



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

## “Análisis de la presencia del grupo ESKAPEE en heridas de pacientes en un hospital de la ciudad de Puebla”

### TESIS

Para obtener el título de

**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

### P R E S E N T A

p.Q.F.B. Alan Jair Mendez Flores

### DIRECTORA DE TESIS

D.E.D. Claudy Lorena Villagrán Padilla

### ASESOR DE TESIS

M.C Alejandro César Ruiz Tagle

### ASESOR DE TESIS EXTERNO

Q.F.B. Alejandro Galicia Grande



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

Octubre, 2023

## CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Bacterias del grupo ESKAPEE .....	5
2.1.1. <i>Enterococcus faecium</i> . .....	6
2.1.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	8
2.1.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	9
2.1.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	10
2.1.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	10
2.1.6. <i>Enterobacter spp</i> .....	12
2.1.7. <i>Escherichia coli</i> .....	12
2.2. Infecciones de heridas .....	13
2.2.1. Prevención de infecciones.....	14
2.3. Cultivo de heridas.....	15
2.4. Resistencia Microbiana .....	16
2.4.1. Resistencia .....	16
2.5. Antibióticos.....	17
2.5.1. ¿Qué son los antibióticos?.....	18
2.5.2. Elección de un antibiótico .....	19
3. MARCO DE REFERENCIA.....	19
4. GENERALIDADES.....	22
4.1. Planteamiento del Problema .....	22
4.2. Justificación.....	24
4.3. Objetivos .....	25
4.3.1. Objetivo general.....	25
4.3.2. Objetivos específicos.....	25
4.4. Hipótesis .....	26
5. DISEÑO METODOLÓGICO.....	27
5.1. Tipo de estudio.....	27

5.2. Población .....	27
5.3. Criterios de inclusión .....	27
5.4. Criterios de exclusión .....	27
5.5. Consideraciones éticas .....	27
5.6. Materiales y métodos .....	28
5.6.1. Toma de muestra de herida .....	28
5.6.2. Cultivo de herida .....	29
5.6.3. Metodología para la identificación de <i>Enterococcus faecium</i> .....	30
5.6.4. Metodología para la identificación de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	31
5.6.5. Metodología para la identificación de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	32
5.6.6. Metodología para la identificación de <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	33
5.6.7. Metodología para la identificación de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	34
5.6.8. Metodología para la identificación de <i>Enterobacter spp.</i> .....	35
5.6.9. Metodología para la identificación de <i>Escherichia coli</i> .....	36
6. RESULTADOS .....	37
7. DISCUSIÓN .....	45
8. CONCLUSIONES .....	48
9. PERSPECTIVAS .....	48
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49

## 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una importante amenaza para la salud mundial, que provoca millones de muertes al año por infecciones resistentes a los antibióticos. Las causas más comunes de estas infecciones son un grupo de bacterias conocidas como patógenos ESKAPEE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Enterobacter* y *Escherichia coli*). Dado que los pacientes con sistemas inmunitarios debilitados y disbiosis inducida por antibióticos tienen un mayor riesgo de desarrollar estas infecciones, los hospitales son especialmente vulnerables a la propagación de patógenos ESKAPEE. Reducir la transmisión de estas infecciones en los hospitales es fundamental para hacer frente a la amenaza general para la salud pública que supone la RAM. **(Neidhöfer et al, 2023)**

Debido a que el grupo de bacterias ESKAPEE representa la mayor amenaza para los sistemas de salud pública en todo el mundo, existe una urgente necesidad de desarrollar nuevas estrategias para combatir su resistencia a los antimicrobianos. Hasta el momento, la aplicación de tratamientos con mezclas de medicamentos no ha sido adecuada y, desafortunadamente, no parece haber progreso en la creación de nuevos antimicrobianos que combatan *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas y sistemas de expulsión, pero esto no ha sido suficiente y actualmente es necesario investigar nuevas opciones. **(Chávez, 2020)**

Algunos criterios que se eligieron para poder incluir a los patógenos en esta lista según la OMS fueron: El grado de letalidad que pueden producir las infecciones que ocasionan, revisar si el tratamiento necesario requiera una larga hospitalización, la frecuencia con la que patógenos de esta lista presentan resistencia a los antimicrobianos (antibióticos) existentes, la facilidad de transmisión entre animales, personas – animales, y entre personas, además si las infecciones que provocan esto patógenos se pueden prevenir o no (por ejemplo a través de buena higiene o

vacunación), cuantas opciones para combatir al patógeno existen y si se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de las infecciones que causan. En la lista de prioridad crítica se incluyen bacterias multirresistentes especialmente peligrosas en hospitales, hogares de cuidado crónico y entre pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos invasivos como ventiladores y catéteres intravenosos. **(Organización Panamericana de La Salud, 2018)**

## **2. MARCO TEÓRICO**

Las bacterias son esenciales para mantener la vida en la Tierra, ya que participan en procesos metabólicos, ecológicos y biotecnológicos que han permitido el desarrollo y la supervivencia de la humanidad. Fueron las primeras formas de vida que colonizaron la tierra y tienen una alta capacidad metabólica y de adaptación a los cambios ambientales, lo que ha permitido la existencia de bacterias en una variedad de ambientes, como el aire, agua, suelo y Las bacterias pueden sobrevivir en una amplia gama de condiciones fisicoquímicas gracias a su evolución. **(Villagrán et al, 2019)**

La resistencia a los antimicrobianos representa un peligro significativo para la salud pública. Cada año en todo el mundo, las cepas farmacorresistentes de agentes infecciosos están teniendo un impacto devastador en la lucha contra diversas patologías, causando millones de muertes. El uso prolongado de antibióticos ha llevado a la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos y ampliamente resistentes a fármacos, lo que significa que incluso los medicamentos más efectivos ya no funcionan. **(Guevara, 2021)**

### **2.1. Bacterias del grupo ESKAPEE**

El término "ESKAPE" se refiere a un grupo de seis bacterias que son responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales y que tienen la capacidad de escapar de los efectos de los antimicrobianos. **(Chávez, 2020)**

La Organización Mundial de la Salud diseñó una lista a nivel mundial donde se concentran a las bacterias resistente a antibióticos las cuales merecen prioridad en

la investigación de nuevos antibióticos para poder combatirlos. En esta lista las bacterias que ocupan los primeros lugares son bacterias del grupo ESKAPE donde estas se clasificaron como críticamente prioritarias (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.*) y altamente prioritarias (*E. faecium* e *S. aureus*) para investigaciones que minimicen la morbimortalidad por esos agentes infecciosos. **(Santos et al, 2020)**. En los últimos años diferentes organizaciones han decidido incorporar a *E. coli* a esta lista de super bacterias ya que de igual modo es una de las bacterias más frecuentemente aislada en diversos hospitales y presentando resistencia a antibióticos.

Debido a las infecciones causadas por este grupo de bacterias se ha emitido una alerta por parte del Centro de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), esta alerta es para incentivar la formación de nuevas estrategias para el tratamiento de infecciones causadas por: *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *E. faecium* resistente a vancomicina, *P. aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas, Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL) y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. **(Nakonieczna et al, 2019)**.

#### 2.1.1. *Enterococcus faecium*.

“Enterococo” hace referencia a su presencia en las vías intestinales y de características bioquímicas y de cultivo que incluyen la capacidad de crecer en presencia de elevadas concentraciones de sales biliares y de cloruro de sodio. La mayoría de los enterococos van a producir colonias no hemolíticas y alfa hemolíticas que a comparación de los estreptococos son mucho más grandes. Se reconoce una docena de especies con base en sus reacciones bioquímicas y de cultivo, de las cuales *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* son las más comunes. **(Kenneth, 2015)**.

Existen dos especies las cuales son las principales causantes de infección enterocócica las cuales son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Históricamente, las infecciones por *E. faecalis* representaban el 80–90%, mientras que las infecciones por *E. faecium* representaban el 5–10% del total; sin

embargo, actualmente la proporción de aislamientos de *E. faecium* ha aumentado respecto a *E. faecalis* y se sitúa en torno del 22.2%. **(Conde et al, 2010)**

Los enterococos se pueden clasificar como cocos grampositivos, sus pruebas principales darán que son anaerobios facultativos, para la prueba de catalasa negativa y la mayoría van a aglutinar con anticuerpos específicos para el grupo D de Lancefield. Por estas características fueron considerados durante mucho tiempo dentro del genero *Streptococcus*, posteriormente estudios genéticos mostraron algunas diferencias con este genero y fue hasta 1984 que los enterococos constituyeron un nuevo genero llamado *Enterococcus* e integrado por múltiples especies. **(Ortega, 2023)**

Al igual que *Streptococcus* del grupo D, todas las especies de *Enterococcus* pueden crecer en presencia de 40 % de bilis e hidrolizar la esculina. Sin embargo, se diferencian de estos últimos porque muestran una respuesta positiva a la prueba de PYR (L-pirrolindonil  $\beta$ -naltil-amida). Por producir leucino-aminopeptidasa (LAP), todas las cepas son positivas en esta prueba. A los dos días de incubación, las colonias en medios agarizados suelen ser incoloras a grises y de 2-3 mm de diámetro. *Enterococcus* puede ser hemolítico de tipo alfa o beta o no serlo. Las características hemolíticas de una misma cepa pueden variar según el animal de la sangre utilizada.

Algunas pruebas útiles para poder diferenciar a *Enterococcus* de *Streptococcus* son la capacidad para crecer en un caldo que contenga 6.5% de NaCl, el poder de sobrevivir después del calentamiento a 60°C durante 30 minutos y la capacidad de crecer en un caldo de cultivo a 10° y a 45°c

*Enterococcus* pueden diseminarse por transmisión fecal-oral, por contacto con fluidos de personas infectadas o por contacto con superficies contaminadas. **(Díaz, 2010)**

Los enterococos son uno de los patógenos nosocomiales más importantes debido a una serie de factores, incluida su capacidad para invadir el tracto gastrointestinal

de los pacientes y los trabajadores de la salud y proporcionar un refugio constante para la propagación intrahospitalaria: **(Ortega, 2023)**

- ✓ La resistencia a los antibacterianos comunes les permite sobrevivir mejor en ambientes donde se utilizan muchos antibacterianos.
- ✓ Contaminación del medio ambiente hospitalario y sobrevivencia en él por períodos prolongados.
- ✓ Si no se cumplen las normas de higiene, la contaminación en las manos de los trabajadores de la salud persiste por un largo período de tiempo.

