), en el desarrollo de factores de virulencia claves para la supervivencia de *K. pneumoniae*. Un estudio realizado en Madagascar (Herindrainy et al., 2018) demostró que tanto en zonas rurales como urbanas la incidencia de infecciones neonatales causadas por *K. pneumoniae* era bastante parecida, lo cual es importante ya que en este país y otros en vías de desarrollo no se tiene el acceso a los antibióticos adecuados y menos en zonas rurales. De acuerdo con la literatura, *K. pneumoniae* representa un riesgo principalmente en el ámbito hospitalario. Esto se debe a diversos factores, entre ellos el elevado número de pacientes inmunocomprometidos, lo que convierte a los hospitales en un entorno propicio para el desarrollo de infecciones. A ello se suman deficiencias en las prácticas de higiene por parte del personal de salud o inadecuada esterilización del material médico. Se esperaría que en un hospital pequeño como es el de una zona rural, sea diferente a un hospital grande como lo es el de una zona urbana.

Se obtuvo una descripción general de las zonas donde se encontraban los dos hospitales: el HR, en el municipio de Xoxocotla, Morelos, se consideró un hospital rural, su población no ha crecido de acuerdo con datos del último censo realizado en el año 2010, lo contrario a la delegación Cuauhtémoc, donde se encuentra el HU, que creció un 2.64% desde el 2010. En Xoxocotla la mayoría de la población terminó la secundaria

mientras que en la delegación Cuauhtémoc la mayoría terminó la Licenciatura. Se consideró 33% de la población de Xoxocotla en pobreza extrema, mientras que en la delegación Cuauhtémoc solo el 2.45% se encuentra en esta situación. Por último, el índice de marginación para la población de Xoxocotla en Medio, y en la delegación Cuauhtémoc es considerado Muy Bajo. Gracias a este análisis, se obtuvo un panorama general sobre la situación en la que viven personas que se atienden o viven cerca a los hospitales estudiado. Como se puede observar, el municipio de Xoxocotla difiere hablando de cuestiones socioeconómicas a la delegación Cuauhtémoc, por lo que se considera una zona rural y además con una población vulnerable.

Analizando el ambiente hospitalario en el HR y el HU, lo primero que se investigó fue la capacidad hospitalaria de cada uno; en el caso del HR, atiende a 20 localidades de los alrededores de Xoxocotla, aproximadamente 7114 personas se encuentran afiliadas y se considera de primer nivel, lo contrario del HU, que se considera de tercer nivel que atiende aproximadamente 6,000,000 de niños y llegan de diversas partes del país, sobre todo del Centro y Sur. En cuanto a infraestructura el HR es únicamente de 1 piso, mientras que el HU es de 6 piso y cuenta con área neonatal. Todo esto nos habla de que hay una diferencia bastante grande en cuanto a flujo de pacientes e infraestructura en cada hospital, lo cual es importante si tomamos en cuenta que las IAAS causadas por *K. pneumoniae* se darán con mayor facilidad en un lugar grande y con mayor flujo de pacientes como lo es el HU que en un lugar pequeño como lo es el HR, ya que al haber más personas, hay más patógenos, mayor uso de antibióticos y por lo tanto, mayor resistencia, lo que genera un problema más serio sobre todo para neonatos vulnerables que se encuentran en UCIN, lo que conlleva a más carga económica para el hospital y la familia.

En México existe normatividad obligatoria para prevenir y controlar las IAAS como lo es la NOM-045-SSA2-2005. Cabe mencionar, que actualmente esta norma se encuentra en revisión; uno de los principales cambios que se están solicitando es modificar el término “infecciones nosocomiales” por “Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud” ya que se considera que abarca cualquier tipo de atención médica, tanto en hospitales, clínicas,

consultorios y atención hospitalario. Aunque aún no se encuentra publicada la modificación de esta norma, el PROY-NOM-045-SSA-2024 (Salud, 2024), difiere bastante de la anterior en cuanto a desinfección; en esta modificación se especifican que desinfectantes se recomienda utilizar, y las condiciones de esterilidad con las que se debe trabajar para evitar este tipo de infecciones. Además se hace hincapié en la desinfección ambiental, para evitar la propagación de microorganismos aéreos, algo que en la norma anterior no se mencionaba. Ahora, en lugar de CODECIN se habla del CODECIAAS, y únicamente será de carácter obligatorio para hospitales de segundo y tercer nivel, por lo que, en el caso del HR será solo una recomendación seguir esta norma, caso contrario del HU donde será obligatoria.

En el caso de los antibióticos a los que tiene acceso cada hospital, de acuerdo con el Compendio Nacional de Insumos para la salud 2025 y los datos reportados por el IMSS, el HR tiene acceso a 57 tipos de antibióticos y el HU a 52, esto no quiere decir específicamente que haya disponibilidad, únicamente se habla de que estos hospitales están autorizados para usar estos antibióticos (Ver Anexos 2 y 3). Además, a partir del año 2025 se actualizaron estas listas de antibióticos como parte del Plan de Acción Mundial sobre la RAM, clasificando los antibióticos en Acceso, Vigilancia y Reserva, la meta de esta campaña es aumentar a nivel el uso de antibióticos de Acceso al 60%, estos medicamentos son considerados de “espectro reducido” por lo que se disminuye el riesgo de RAM. En muchos países se utilizan inadecuadamente los antibióticos, muchas veces se administran tratamientos para virus cuando son bacterias o se utilizan de amplio espectro cuando se tienen antibióticos específicos, y esto se vuelve un problema complejo, porque muchas veces no hay insumos suficientes en los hospitales por lo que no se puede hacer las pruebas pertinentes para tratar este tipo de infecciones y se termina recetando antibióticos sin saber a ciencia cierta a que microorganismo se esta tratando. Con estas campañas internacionales, se espera que varios países se unan para reducir la RAM a nivel mundial.

En cuanto a la parte experimental de este estudio, recordemos que analizar los factores de virulencia de *K. pneumoniae* y como se desarrollan en distintos entornos, es primordial

para futuras investigaciones sobre terapias que puedan disminuir su virulencia. Para esto se trabajó con cepas aisladas de neonatos, ya que como se mencionó anteriormente, es una de las poblaciones más afectadas.

De acuerdo con (Guerra et al., 2022; Wang et al., 2020) la formación de biopelículas es primordial para la sobrevivencia de *K. pneumoniae*. Las biopelículas son de gran importancia porque ayudan a la bacteria a colonizar superficies bióticas y abióticas, y le dan mayor protección al estar en una matriz extracelular. Esta bacteria es sumamente importante en el entorno clínico, ya que al formar biopelículas se adhiere a dispositivos médicos y esto puede ocasionar que una enfermedad que no es grave se vuelva en una infección invasiva en un tiempo muy corto. La formación de biopelículas hace que *K. pneumoniae* tenga mayor resistencia a los antibióticos y es por esto su importancia. En este caso el 80% de las cepas del HR se consideraron formadoras fuertes, mientras que las cepas neonatales del HU, únicamente el 25% se consideraron formadoras moderadas. En base al análisis estadístico, no hubo diferencia significativa entre estos dos grupos, lo que quiere decir que tanto las cepas del HR como del HU formaron cantidades parecidas de biopelículas. Esto es preocupante porque recordemos que la formación de biopelículas está asociada a la RAM, lo que puede contribuir a un problema mayor sobre todo en el HR donde la población tiene mayor vulnerabilidad. Aunque no se sabe a ciencia cierta el porque de estos resultados, se infiere que en el HU hay mayores protocolos de limpieza, más acceso a insumos y mayor concientización sobre la higiene de manos, lo que podría interferir en la primer etapa de formación de biopelículas donde todavía no hay una adhesión irreversible.

En el caso de la cápsula de *K. pneumoniae*, es el factor de virulencia clave para la sobrevivencia de esta bacteria ya que evita la fagocitosis (Chou et al., 2004; Paczosa & Mecsas, 2016). De acuerdo con los ensayos realizados, las cepas de HU produjeron mayor cantidad de cápsula que las cepas neonatales del HR, y después del análisis estadístico pertinente, se considero que la diferencia en cuanto a formación de cápsula de las cepas neonatales de los HR y HU, fue estadísticamente significativa. Esto confirma que, siendo la cápsula el factor de virulencia más importante que *K. pneumoniae* para