#### 2.1.2. *Staphylococcus aureus*

Los miembros del género *Staphylococcus* se pueden encontrar al microscopio como cocos grampositivos que tienden a disponerse en racimos similares a las uvas. Este grupo se encuentra entre las causas más frecuentes de infecciones purulentas repentinas. La microbiota cutánea contiene otras especies que pueden causar infecciones de baja intensidad cuando se realizan intervenciones mecánicas en el hospedador, como la colocación de un catéter **(Kenneth, 2015)**.

*Staphylococcus aureus* se caracteriza por ser la principal causa de bacteriemia nosocomial en el mundo debido a su aumento en la resistencia, a los diversos factores de patogenicidad y virulencia y la expresión de una variedad de proteínas que pertenecen a las moléculas de la matriz adhesiva, que se encuentran en la superficie de la bacteria y tienen como función colonizar e invadir las células del hospedero, lo que fomenta la formación de biopelículas. El conjunto de estos mecanismos de patogenicidad y virulencia permite a la bacteria sobrevivir en el huésped y en el ambiente, sobreviviendo a factores adversos, al sistema inmune y a los antimicrobianos. **(Pasachova et al, 2019)**

Los cocos grampositivos del género *Staphylococcus* tienen un diámetro de 0.5 a 1.5 mm y se agrupan en parejas y tétradas. Los cocos se dividen en más de un plano para formar racimos irregulares. El ácido teicoico y el peptidoglucano se encuentran en la pared celular. *S. aureus* es un anaerobio facultativo que normalmente tiene



positividad de catalasa y coagulasa. Es no esporulado y resistente porque puede sobrevivir a condiciones ambientales adversas. Produce una variedad de enzimas y toxinas, así como manitol fermentado y pruebas positivas de desoxirribonucleasa.

**(Hurtado et al, 2002)**

### 2.1.3. *Klebsiella pneumoniae*

El patógeno oportunista *Klebsiella pneumoniae* coloniza la piel y las mucosas de los pacientes hospitalizados, lo que puede causar infecciones invasoras como bacteriemias o septicemias. Los brotes epidémicos suelen ser causados por las manos contaminadas del personal. En México, se han documentado algunos casos que indican que *K. pneumoniae* es uno de los organismos más importantes responsables de infecciones intrahospitalarias que causan altas tasas de mortalidad y morbilidad. **(Andrade et al, 2004)**

El microorganismo *Klebsiella pneumoniae* se encuentra como saprófito en humanos y otros mamíferos y habita el tracto gastrointestinal, la piel y la nasofaringe. También se puede encontrar en recursos ambientales como el agua y el suelo. Fue considerado un agente importante de neumonía adquirida en la comunidad en años anteriores. Cuando *Klebsiella pneumoniae* se estableció en los hospitales y se convirtió en la principal causa de infecciones nosocomiales a principios de los años 70, el espectro y epidemiología de las infecciones causadas por el microorganismo cambiaron drásticamente. Hasta la actualidad, *Klebsiella pneumoniae* se considera un patógeno nosocomial importante que provoca epidemias y brotes en todo el mundo. Las infecciones causadas por este microorganismo son severas y tienen una tasa de letalidad de aproximadamente 35%, por lo que se le considera una amenaza clínica y de salud pública. **(Espino et al, 2018)**

Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* serán gramnegativas y a microscopio se pueden encontrar como bacilos inmóviles, capsulados con medidas de 0.3 a 1.5 x 0.6 a 6 µm, agrupados en pares o en cadenas cortas y que pueden ser consideradas como patógenos oportunistas. Su hábitat donde se puede encontrar son las vías respiratorias y en las heces ( 5 – 10% de individuos sanos) y

es responsable de neumonías bacterianas en mínima cantidad. Este genero es positivo para la prueba de citrato es decir, tiene la capacidad de usar el citrato como una fuente de carbono. En el caso de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* son positivos para la prueba de ureasa. **(De la Parte et al, 2001)**

#### 2.1.4. *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* ha demostrado ser una bacteria de gran relevancia clínica. Esta bacteria ha sido asociada con altos porcentajes de mortalidad y es muy capaz de diseminarse en los hospitales. Con el tiempo, *Acinetobacter baumannii* ha desarrollado múltiples mecanismos de resistencia a los antibióticos, incluyendo resistencia a carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas y polimixinas. Esto ha hecho que sea más difícil tratar las infecciones causadas por esta bacteria. La falta de métodos fenotípicos estandarizados para identificar mecanismos de resistencia específicos y las limitaciones en el diagnóstico hacen que el problema sea aún más difícil. **(Vanegas et al, 2014)**

Las bacterias del género *Acinetobacter* a microscopio lo podemos encontrar como bacilos o cocobacilos gramnegativos, se pueden encontrar en disposición de pareja. Estos no son capaces de fermentar glucosa, son aerobios estrictos, no poseen flagelos por lo cual son inmóviles, su prueba de catalasa es positiva y la de oxidasa es negativa. Pueden crecer bien en los cultivos rutinarios, teniendo una temperatura óptima de crecimiento de 33°C a 35°C **(Marcos, 2014)**

#### 2.1.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* se encuentran entre las infecciones nosocomiales más frecuentes y de peor pronóstico relacionadas con bacterias multirresistentes. Esta bacteria es muy adaptable a condiciones adversas como el pH y la osmolaridad de la orina. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales patógenos que causan infecciones en pacientes inmunosuprimidos e infecciones nosocomiales. Se cree que esta bacteria es un agente infeccioso

oportunista con varios mecanismos de patogenicidad y resistencia a antimicrobianos, lo que dificulta el tratamiento de estas infecciones. **(Paz et al, 2019)**

*Pseudomonas aeruginosa* a microscopio tenemos que es un bacilo, es un no fermentador. Durante la práctica clínica se podrá observar que es uno de los microorganismos frecuentemente aislados, causantes de infecciones en el sistema respiratorio, de tracto urinario, gastrointestinal, dermatológicas, e infecciones sistémicas en piel y algunos tejidos blandos. La diseminación de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de enzimas  $\beta$ -lactamasas resistentes prácticamente a todo tipo de antibióticos ha aumentado en los últimos años, convirtiéndose en un problema de creciente relevancia. **(March et al, 2013)**

Esta bacteria se encuentra en forma de bastón con medidas de aproximadamente 0.5 – 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y de 1.5 a – 5  $\mu\text{m}$  de largo. Va a ser móvil debido a la presencia de un flagelo. Esta especie es aerobia facultativa debido a que puede crecer en medio anaerobios tomando el nitrógeno como terminal de aceptación de protones. Este microorganismo puede resistir en el ambiente viviendo con requerimientos nutricionales mínimos. Tiene una temperatura óptima de crecimiento de entre 20 y 43 °C y el poder crecer a estas temperaturas altas se diferencia del resto de especies de *Pseudomonas*. Se caracteriza por ser parte del grupo de no fermentadores, que tienen la incapacidad de fermentar lactosa, pero tienen la capacidad de utilizar fuentes de carbono y nitrógeno como acetato y amoníaco, obteniendo energía de la oxidación de azúcares. La bacteria también produce elastasas y proteasas, enzimas que degradan una variedad de proteínas inmunorreguladoras, como el complemento, las inmunoglobulinas, los péptidos antibacterianos y las proteínas surfactantes A y D. Es importante destacar que los efectos patogénicos de *P. aeruginosa* en el tracto respiratorio se han estudiado extensamente. Sin embargo, debido a la proteasa alcalina y la proteasa IV, también causa queratitis e infecciones corneales. **(Paz et al, 2019).**

#### 2.1.6. *Enterobacter spp*

Las bacterias del género *Enterobacter* son bacilos gramnegativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Se encuentran en el suelo, el agua y en la microbiota de animales, insectos y humanos. Dentro de estas 21 especies se define el complejo *Enterobacter cloacae*. Se describió por primera vez en 1890 como *Bacillus cloacae* y luego sufrió varios cambios taxonómicos hasta que Hormaeche y Edwards lo renombraron como *E. cloacae* en 1960. La hibridación ADN-ADN de genomas completos, las pruebas bioquímicas y la secuenciación del gen 16S ARNr y del gen hsp60 determinan la relación dentro de este complejo. **(Silva, 2018)**

*Enterobacter cloacae* es un microorganismo que puede encontrarse en todas partes y forma parte de la flora intestinal de los humanos. En los últimos años, se ha convertido en un patógeno importante en infecciones nosocomiales, principalmente bacteriemia, infecciones respiratorias, del tracto urinario y abdominales. La colonización de varios dispositivos hospitalarios, gracias a su capacidad para producir biopelículas, es crucial en su relación con los brotes, especialmente en las UCIN neonatales. **(Tato et al, 2016)**

Se tienen cepas no pigmentadas, la mayoría de las ocasiones móviles ya que presentan flagelos, para las pruebas tenemos que son catalasa positiva, oxidasa positiva y para la prueba de DNAsa es negativa, son capaces de fermentar la glucosa además de reducir los nitritos, la prueba de indol es negativa, es capaz de descarboxilar la ornitina, no descarboxilan la lisina y son positivos para citrato y ureasa. Pero la identificación de especies dentro del complejo es difícil y requiere pruebas complementarias como la prueba de hidrólisis de esculina, fermentación de sacarosa, y producción de putrescina, por mencionar algunas. **(Silva, 2018)**

#### 2.1.7. *Escherichia coli*.

*Escherichia coli* (*E. coli*) es un microorganismo que normalmente se encuentra en el intestino de humanos y animales de sangre caliente. La mayoría de las cepas de

*E. coli* no causan ningún daño. Sin embargo, algunas de ellas, como la *E. coli* que produce la toxina Shiga, pueden transmitirse a través de los alimentos y causar enfermedades graves. El consumo de alimentos contaminados es la principal forma en que las personas contraen la bacteria. Estos alimentos incluyen carne picada cruda o poco cocida, leche cruda, hortalizas y semillas germinadas crudas contaminadas. **(WHO, 2018)**

La bacteria *E coli* vive en el intestino. *Escherichia coli* es uno de los patógenos más importantes que causan infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), y tiene un impacto significativo en la salud por su morbilidad, mortalidad y aumento de los costos sanitarios, principalmente debido a su multidrogorresistencia (MDR). **(Quiñones et al, 2020)**