causar daño y sobrevivir, solo lo utilizará cuando se ve en la necesidad de hacerlo; en el caso del HU, hay mayor flujo de patógenos por lo que hay mayor presión selectiva y por lo tanto *K. pneumoniae* produce mayor cantidad de cápsula para poder sobrevivir frente a otros patógenos probablemente más fuertes. Mientras que en un hospital pequeño como el HR, hay menor flujo de patógenos, por lo que *K. pneumoniae* no se ve en la necesidad de producir grandes cantidades de cápsula para sobrevivir. Esto es similar a lo descrito por (Buffet et al., 2021), donde se menciona que si *K. pneumoniae* esta en un ambiente rico en nutrientes, donde no hay competencia, inactiva la producción de cápsula, lo contrario a si se encuentra en un ambiente donde tiene que competir, al activar la cápsula le proporciona una ventaja competitiva frente a otros microorganismos.

En cuanto a la resistencia a los antibióticos, es importante mencionar que las cepas neonatales del HU presentaron mayor resistencia a los antibióticos en comparación de las cepas del HR. El 100% de las cepas del HU fueron resistentes a fosfomicina, antibiótico utilizado comúnmente para tratar infecciones urinarias, y solo el 25% de las cepas del HR fueron resistentes a este antibiótico. El 100% de las cepas del HR fueron sensibles a amikacina, mientras que el 70% de las cepas del HU fueron resistentes a este antibiótico. De las 20 cepas del HU, 14 se consideraron multidrogoresistentes, ya que presentaron resistencia a más de tres clases de antibióticos; ninguna cepa del HR se consideró multidrogoresistente. Se infiere que esta diferencia en las resistencias se debe principalmente a que en el HU hay mayor uso de estos antibióticos por la capacidad hospitalaria e infraestructura que tiene, la cual difiere significativamente a la del HR.

10 Conclusiones

El estudio de los factores de virulencia de *K. pneumoniae* y como se desarrollan en entornos hospitalarios rurales y urbanos es de gran importancia para la creación de nuevas opciones terapéuticas dirigidas.

Se cumplieron todos los objetivos del estudio, y de acuerdo con los resultados obtenidos podemos concluir que:

- Las diferencias socioeconómicas y demográficas entre la población atendida en el hospital de Xoxocotla, Morelos y el hospital siglo XXI de la Ciudad de México evidencian que el contexto social puede influir en la vulnerabilidad a infecciones intrahospitalarias. A pesar de que ambos hospitales tiene acceso a diversos antibióticos para el tratamiento de las infecciones causadas por *K. pneumoniae*, se desconoce si son utilizados correctamente.
- En el hospital de Xoxocotla Morelos, la limitación de recursos y el nivel de marginación podrían favorecer que *K. pneumoniae* reduzca la expresión de algunos factores de virulencia esto como una estrategia de adaptación a un entorno con menor competencia bacteriana. En contraste, en el hospital siglo XXI de la Ciudad de México, el elevado flujo de pacientes y la presencia de individuos inmunocomprometidos crean condiciones que pueden potenciar la expresión factores de virulencia.
- Las cepas neonatales del hospital de Xoxocotla, Morelos, formaron biopelículas más fuertes en comparación con las cepas neonatales del hospital siglo XXI de la Ciudad de México.
- Las cepas neonatales del hospital siglo XXI de la Ciudad de México produjeron mayor cantidad de cápsula en comparación con las cepas del hospital siglo XXI de la Ciudad de México.
- Las cepas neonatales del hospital siglo XXI de la Ciudad de México en su mayoría resistieron a diversos tipos de antibióticos, mientras que las cepas neonatales del hospital de Xoxocotla, Morelos, fueron sensibles a la mayoría de los antibióticos probados.

- Las cepas neonatales del hospital siglo XXI de la Ciudad de México, desarrollaron en mayor medida los factores de virulencia clave en comparación con las cepas neonatales del hospital de Xoxocotla, Morelos, infiriendo que este resultado se debe a la presión selectiva que existe en el hospital siglo XXI, donde *K. pneumoniae* tiene que desarrollar sus factores de virulencia para poder sobrevivir frente a otros microorganismos.

Es importante mencionar que, aunque en las cepas neonatales de Xoxocotla no desarrollaron fuertemente estos factores de virulencia, el hecho de que formen biopelículas y haya ciertas cepas resistentes a los antibióticos, hace que sea una población vulnerable, ya que de acuerdo al análisis realizado de los DSS y la infraestructura hospitalaria, si llegara a existir un brote de infecciones por esta bacteria serían escasos los recursos para poder controlarlo.

11 Referencias bibliográficas

- Adeosun, I. J., Baloyi, I. T., & Cosa, S. (2022). Anti-Biofilm and Associated Anti-Virulence Activities of Selected Phytochemical Compounds against. *Plants (Basel)*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/plants11111429>
- Aidara-Kane, A., Angulo, F. J., Conly, J. M., Minato, Y., Silbergeld, E. K., McEwen, S. A.,...Group, W. G. D. (2018). World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, 7. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>
- Ares, M. A., Fernández-Vázquez, J. L., Rosales-Reyes, R., Jarillo-Quijada, M. D., von Bargen, K., Torres, J.,...De la Cruz, M. A. (2016). H-NS Nucleoid Protein Controls Virulence Features of *Klebsiella pneumoniae* by Regulating the Expression of Type 3 Pili and the Capsule Polysaccharide. *Front Cell Infect Microbiol*, 6, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00013>
- Argudín, M. A., Deplano, A., Meghraoui, A., Dodémont, M., Heinrichs, A., Denis, O.,...Roisin, S. (2017). Bacteria from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics (Basel)*, 6(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics6020012>
- Baquero, F., Martínez, J. L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*, 19(3), 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Bengoechea, J. A., & Sa Pessoa, J. (2019). *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*, 43(2), 123-144. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy043>
- Betancourth, M., Botero, J. E., & Rivera, S. P. (2004). Biopelículas: una comunidad microscópica en desarrollo . Colombia Médica. In (pp. 34-39).
- Buffet, A., Rocha, E. P. C., & Rendueles, O. (2021). Nutrient conditions are primary drivers of bacterial capsule maintenance in. *Proc Biol Sci*, 288(1946), 20202876. <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2876>
- Carabarin-Lima, A., León-Izurieta, L., Rocha-Gracia, R. D. C., Castañeda-Lucio, M., Torres, C., Gutiérrez-Cazarez, Z.,...Lozano-Zarain, P. (2016). First evidence of polar flagella in *Klebsiella pneumoniae* isolated from a patient with neonatal sepsis. *J Med Microbiol*, 65(8), 729-737. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000291>
- Carlos, M. J. (2008). Efecto de las condiciones ambientales en la formación *in vitro* de biopelículas de *Klebsiella pneumoniae* In C. M. Lilia, M. Andrés, & S. Francisco (Eds.), (Vol. 4(1), pp. 3-16). Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla: Revista Latinoamericana de Recursos Naturales.
- Chang, D., Sharma, L., Dela Cruz, C. S., & Zhang, D. (2021). Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of. *Front Microbiol*, 12, 750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
- Chou, H. C., Lee, C. Z., Ma, L. C., Fang, C. T., Chang, S. C., & Wang, J. T. (2004). Isolation of a chromosomal region of *Klebsiella pneumoniae* associated with allantoin metabolism and liver infection. *Infect Immun*, 72(7), 3783-3792. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.7.3783-3792.2004>