*Escherichia coli* es un bacilo gramnegativo de entre 1.1 – 1.5 x 2 – 6 µm que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Lo podemos encontrar aislados o en parejas, no forman esporas y pueden ser móviles gracias a la presencia de flagelos peritricos. Son aerobios y anaerobios facultativos por lo que disponen de metabolismo respiratorio y fermentativo. Para las prueba de oxidasa es negativo y forman ácidos y gas a partir de la mayor parte de los hidratos de carbono fermentables. Son mesófilos típicos ya que pueden crecer a temperaturas de entre 7°C y 50°C, alcanzando su crecimiento óptimo a 37°C, con valores de pH próximos a la neutralidad y un valor mínimo de actividad de agua de 0.95. **(Navarro et al, 2017)**

El desafío clínico de este patógeno incluye infecciones urinarias, bacteriemias relacionadas con catéteres, septicemias, shock séptico, meningitis, infecciones de heridas quirúrgicas, peritonitis, infecciones de piel y partes blandas, entre otras, con fallos terapéuticos frecuentes y disponibilidad limitada de terapias efectivas. **(Quiñones et al, 2020)**

## **2.2. Infecciones de heridas**

Las heridas son comunes y ocasionalmente pueden ser graves e incluso poner en peligro la vida de los pacientes. Es crucial limpiar las heridas, su desinfección y usar

antisépticos, tiras, esparadrapos y apósitos para acelerar la cicatrización y restaurar la superficie de la piel afectada. **(Bosch, 2001)**

Las infecciones pueden surgir de heridas quirúrgicas, traumáticas o fisiológicas. Estas últimas incluyen la superficie endometrial del recién nacido después de la separación de la placenta y el muñón umbilical. Las heridas traumáticas incluyen una variedad de lesiones, como cortaduras profundas, fracturas expuestas a necrosis por congelación y quemaduras térmicas. Los orígenes de infecciones incluyen:

- Microbiota del propio paciente
- Material de individuos infectados o portadores que pueden entrar en contacto con heridas a través de fómites, manos o a través del aire.
- Patógenos del ambiente que pueden contaminar las heridas a través de la tierra, ropa y otros materiales extraños.

La contaminación de heridas penetrantes con un instrumento punzocortante en el abdomen con flora de colon, la contaminación de una herida quirúrgica limpia en la sala de operaciones por la propagación de *S. aureus* de la microbiota perineal de un portador de la bacteria y la introducción de esporas de *Clostridium tetani* en tejidos a través de lesiones puntiformes son ejemplos de infecciones de este tipo.. **(Kenneth, 2015).**

#### 2.2.1. Prevención de infecciones

Para lograr una disminución y poder controlar este tipo de afecciones en los distintos centros de salud u hospitales se pueden implementar distintas medidas y/o programas que ayuden en primer lugar a conocer la magnitud del problema y sus características para después tener medidas concretas a dicho problema.

Un plan organizado para controlar y prevenir las infecciones en pacientes y empleados se conoce como programa de control de infecciones. Esto es tanto efectivo como económico. Los programas de control de infecciones deben identificar

y priorizar los riesgos de infecciones y crear métodos para reducirlos. El programa de control de infecciones se compone principalmente de: **(Acosta, 2011)**

- El sistema de vigilancia de infecciones en pacientes
- El control de infecciones en el personal de salud
- La normalización de procedimientos destinados a asistir al paciente y al personal de salud
- La educación al personal de salud y a los pacientes.

### **2.3. Cultivo de heridas**

El propósito de este procedimiento es aislar los organismos que causan infecciones en heridas, abscesos y tejidos blandos para que se puedan realizar las intervenciones necesarias. Estos agentes infecciosos se pueden cultivar en ambientes semisólidos. Este cultivo permite la realización de pruebas de susceptibilidad y confirmar el diagnóstico de infección.

Un aspecto crucial es la dificultad de obtener muestras de alta calidad para el estudio microbiológico. Se debe tomar una muestra adecuada y representativa de la infección para evitar la contaminación con la microbiota. **(Burillo et al, 2006)**

Para una correcta toma de muestra se deben tener en cuenta ciertas consideraciones generales:

- Es recomendable obtener la muestra antes de haber comenzado con un tratamiento con antibiótico empírico y solo tomar de aquellas lesiones que presenten infección, que se estén deteriorando o que no logren cicatrizar.
- Se debe realizar antes una correcta limpieza y desinfección de la zona de toma. En el caso de biopsias y de heridas cerradas es recomendable desinfectar con clorhexidina o etanol, seguido de una aplicación con povidona yodada, dejar secar y eliminar el yodo con etanol antes de tomar la muestra.
- Se debe tomar la muestra de tejido infectado y no de restos superficiales

- Las mejores muestras que se pueden obtener desde el punto de vista microbiológico son las obtenidas por aspiración ya que permite realizar estudios cuantitativos. **(Burillo et al, 2006)**

Una vez recolectada la muestra es importante que además de los requisitos normales del laboratorio se incluya el detalle del tipo de muestra (tejido profundo, tejido superficial, sitio de catéter, decúbito, absceso, celulitis, aspirado de pus, drenado, incisión quirúrgica, etc.) y el sitio de colección. **(Leber, 2016)**

Posteriormente se debe enviar la muestra para su identificación.

## **2.4. Resistencia Microbiana**

### **2.4.1. Resistencia**

Es un recurso de supervivencia que presenta un microorganismo contra uno o más antimicrobianos a través de mecanismos que disminuyen la capacidad microbicida o inhibitoria que poseen tales fármacos.

### **2.4.2. ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?**

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) ocurre cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos cambian con el tiempo y dejan de responder a los medicamentos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones y aumenta el riesgo de propagación de enfermedades, de aparición de formas graves de enfermedades y de muerte. La farmacoresistencia hace que los antibióticos y otros antimicrobianos sean ineficaces, lo que hace que las infecciones sean cada vez más difíciles o imposibles de tratar. **(OMS, 2021).**

Aunque no hay un solo antibiótico que pueda matar todos los microorganismos, prácticamente todos los microorganismos tienen resistencia a los antimicrobianos. Los microorganismos que producen antibióticos desarrollan mecanismos de resistencia que neutralizan o destruyen sus propios antibióticos para poder sobrevivir. Se cree que aquí se originan los genes que indican la capacidad de resistir los antibióticos. La transferencia horizontal de genes puede extender rápidamente la resistencia a los antimicrobianos. **(Madigan et al, 2015)**



Se ha descrito que los microorganismos tienen que sufrir cambios para que estos modifiquen su estructura y puedan “resistir” dichas modificaciones que la naturaleza o los medicamentos le presentan, existen dos tipos de resistencia natural y resistencia adquirida.

La resistencia natural es un carácter constante de cepas de una misma especie bacterias y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. a las bencilpenicilinas y al trimetoprin sulfametoxazol; bacilos gramnegativos aeróbicos a clindamicina. **(Sussmann et al, 2002).**

La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones). **(Sussmann et al, 2002).**

## **2.5. Antibióticos**

La era de los antibióticos comenzó con la penicilina. Antes de su descubrimiento, no existía un tratamiento efectivo para infecciones como la neumonía, la gonorrea o la fiebre reumática. Los hospitales estaban llenos de personas con infecciones en la sangre causadas por un corte o un rasguño, y los médicos solo podían esperar y tener esperanza. **(American Chemical Society, 2023).**

Desde el descubrimiento de la penicilina, se han venido produciendo numerosos antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Esto ha dado como resultado una importante disminución de este tipo de enfermedades y, en consecuencia, del número de muertes, sin embargo, esta nueva generación de fármacos trajo como resultado un uso generalizado e indiscriminado que promovió el desarrollo de la resistencia bacteriana. **(Muñoz et al, 2004)**

Se pensaba que al descubrir y diseñar nuevos antibióticos podrían resolver el gran problema que se presentaba, sin embargo, desafortunadamente aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar. Es entonces que aparecen

bacterias que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico conocidas como multirresistentes. **(Academia de Farmacia, 2017)**.

#### 2.5.1. ¿Qué son los antibióticos?

Los antibióticos son sustancias químicas que inhiben el crecimiento de bacterias (bacteriostáticos) o matan bacterias (bactericidas). Estas sustancias son producidas por una variedad de organismos tales como bacterias y hongos. **(Muñoz et al, 2004)**. No incluimos entre los antibióticos aquellas enzimas, como la lisozima, y otras proteínas complejas, moléculas como las colicinas, que también tienen propiedades antibacterianas. Si la definición se cumpliera rigurosamente, las únicas sustancias que se considerarían antibióticos serían los productos naturales de microorganismos. **(Lancini et al, 1995)**

Con la expresión "inhibición del crecimiento de otros microorganismos" por un antibiótico, nos referimos a que sea temporal o permanente inhibición de la capacidad del microorganismo para reproducirse. Cuando la inhibición es permanente, la actividad antibiótica es denominada bactericida. Si la inhibición se pierde cuando se elimina un antibiótico de su medio, el antibiótico se dice que tiene una acción bacteriostática o estática. **(Lancini et al, 1995)**.

Es importante considerar a las moléculas de antibióticos como ligando cuyos receptores son las proteínas microbianas; estas últimas, que serían el sitio en que actuarían los antibióticos, son componentes esenciales de reacciones bioquímicas en los microorganismos, y es precisamente la interferencia de tales rutas fisiológicas la que los destruye. **(Goodman, 2015)**

Los antibióticos se agrupan en clases según su estructura química. Sin embargo, los antibióticos pertenecientes a cada clase concreta a menudo afectan el cuerpo de manera diferente y pueden ser efectivos contra diferentes bacterias.