- Chuang, Y. P., Fang, C. T., Lai, S. Y., Chang, S. C., & Wang, J. T. (2006). Genetic determinants of capsular serotype K1 of *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess. *J Infect Dis*, 193(5), 645-654. <https://doi.org/10.1086/499968>
- D'Andrea, M. M., Amisano, F., Giani, T., Conte, V., Ciacci, N., Ambretti, S.,...Rossolini, G. M. (2014). Diversity of capsular polysaccharide gene clusters in Kpc-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates of sequence type 258 involved in the Italian epidemic. *PLoS One*, 9(5), e96827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096827>
- Denissen, J., Reyneke, B., Waso-Reyneke, M., Havenga, B., Barnard, T., Khan, S., & Khan, W. (2022). Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *Int J Hyg Environ Health*, 244, 114006. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114006>
- Eagar, H., Swan, G., & van Vuuren, M. (2012). A survey of antimicrobial usage in animals in South Africa with specific reference to food animals. *J S Afr Vet Assoc*, 83(1), 16. <https://doi.org/10.4102/jsava.v83i1.16>
- Economía, S. d. (2020). DATA MÉXICO. In G. d. México (Ed.).
- Fevre, C., Almeida, A. S., Taront, S., Pedron, T., Huerre, M., Prevost, M. C.,...Tournebize, R. (2013). A novel murine model of rhinoscleroma identifies Mikulicz cells, the disease signature, as IL-10 dependent derivatives of inflammatory monocytes. *EMBO Mol Med*, 5(4), 516-530. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202023>
- Flores-Valdez, M., Ares, M. A., Rosales-Reyes, R., Torres, J., Girón, J. A., Weimer, B. C.,...De la Cruz, M. A. (2021). Whole Genome Sequencing of Pediatric. *Front Microbiol*, 12, 711577. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711577>
- Fodah, R. A., Scott, J. B., Tam, H. H., Yan, P., Pfeffer, T. L., Bundschuh, R., & Warawa, J. M. (2014). Correlation of *Klebsiella pneumoniae* comparative genetic analyses with virulence profiles in a murine respiratory disease model. *PLoS One*, 9(9), e107394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107394>
- General, C. d. S. (2025). *Compendio Nacional de Insumos para la Salud 2025*. Retrieved from <https://www.gob.mx/csg/articulos/medicamentos-compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud-2025>
- Greco, E., Quintiliani, G., Santucci, M. B., Serafino, A., Ciccaglione, A. R., Marcantonio, C.,...Fraziano, M. (2012). Janus-faced liposomes enhance antimicrobial innate immune response in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(21), E1360-1368. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200484109>
- Guerra, M. E. S., Destro, G., Vieira, B., Lima, A. S., Ferraz, L. F. C., Hakansson, A. P.,...Converso, T. R. (2022). Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 12, 877995. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.877995>
- González, B. (2014). Identificación y caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de una cohorte de recién nacidos de 0 a 24 meses de edad, de Agosto del 2010 a Marzo del 2013, en la comunidad de Xoxocotla, Morelos. In *Tesis*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Herindrainy, P., Rabenandrasana, M. A. N., Andrianirina, Z. Z., Rakotoarimanana, F. M. J., Padget, M., de Lauzanne, A.,...group, B. s. (2018). Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar. *PLoS One*, 13(3), e0193325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325>

- Hrenovic, J., Durn, G., Music, M. S., Dekic, S., Troskot-Corbic, T., & Skoric, D. (2017). Extensively and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* recovered from technosol at a dump site in Croatia. *Sci Total Environ*, 607-608, 1049-1055.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.108>
- IMSS. (2025). *Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social*. Retrieved from <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/Grupo-N6-Enfermedades-Infeciosas-y-Parasitarias-R.pdf>
- IMSS, G. d. M. (2025). *UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI*.
<https://edumed.imss.gob.mx/pediatria/index.htm>
- Johnson, J. G., Murphy, C. N., Sippy, J., Johnson, T. J., & Clegg, S. (2011). Type 3 fimbriae and biofilm formation are regulated by the transcriptional regulators MrkHI in *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*, 193(14), 3453-3460. <https://doi.org/10.1128/JB.00286-11>
- Kennedy, C.** (2021). Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. In G. Estigarribia (Ed.).
- Kishibe, S., Okubo, Y., Morino, S., Hirota, S., Tame, T., Aoki, K.,...Horikoshi, Y. (2016). Pediatric hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* septic arthritis. *Pediatr Int*, 58(5), 382-385.
<https://doi.org/10.1111/ped.12806>
- Landers, T. F., Cohen, B., Wittum, T. E., & Larson, E. L. (2012). A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep*, 127(1), 4-22.
<https://doi.org/10.1177/003335491212700103>
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Jeon, J. H., Kim, Y. B., Cha, C. J.,...Lee, S. H. (2017). Antimicrobial Resistance of Hypervirulent. *Front Cell Infect Microbiol*, 7, 483.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00483>
- López-Cerero, L. (2014). [Role of the hospital environment and equipment in the transmission of nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 32(7), 459-464.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.10.004>
- Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, Infection, and the Accessory Genome of. *Front Cell Infect Microbiol*, 8, 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
- Merino, S., Camprubí, S., Albertí, S., Benedí, V. J., & Tomás, J. M. (1992). Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun*, 60(6), 2529-2535. <https://doi.org/10.1128/iai.60.6.2529-2535.1992>
- Morelos, S. d. S. d. (2023). *Municipio Xoxocotla*. <https://www.ssm.gob.mx/portal/diagnostico-estatal-en-salud/2023/municipios/35.-XOXOCOTLA.pdf>
- Muhammad, M. H., Idris, A. L., Fan, X., Guo, Y., Yu, Y., Jin, X.,...Huang, T. (2020). Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Front Microbiol*, 11, 928.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928>
- Mukherjee, S. (2021). Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. In S. Mitra (Ed.).
- Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 41(3), 252-275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>