Las clases de antibióticos comprenden las siguientes:

- ✓ Aminoglucósidos
- ✓ Carbapenémicos

- ✓ Cefalosporinas
- ✓ Quinolonas
- ✓ Glicopéptidos y lipoglicopéptidos (como la vancomicina)
- ✓ Macrólidos (como la eritromicina y la azitromicina)
- ✓ Monobactámicos (aztreonam)
- ✓ Oxazolidinonas (como linezolid y tedizolid)
- ✓ Penicilinas
- ✓ Polipéptidos
- ✓ Rifamicinas
- ✓ Sulfamidas
- ✓ Estreptograminas (como quinupristina y dalfopristina)
- ✓ Tetraciclinas

#### 2.5.2. Elección de un antibiótico

En el proceso de elegir un antibiótico para tratar una infección, el médico debe determinar cuál es la bacteria responsable del proceso. Cada antibiótico es eficaz solo contra determinados tipos de bacterias. Por ejemplo, solo ciertos tipos de bacterias pueden causar algunas infecciones. En ocasiones se espera que un antibiótico específico sea efectivo contra todas las bacterias que tienen más probabilidades de causar la infección, lo que significa que no es necesario realizar otras pruebas. **(Werth, 2022)**

Deben realizarse pruebas de laboratorio para identificar bacterias en muestras de sangre, orina o tejido de la persona afectada por la infección porque hay muchos tipos de bacterias que tienen reacciones impredecibles a los antibióticos. Las bacterias se someten a pruebas para determinar su sensibilidad a diferentes antibióticos. **(Werth, 2022)**

### 3. MARCO DE REFERENCIA

En un estudio publicado en marzo de 2019, 47 hospitales de 20 estados de México participaron en el análisis de 22 943 aislamientos recolectados de enero a junio de

2018, se descubrió un alto porcentaje de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenemasas: más de 50% de *Acinetobacter baumannii*, 40% de *Pseudomonas aeruginosa* y 12% de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. La MDR fue muy elevada en *Acinetobacter baumannii* (53%) y *Klebsiella pneumoniae* (22%). En el grupo de las bacterias gram positivas, 21% fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y 21% fueron enterococos resistentes a vancomicina; la mayoría de estos agentes son aislamientos resistentes a múltiples fármacos, lo que contribuye a mayores desafíos en la práctica clínica para el personal del área de la salud, por lo que comprender tanto sus características principales como los mecanismos de resistencia de estas bacterias es crucial para el desarrollo tanto de nuevos agentes antimicrobianos como de herramientas alternativas para combatir estos desafíos de salud pública. **(Guevara, 2021).**

Blancas en 2019 realizó un estudio acerca de la prevalencia de bacterias del grupo ESKAPE en aislamientos microbiológicos de pacientes hospitalizados donde se analizaron 833 aislamientos, todos ellos pertenecientes a pacientes adultos hospitalizados. Con 505 aislamientos en pacientes masculinos y 328 aislamientos en pacientes femeninos. Se identificó una elevada frecuencia de aislamientos microbiológicos en las áreas quirúrgicas. Una vez analizado la totalidad de los aislamientos se estimó la prevalencia de bacterias del grupo ESKAPE, resultando en lo siguiente: en los 100 aislamientos de *Enterococcus faecium*, se identificaron 55 aislamientos de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, lo que resulta en una prevalencia de 55%. En el caso de *Staphylococcus aureus*, dentro de los 317 aislamientos en total se identificaron 153 aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina lo que resulta en una prevalencia de 48.26%. De los 291 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* se identificaron 239 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* con betalactamasa de espectro extendido o con carbapenemasa, correspondiendo a una prevalencia de 82.13%. Al analizar los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* se identificaron 229 aislamientos, todos ellos correspondieron a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

(100%). Por último, de los 296 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* se identificaron 157 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, correspondiendo a una prevalencia de 53.04% **(Blancas, 2019)**.

Jiménez en 2020 realizó un trabajo sobre la caracterización de la resistencia bacteriana de *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* *P. aeruginosa*, *E. coli* y *E. cloacae* en pacientes menores de 15 años internados en la unidad de cuidados intensivos, Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” donde recolectó 586 informes y su proporción aislamiento bacteriano fue 17% y la frecuencia de presentación del grupo ESKAPE fue 80%. Dentro de esta proporción *S. aureus* representó el 32,9%, gramnegativo el resto: *E. coli* 25,3%, *E. cloacae* 17,7%, *K. pneumoniae* 11,4%, *P. aeruginosa* 8,9% y *A. baumannii* 4%. No se aisló *E. faecium*. El mayor aislamiento fue de *S. aureus* y *E. coli* en sangre con 37.5% y 31.3% respectivamente. El resto de los gramnegativos distribuidos en menor proporción en otras muestras **(Jiménez, 2020)**.

En 2017, Galván y colaboradores investigaron que las infecciones asociadas con la atención de la salud (IAAS) son un problema de salud pública a escala mundial, con mayor acentuación en países emergentes como México. Su objetivo fue identificar las IAAS y su resistencia antimicrobiana en un hospital del ISSSTE. Las cepas que más se aislaron fueron: *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis* **(Galván et al, 2017)**.

En el año 2013, Arias y sus colegas investigaron cómo prevenir y controlar las infecciones nosocomiales, analizando todos los resultados positivos de los cultivos de infecciones nosocomiales reportados en el estado de México por el sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social. De los 48,377 cultivos de infecciones nosocomiales reportados, 13,207 (27.3 %) pertenecían a las 25 unidades médicas de alta especialidad y 35,170 (72.6 %) a las 197 unidades médicas de segundo nivel. El microorganismo más comúnmente

aislado fue *Escherichia coli* con un 16,9 %, seguida de *Staphylococcus* con un 14 % y *Pseudomonas aeruginosa* con un 19,9 %. **(Arias, 2016)**

Corona en 2014 describió el patrón de susceptibilidad de bacterias multidrogorresistentes del grupo ESKAPE aisladas en biopsias de tejido de pacientes quemados de un Centro de Referencias Nacional dando como resultado lo siguiente: *Pseudomonas aeruginosa* se encontró en 42% de los cultivos, 60 – 70% resistentes a carbapenémicos, cefalosporinas y quinolinas. *Acinetobacter baumannii* se encontró en 26%, 100% resistentes a monobactámicos, cefalosporinas y quinolinas. *Enterobacter sp.* 80 – 100% susceptibles a carbapenémicos y 60-80% a aminoglucósidos. *Staphylococcus aureus* se encontró en 26% de los cultivos, 100% resistentes a meticilina. **(Corona, 2014)**

#### **4. GENERALIDADES**

##### **4.1. Planteamiento del Problema**

“La resistencia microbiana fue relacionada como una de las diez amenazas a la salud global en 2019. Aproximadamente 700 mil personas mueren al año de infecciones causadas por patógenos resistentes, y se cree que hasta 2050 ese número llegue a 10 millones de muertes, generando un gasto aproximado de US\$ 100 billones”. **(United Nations Meeting on Antimicrobial Resistance, 2016).**

Las IAAS siguen siendo un peligro para los pacientes. Por simplemente estar hospitalizado, se estima que uno de cada 20 pacientes ingresados en un hospital contraerá una infección. En algunos países, los patógenos resistentes a múltiples medicamentos causan más fallecimientos al año que el VIH/SIDA, la gripe y los accidentes de tráfico en conjunto. Los costos de salud aumentan significativamente debido a la prescripción de medicamentos más caros y la estancia hospitalaria prolongada debido a los patógenos hospitalarios. Los hospitales invierten grandes sumas en infraestructura y equipamiento para limitar la diseminación de la infección, pero de manera alarmante, no existe tratamiento antibiótico eficaz para algunos de estos patógenos. Además, estas infecciones hospitalarias afectan a los pacientes

más frágiles, que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos, oncología, neonatología, donde suelen ocasionar una alta mortalidad. **(Acosta, 2011)**

La evolución de estas bacterias es rápida y cada vez más severa. Esto es especialmente alarmante en el caso de las llamadas bacterias ESKAPEE, un grupo de seis bacterias con unas características de resistencia y patogenia particulares. **(Lorenzo, 2020)**

Los patógenos que se describen habitualmente son agrupados con el acrónimo de ESKAPE, que incluye *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*. Recientemente se ha incluido una doble E, ya que *Escherichia coli* es la bacteria más frecuentemente aislada en diversos hospitales, de esta manera, el acrónimo queda como ESKAPEE. **(Velázquez et al, 2018)**

El creciente aumento de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos empleados hasta el momento para tratar las infecciones convencionales ha generado una crisis sanitaria global que va en aumento. **(Lorenzo, 2020)**. El uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, especialmente en áreas de cuidados intensivos, el uso en pacientes graves e inmunocomprometidos por largos períodos, la dosis y la duración inadecuada de la terapia antimicrobiana y el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes circulantes en diferentes áreas son los factores más importantes relacionados con la aparición de resistencia bacteriana.. **(Rivera et al, 2008)**

Con lo anterior, surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Con que frecuencia se aíslan bacterias del grupo ESKAPEE en un hospital de la ciudad de Puebla?
2. De las cepas aisladas, ¿Cuáles son las que presentan mayor resistencia antimicrobiana?
3. ¿Existe un aislamiento significativo de las cepas de *E. coli* en los cultivos de herida?

#### **4.2. Justificación**

Las infecciones intrahospitalarias, causadas por bacterias resistentes, pueden matar o causar secuelas graves en los pacientes. Para tratar y prevenir su propagación, es esencial seguir una serie de procedimientos y cuidados. La resistencia es un fenómeno natural en el que las bacterias pueden evitar, expulsar, destruir o resistir niveles de antibiótico que inhiben o destruyen otras bacterias de la misma especie. Se ha registrado un aumento en las infecciones causadas por bacterias multidrogorresistentes (MDR) en los últimos años, lo que se ha convertido en un problema de salud pública global.. **(Rivera et al, 2008)**

Los microorganismos multirresistentes son considerados un grave problema de salud pública ya que, frecuentemente, crean mecanismos para minimizar o interrumpir la acción antimicrobiana, ocasionando así un reto para los profesionales de salud en el momento de la elección del tratamiento apropiado. Las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes se asocian a fracaso de los regímenes terapéuticos con mayores índices de mortalidad, estadía y mayores costos. **(Gómez et al, 2003).**

Por lo anteriormente mencionado este trabajo tiene como finalidad presentar un análisis sobre la presencia del grupo ESKAPEE en el hospital estudiado, así como su frecuencia de aislamiento y por último verificar si *E. coli* se aísla constantemente para poder ser incluido en este grupo, todo esto específicamente en cultivos de heridas tomadas de pacientes en un hospital de la ciudad de Puebla.

También se contribuye a describir la tendencia de cepas bacterianas del grupo ESKAPEE y la resistencia bacteria que estas tienen en el hospital de la ciudad de Puebla para que se fortalezcan los sistemas de vigilancia de este grupo de bacterias y mejorar las áreas de epidemiología hospitalaria y así evitar resultados fatales en pacientes inmunocomprometidos.



### **4.3. Objetivos**

#### 4.3.1. Objetivo general

Analizar la presencia del grupo ESKAPEE en heridas de pacientes de un hospital en la ciudad de Puebla

#### 4.3.2. Objetivos específicos

1. Demostrar la frecuencia en que se aíslan las bacterias del grupo ESKAPEE en muestras de cultivo de heridas en el hospital de la ciudad de Puebla.
2. Determinar cuáles son las cepas que presentan una mayor resistencia antimicrobiana.
3. Identificar si existe un aislamiento significativo de las cepas de *E. coli* en los cultivos de herida

#### **4.4. Hipótesis**

Las bacterias que más predominan en infecciones de heridas de pacientes del hospital poblano son las del grupo ESKAPEE.