- Paczosa, M. K., & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*, 80(3), 629-661. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>
- Pan, Y. J., Lin, T. L., Chen, C. T., Chen, Y. Y., Hsieh, P. F., Hsu, C. R.,...Wang, J. T. (2015). Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella* spp. *Sci Rep*, 5, 15573. <https://doi.org/10.1038/srep15573>
- Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*, 11(4), 589-603. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589>
- Prest, E. I., Hammes, F., van Loosdrecht, M. C., & Vrouwenvelder, J. S. (2016). Biological Stability of Drinking Water: Controlling Factors, Methods, and Challenges. *Front Microbiol*, 7, 45. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00045>
- Rendueles, O. (2020). Deciphering the role of the capsule of *Klebsiella pneumoniae* during pathogenesis: A cautionary tale. *Mol Microbiol*, 113(5), 883-888. <https://doi.org/10.1111/mmi.14474>
- Rojas, D., Marcoleta, A. E., Gálvez-Silva, M., Varas, M. A., Díaz, M., Hernández, M.,...Chávez, F. P. (2024). Inorganic Polyphosphate Affects Biofilm Assembly, Capsule Formation, and Virulence of Hypervirulent ST23. *ACS Infect Dis*, 10(2), 606-623. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00509>
- Russo, T. A., & Marr, C. M. (2019). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*, 32(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>
- Salud, S. d. (2005). NOM-045-SSA2-2005: Para la vigilancia, prevención y control de infecciones nosocomiales. *Diario Oficial de la Federación*. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009#gsc.tab=0
- Salud, S. d. (2024). PROY-NOM-045-SSA2-2024: Para la vigilancia, prevención y control de infecciones asociadas a la atención médica en hospitales. *Diario Oficial de la Federación*. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5732885&fecha=09/07/2024#gsc.tab=0
- Secretaria de Salud, G. d. M. (2022). *Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud, Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica*. México
- Shon, A. S., Bajwa, R. P., & Russo, T. A. (2013). Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*, 4(2), 107-118. <https://doi.org/10.4161/viru.22718>
- Stepanovic, S. (2007). Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. In D. Vukovic (Ed.), (Vol. 115, pp. 891): APMIS.
- Sukul, P., & Spiteller, M. (2007). Fluoroquinolone antibiotics in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol*, 191, 131-162. https://doi.org/10.1007/978-0-387-69163-3_5
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L.,...Group, W. P. P. L. W. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 18(3), 318-327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tchesnokova, V., Aprikian, P., Kisiela, D., Gowey, S., Korotkova, N., Thomas, W., & Sokurenko, E. (2011). Type 1 fimbrial adhesin FimH elicits an immune response that enhances cell

- adhesion of *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 79(10), 3895-3904.
<https://doi.org/10.1128/IAI.05169-11>
- Tsai, C. C., Lin, J. C., Chen, P. C., Liu, E. Y., Tsai, Y. K., Yu, C. P.,...Siu, L. K. (2023). A 20-Year Study of Capsular Polysaccharide Seroepidemiology, Susceptibility Profiles, and Virulence Determinants of *Klebsiella pneumoniae* from Bacteremia Patients in Taiwan. *Microbiol Spectr*, 11(3), e0035923. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00359-23>
- Van Boeckel, T. P., Glennon, E. E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T. P., Grenfell, B. T.,...Laxminarayan, R. (2017). Reducing antimicrobial use in food animals. *Science*, 357(6358), 1350-1352. <https://doi.org/10.1126/science.aao1495>
- Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., & Wang, H. (2020). The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of. *Int J Environ Res Public Health*, 17(17).
<https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>
- Woolhouse, M., Ward, M., van Bunnik, B., & Farrar, J. (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 370(1670), 20140083. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0083>
- Zhang, W., He, M., Kong, N., Niu, Y., Li, A., & Yan, Y. (2024). Study on the inhibition activity and mechanism of Tanreqing against. *Front Cell Infect Microbiol*, 14, 1368450.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1368450>