## **5. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **5.1. Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal

### **5.2. Población**

Todas las muestras de pacientes con infecciones o sospecha de infecciones intrahospitalarias de cultivos de heridas tomadas en un hospital de la ciudad de Puebla en el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2022.

### **5.3. Criterios de inclusión**

- ✓ Muestras de pacientes con sospecha o presencia de infecciones en heridas de un hospital poblano en el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2022.

### **5.4. Criterios de exclusión**

- ✓ Muestras de pacientes ambulatorios que llegaron al hospital por curaciones.
- ✓ Muestras de pacientes con terapia antimicrobiana previa a la toma de muestra.
- ✓ Muestras mal etiquetadas

### **5.5. Consideraciones éticas**

De acuerdo con el tipo de estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo y teniendo en cuenta que no se realiza alguna intervención o algún contacto con el paciente no se requiere un uso de carta de consentimiento informado. Además, que se protegen los datos de los pacientes al no revelar información personal para conservar su confidencialidad.

## 5.6. Materiales y métodos

### 5.6.1. Toma de muestra de herida

Material:

Suero fisiológico, guantes estériles, hisopo, medio de transporte Stuart

Procedimiento:

1. Limpiar de forma meticulosa la lesión con suero fisiológico
2. Abrir el hisopo
3. Sujetar el hisopo por la zona del precinto sin tocar en ningún momento el soporte que se introducirá al tubo de transporte
4. Introducir el extremo estéril del hisopo en la lesión, en la parte central, y girar el hisopo con movimientos circulares de izquierda a derecha y de derecha a izquierda buscando siempre la zona más profunda y evitando tocar los bordes de esta.
5. Colocar inmediatamente el hisopo en el medio de transporte
6. Es importante realizar la toma de muestras mediante dos hisopos de la misma herida y con la misma metodología ya que el laboratorio utilizará una para inocular los medios de cultivo y la otra para realizar la extensión para tinción de Gram.

Nota: Antes de comenzar a tomar muestras, es necesario limpiar adecuadamente el área que vamos a cultivar. En el caso de que la lesión se encuentre en la piel, limpiaremos el área con suero fisiológico y tomaremos una muestra una vez que se haya seco. Si la muestra se toma de una herida abierta, limpiaremos el contorno de la úlcera con suero fisiológico, pero antes de tomar la muestra, desbridaremos mecánico todo el lecho para eliminar cualquier tejido necrosado que pueda afectar el resultado del cultivo. **(Padrós, 2010)**

### 5.6.2. Cultivo de herida

Una vez obtenida la muestra ésta será transportada al laboratorio para su siembra e identificación de la bacteria según sus características siguiendo la siguiente metodología.

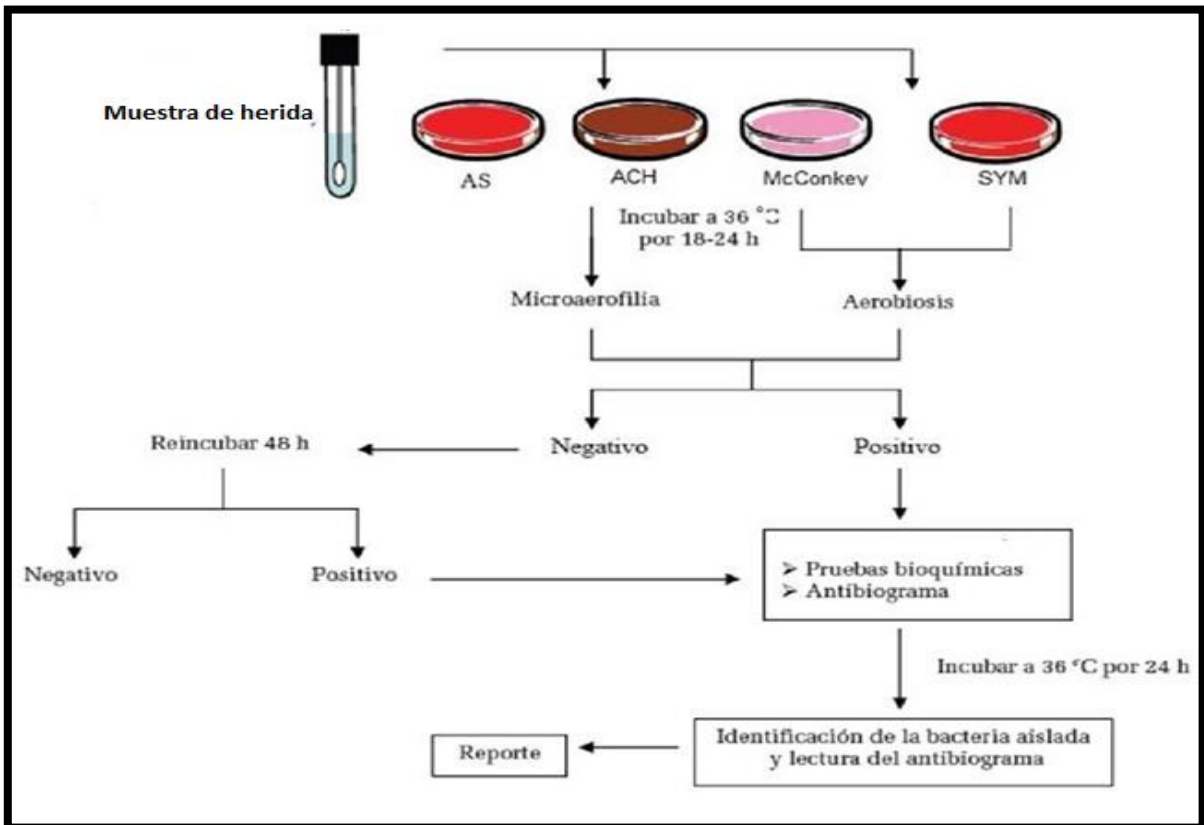


Diagrama 1. Metodología para cultivos de heridas Fuente: Manual Práctico de Bacteriología, pág. 28. Primera edición 2008

### 5.6.3. Metodología para la identificación de *Enterococcus faecium*

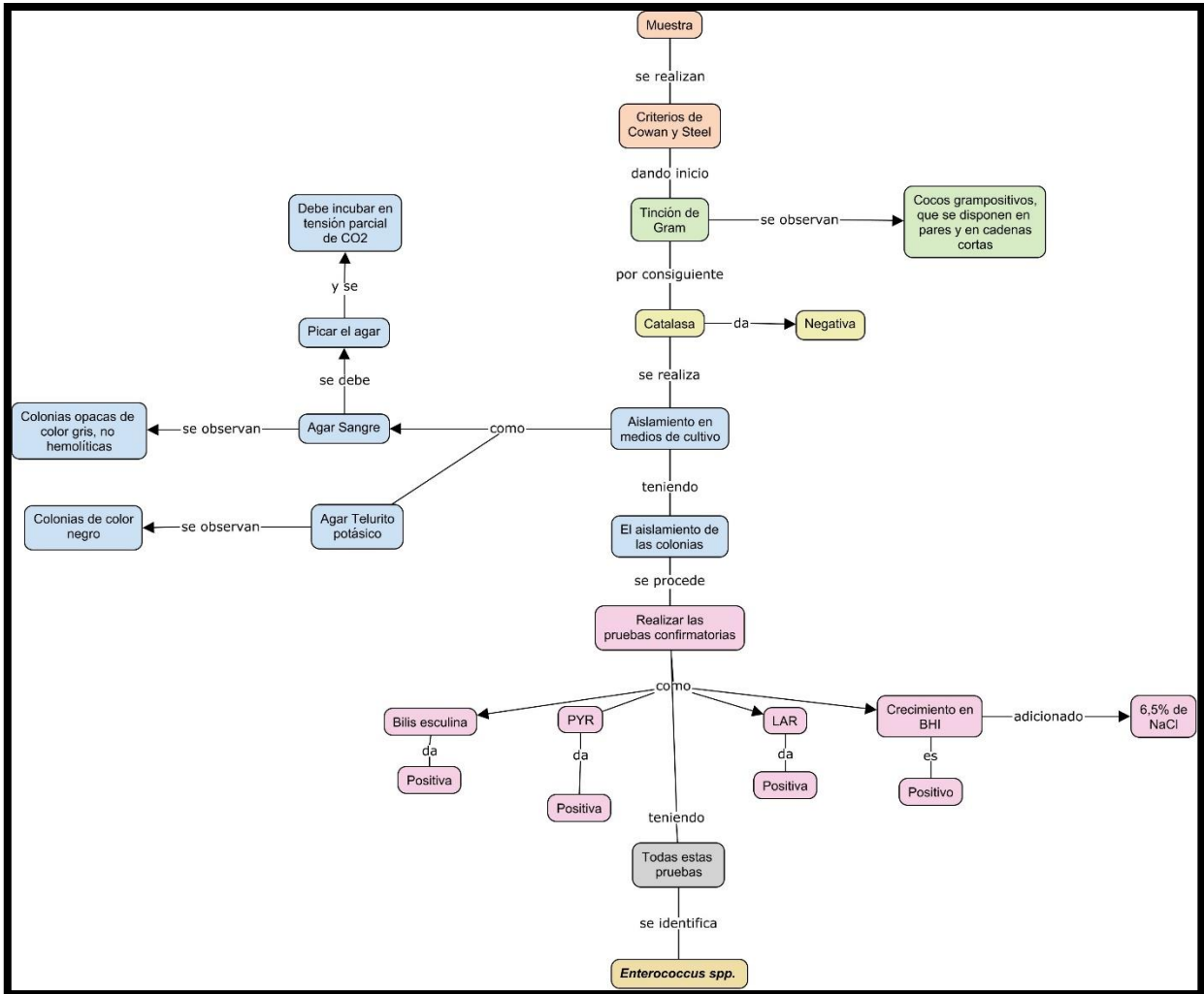


Diagrama 2. Identificación de *Enterococcus* spp. Propia autoría

### 5.6.4. Metodología para la identificación de *Staphylococcus aureus*

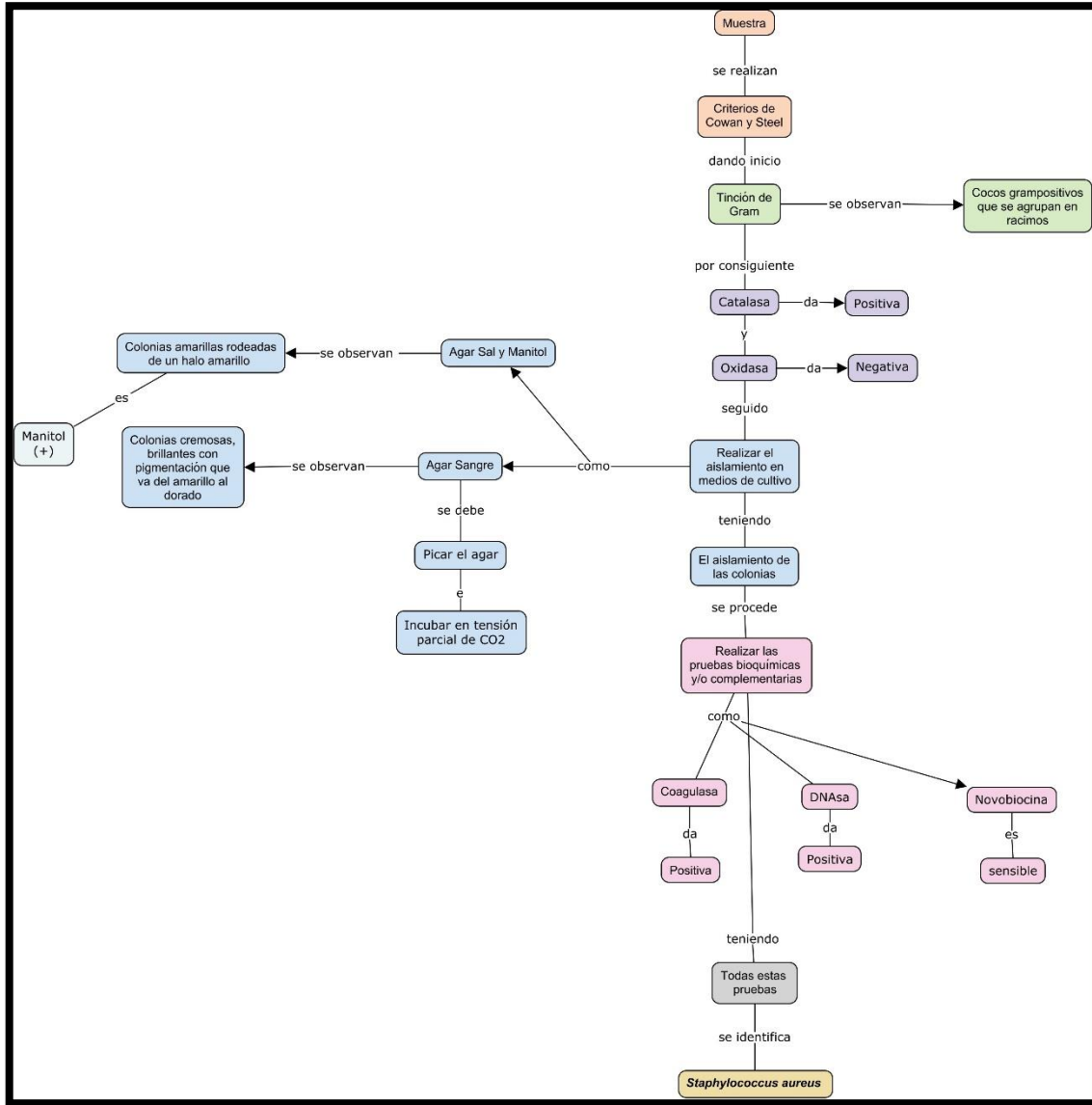


Diagrama 3. identificación de *Staphylococcus aureus*. Propia autoría

### 5.6.5. Metodología para la identificación de *Klebsiella pneumoniae*

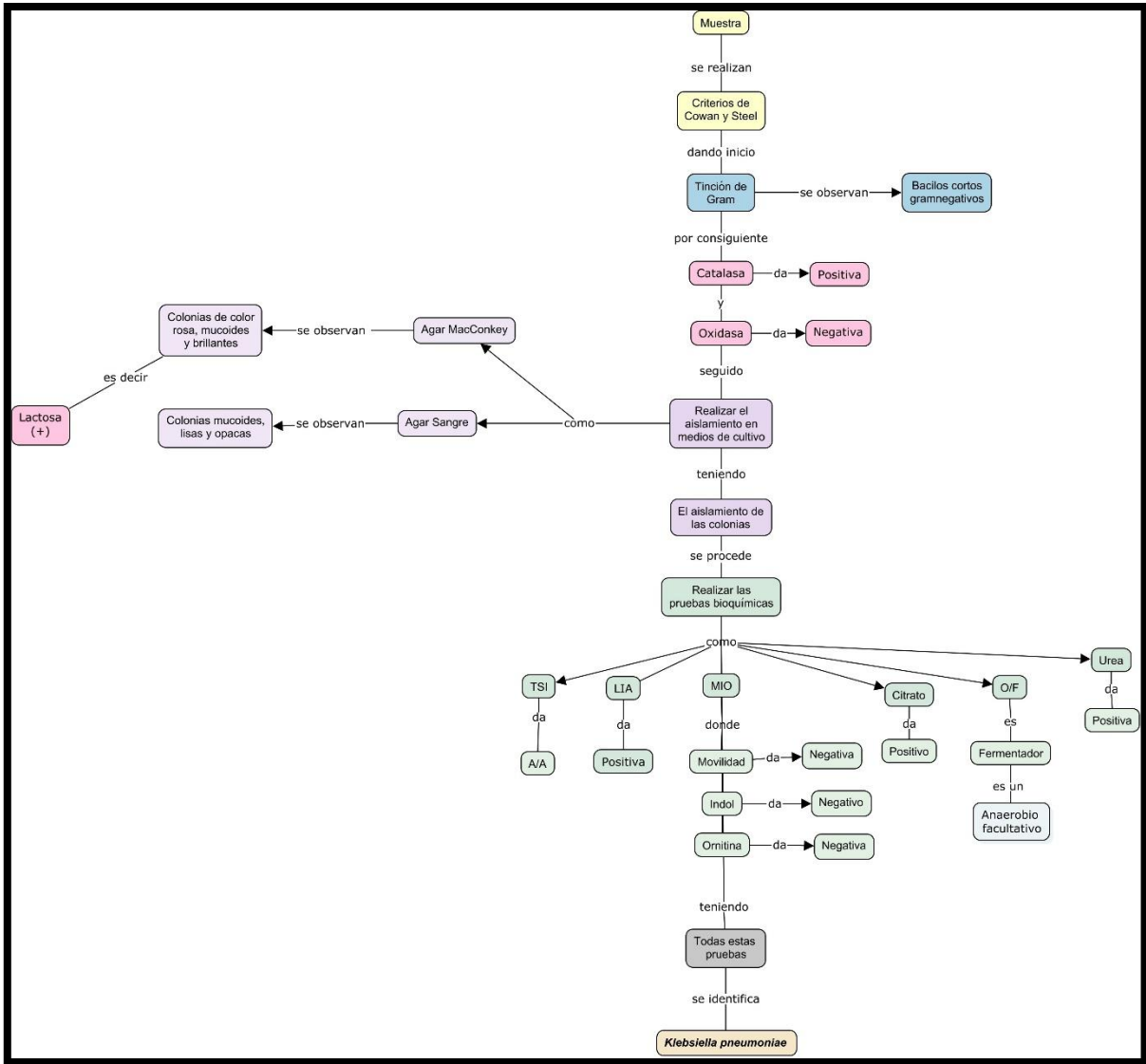


Diagrama 4. Identificación de *Klebsiella pneumoniae*. Propia autoria



### 5.6.6. Metodología para la identificación de *Acinetobacter baumannii*

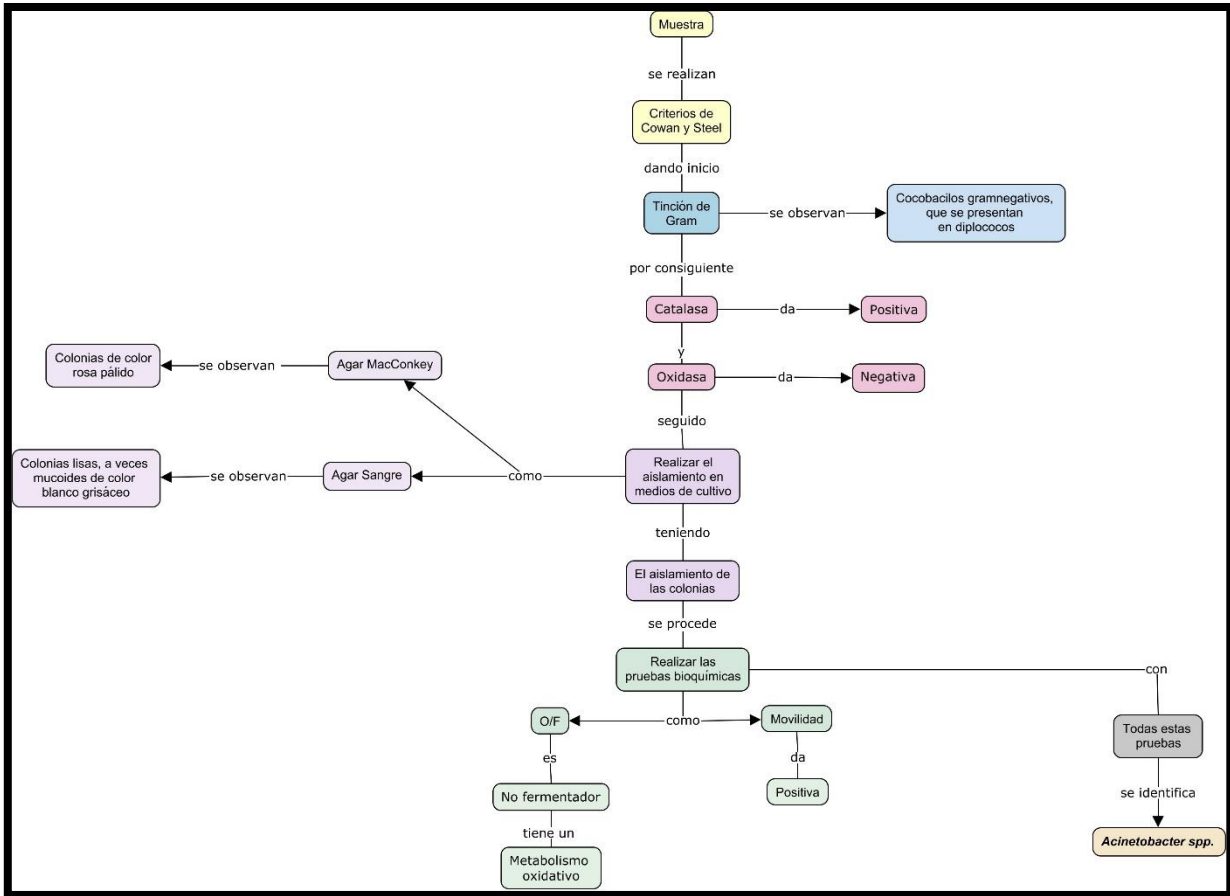


Diagrama 5. identificación de *Acinetobacter baumannii*. Propia autoria

### 5.6.7. Metodología para la identificación de *Pseudomonas aeruginosa*

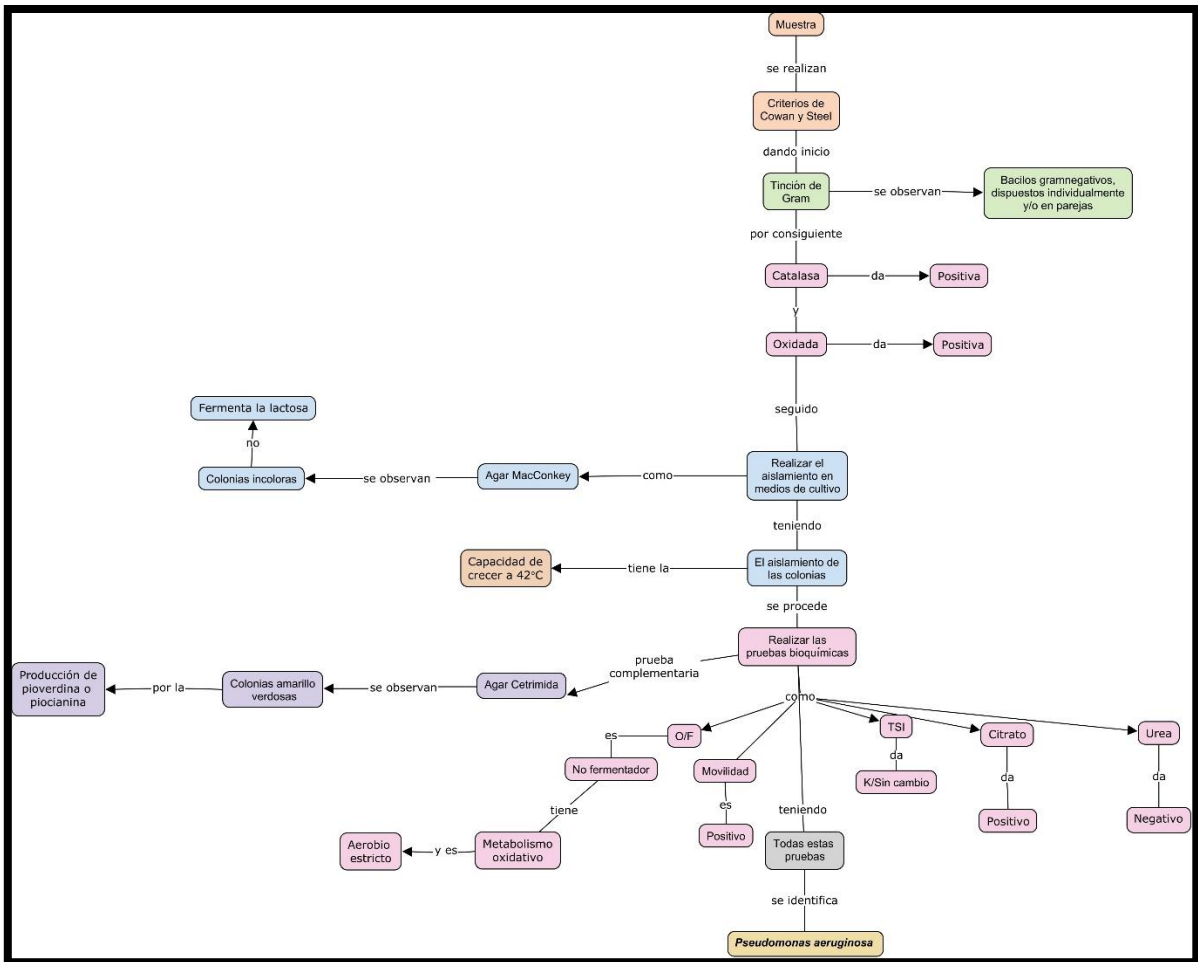


Diagrama 6. Identificación de *Pseudomonas aeruginosa*. Propia autoría