12 Anexos

Anexo 1. *Tabla de los estudios realizados a nivel mundial sobre sepsis neonatal causada por K. pneumoniae.*

Autor/Año	País	Área	Tipo de estudio	Prevalencia (%)	Tasa de mortalidad
Shehab et. al.,2015	Egipto	UCIN	Prospectivo	40.70%	51.00%
Peterside et al., 2015	Nigeria	UCIN	Retrospectivo	43.50%	8.20%
Tran et al., 2015	Vietnam	UCIN	Prospectivo	10%	46%
Zhou et al., 2016	China	UCIN	Prospectivo	12.50%	5.30%
Boulos et al., 2016	Haití	UCIN	Retrospectivo	73.98%	23%
Pius et al., 2016	Nigeria	UCIN	Prospectivo	6.30%	28.30%
Jiang et al., 2016	China	UCIN	Retrospectivo	12.78%	-
Akindolire et al., 2016	Nigeria	UCIN	Retrospectivo	24%	-
Mohsen et al., 2017	Egipto	UCIN	Retrospectivo	21.97%	22.30%
Shobowale et al.,2017	Nigeria	UCIN	Retrospectivo	23.52%	35.29%
Yusef et al., 2017	Jordania	UCIN	Retrospectivo	22%	-
Softic et al., 2017	Bosnia	UCIN	Prospectivo	7.35%	14%
Dong et al., 2017	China	UCIN	Retrospectivo	10.40%	-
Yadav et al., 2018	Nepal	UCIN	Retrospectivo	15.25%	-
Seliem et al., 2018	Egipto	UCIN	Retrospectivo	20%	-
Jajoo et al., 2018	India	UCIN	Prospectivo	14.70%	23%
Gao et al., 2018	China	UCIN	Retrospectivo	53.96%	8.80%
Li et al., 2019	China	UCIN	Retrospectivo	8.79%	-
Cheng et al., 2019	China	UCIN	Retrospectivo	22.30%	1.70%
Jatsho et al., 2020	Butan	UCIN	Prospectivo	27%	20.50%
Hassuna et al., 2020	Egipto	UCIN	Prospectivo	15.30%	37.50%
Pandit et al., 2020	Nepal	UCIN	Prospectivo	13.22%	-

Autor/Año	País	Área	Tipo de estudio	Prevalencia (%)	Tasa de mortalidad
Pan et al., 2020	China	UCIN	Retrospectivo	19.30%	6.80%
Weldu et al., 2020	Etiopía	UCIN	Prospectivo	35.34%	-
Mulinganya et al., 2021	Congo	UCIN	Prospectivo	15.25%	25.30%
Utomo et al., 2021	Indonesia	UCIN	Prospectivo	48.10%	-
Pillay et al., 2021	Sudáfrica	UCIN	Retrospectivo	11.60%	-
Zou et al., 2021	China	UCIN	Retrospectivo	15.42%	2.76%
Mahich et al., 2021	India	UCIN	Prospectivo	21.67%	15.50%
Jemal et al., 2021	Etiopía	UCIN	Retrospectivo	27.23%	-
Annamalai et al., 2021	India	UCIN	Prospectivo	25.23%	23.30%
Uwe et al., 2022	Nigeria	UCIN	Prospectivo	13.70%	-
Karmila et al., 2022	Indonesia	UCIN	Prospectivo	18.10%	18.10%
Yu et al., 2022	China	UCIN	Retrospectivo	18.15%	1.80%
Mohakud et al., 2022	India	UCIN	Prospectivo	10.40%	8%
Vizcarra et al., 2022	Perú	UCIN	Retrospectivo	61.53%	18.40%
Baat et al., 2022	Malawi	UCIN	Prospectivo	18.30%	17.60%
Siddiqui et al., 2023	India	UCIN	Prospectivo	39.53%	20.90%
Karimi et al., 2023	India	UCIN	Retrospectivo	24.24%	55.80%
Ortiz et al., 2023	Argentina	UCIN	Retrospectivo	44%	-
Ma et al., 2024	China	UCIN	Retrospectivo	65.33%	11.50%
Geleta et al., 2024	Etiopía	UCIN	Prospectivo	37.68%	21.10%
Wahyu et al., 2024	Indonesia	UCIN	Retrospectivo	29.60%	34.40%
Mansouri et al., 2024	Irán	UCIN	Retrospectivo	4.68%	-
Miranda et al., 2024	Indonesia	UCIN	Retrospectivo	79.56%	18.40%
Gashaw et al., 2024	Etiopía	UCIN	Prospectivo	5.22%	10.10%