### 5.6.8. Metodología para la identificación de *Enterobacter spp.*

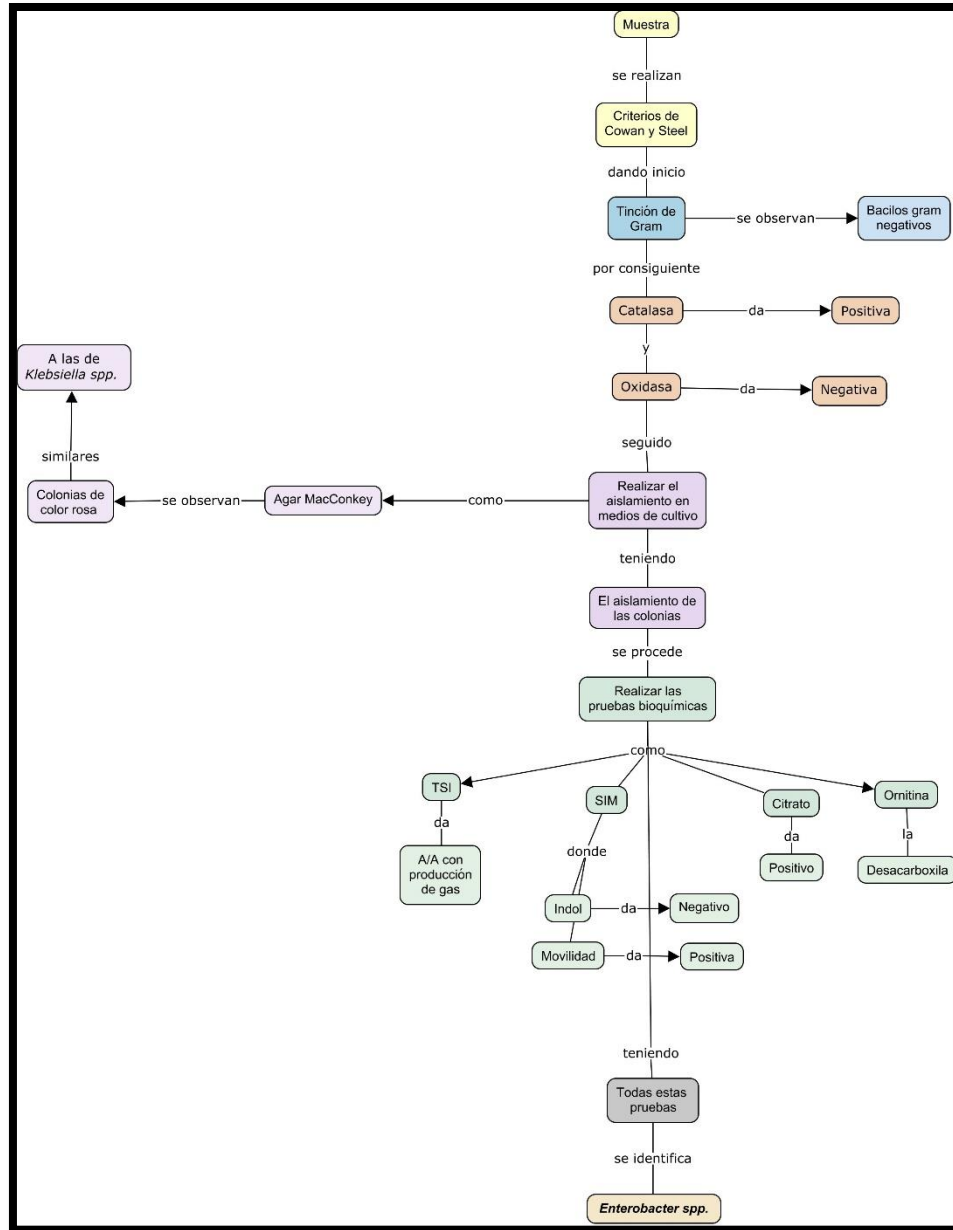


Diagrama 7. Identificación de *Enterobacter spp.* Propia autoría

### 5.6.9. Metodología para la identificación de *Escherichia coli*

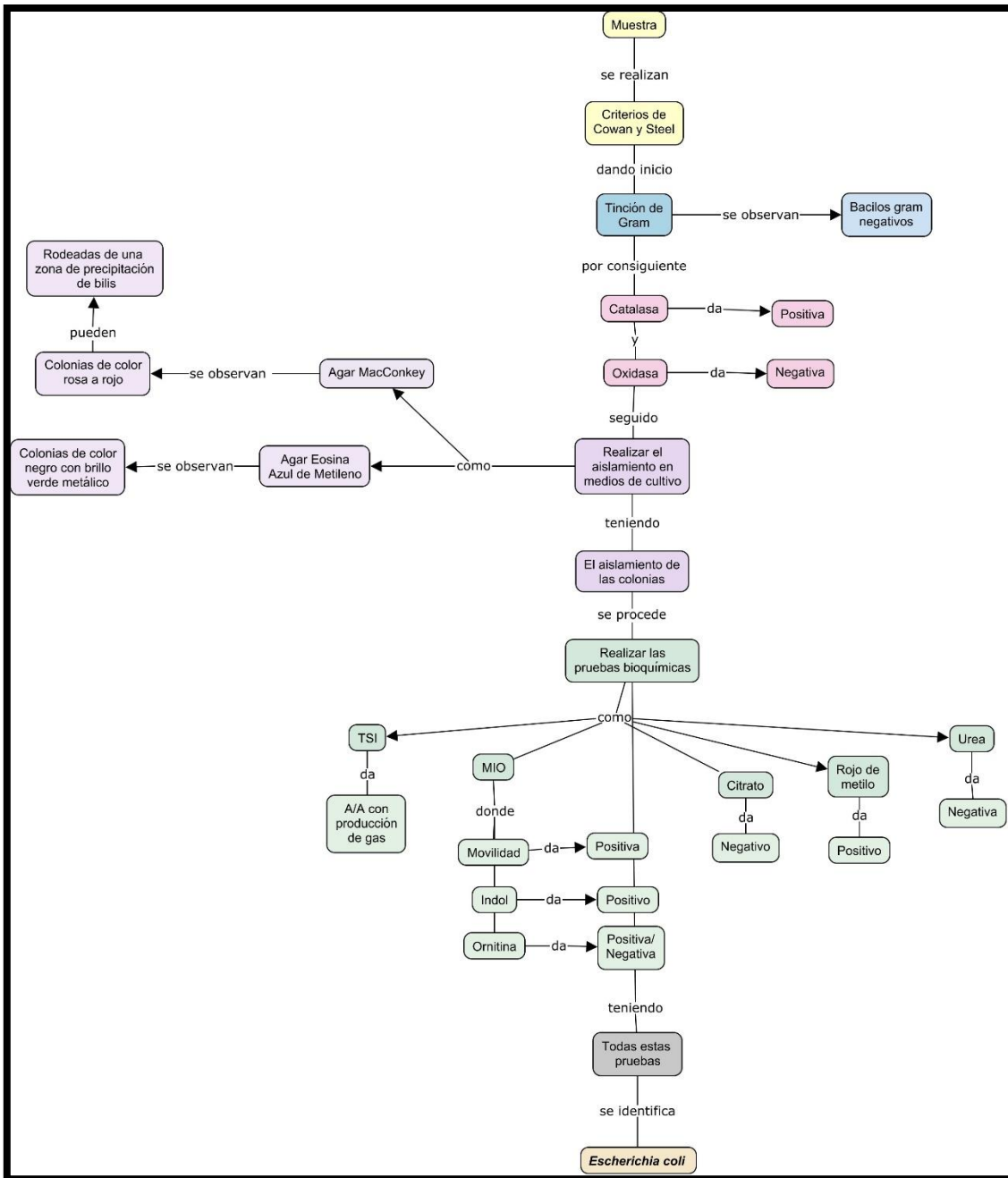


Diagrama 8. Identificación de *Escherichia coli*. Propia autoría.

## 6. RESULTADOS

Se realizó el análisis de un total de 772 muestras provenientes de cultivos de heridas de pacientes internados en un hospital de 2° nivel de la ciudad de Puebla en el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2022. De los 772 pacientes, el 65.28% (504) fueron hombres y el 34.72% (268) mujeres, la población que predominó fue la de los hombres. Por otro lado, en el rango de edad de los pacientes al momento de tomar la muestra predominaron adultos (26 a 60 años) con un 55.31% del total, seguido por pacientes de la tercera edad (+61) con un 31.87%, adolescentes (13 a 20 años) con 5.96%, jóvenes (21 a 25 años) con 4.66%, infantes (0-6 años) con 1.30% y por último niños (7 a 17 años) con un porcentaje de 0.91% (Gráficos 1 y 2).