Nota: los espacios con el símbolo “-” indica que no se mencionan datos de mortalidad en el estudio.

Anexo 2. Antibióticos utilizados en el HR.

Nombre	Clasificación AWaRe
Amikacina	A
Amoxicilina	A
Amoxicilina/Ácido clavulánico	A
Ampicilina	A
Azitromicina	V
Bencilpenicilina Sódica Cristalina	A
Bencilpenicilina Benzatínica compuesta	A
Bencilpenicilina Procaínica	A
Bencilpenicilina Procaínica con Bencilpenicilina cristalina	A
Benzatina Benzilpenicilina	A
Cefaclor	V
Cefalexina	A
Cefalotina	A
Cefepima	V
Cefotaxima	V
Cefpiroma	V
Ceftazidima	V
Ceftazidima-Avibactam	R
Ceftolozano/Tazobactam	R
Ceftriaxona	V
Cefuroxima	V
Ciprofloxacino	V
Claritromicina	V
Clindamicina	A
Cloranfenicol Dapasona	A
Colistimetato	R
Dicloxacilina	A
Dolutegravir	A
Doxicilina	A
Eritromicina	V
Ertapenem	V
Estreptomicina	V
Fostemsavir	R
Gentamicina	A
Gentamicina-Colágeno	A
Imipenem y Cilastatina	V

Nombre	Clasificación AWaRe
Kanamicina	V
Levofloxacino	V
Linezolid	R
Meropenem	V
Metronidazol	A
Minociclina	V
Moxifloxacino	V
Nitrofurantoína	A
Ofloxacina	V
Oxitetraciclina	V
Piperaciclina-Tazobactam	V
Quinupristina-Dalfopristina	R
Rifampicina	V
Rifaximina	V
Roxitromicina	V
Teicoplanina	V
Tetraciclina	A
Tigeciclina	R
Tobramicina	V
Trimetoprima-Sulfametoxazol	A
Vancomicina	V

Anexo 3. Antibióticos utilizados en el HU.

Nombre	Clasificación AWaRe
Amikacina	A
Amoxicilina	A
Amoxicilina/Ácido clavulánico	A
Ampicilina	A
Azitromicina	V
Bencilpenicilina Sódica Cristalina	A
Bencilpenicilina Benzatínica compuesta	A
Bencilpenicilina Procaínica con Bencilpenicilina cristalina	A
Benzatina Benzilpenicilina	A
Cefaclor	V
Cefalexina	A
Cefalotina	A
Cefepima	V
Cefotaxima	V
Cefpiroma	V
Ceftazidima	V
Ceftazidima-Avibactam	R
Ceftolozano/Tazobactam	R
Ceftriaxona	V
Cefuroxima	V
Ciprofloxacino	V
Claritromicina	V
Clindamicina	A
Cloranfenicol	A
Colistimetato	R
Dicloxacilina	A
Dolutegravir	A
Doxicilina	A
Eritromicina	V
Ertapenem	V
Estreptomicina	V
Gentamicina	A
Gentamicina-Colágeno	A
Imipenem y Cilastatina	V
Levofloxacino	V

Nombre	Clasificación AWaRe
Linezolid	R
Meropenem	V
Metronidazol	A
Minociclina	V
Moxifloxacino	V
Nitrofurantoína	A
Ofloxacina	V
Piperaciclina-Tazobactam	V
Quinupristina-Dalfopristina	R
Rifampicina	V
Rifaximina	V
Teiclopanina	V
Tetraciclina	A
Tigeciclina	R
Tobramicina	V
Trimetoprima-Sulfametoxazol	A
Vancomicina	V