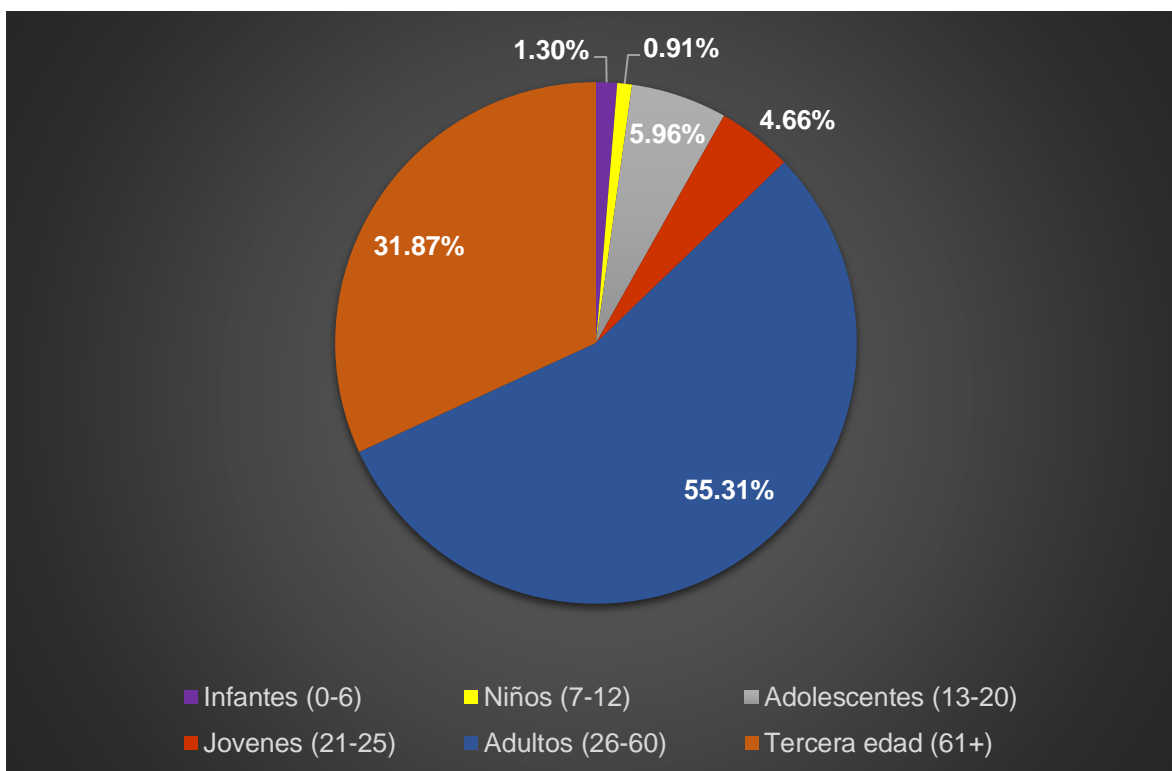


Gráfico 1. Porcentaje de edades de la población estudiada. Propia autoría.

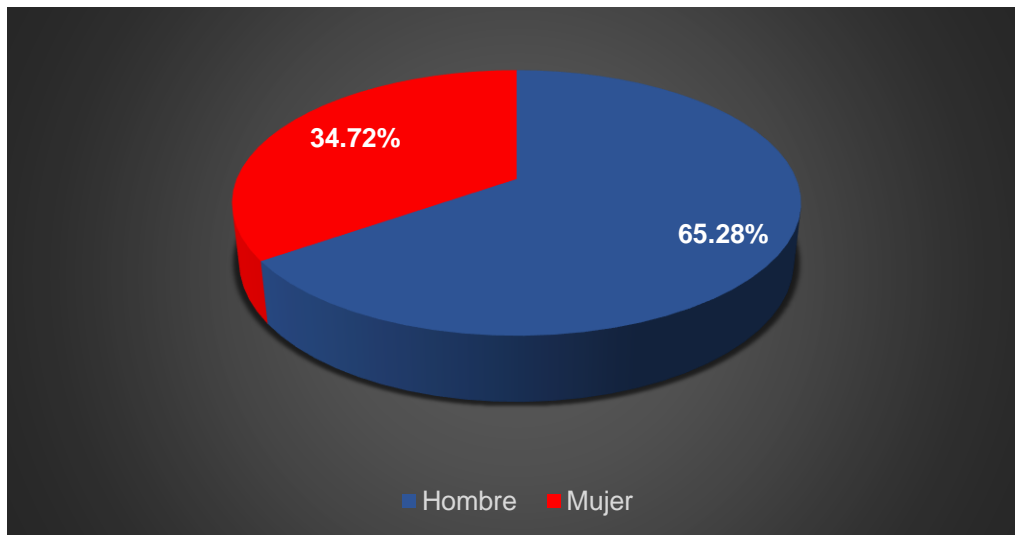


Gráfico 2. Porcentaje del sexo de la población estudiada. Propia autoría.

Del total de aislamientos, el 57.77% (446) correspondieron al grupo ESKAPEE y el 42.23% (326) a otras especies distintas al grupo de estudio (Gráfico 3).

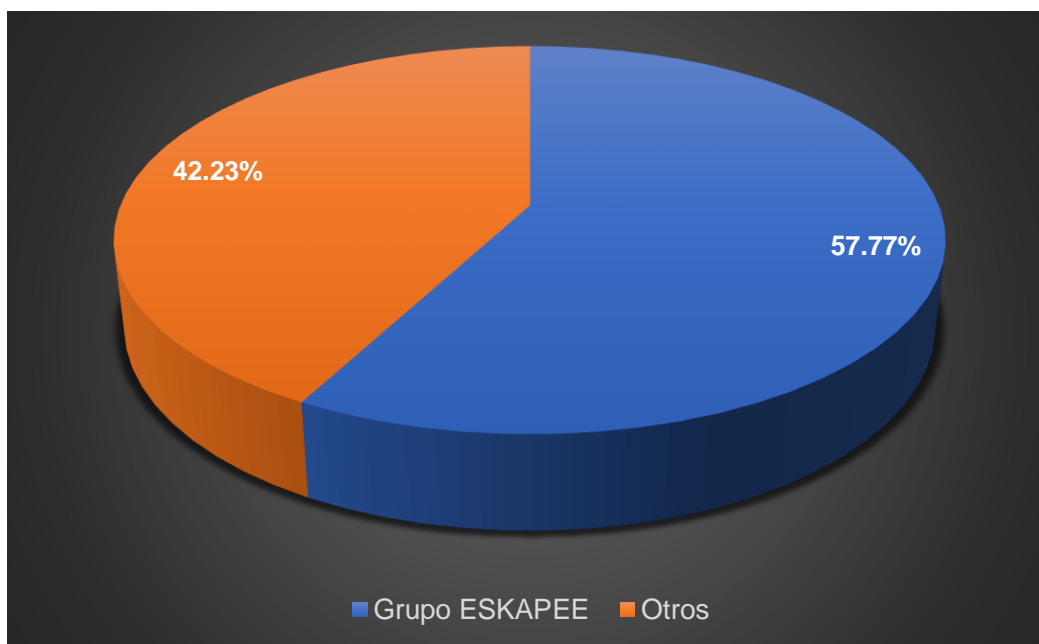


Gráfico 3. Total de aislamientos del grupo ESKAPEE y otras especies. Propia autoría.

De los 446 aislamientos pertenecientes al grupo ESKAPEE el 5.61% (25) fue de *Enterococcus faecium*, el 32.74% (146 aislamientos) *Staphylococcus aureus*, el 4.26% (19 aislamientos) *Klebsiella pneumoniae*, el 7.85% (35 aislamientos)

*Acinetobacter baumannii*, el 12.56% (56 aislamientos) *Pseudomonas aeruginosa*, el 6.95% (31 aislamientos) *Enterobacter spp.* y por último el 30.04% (134 aislamientos) de *Escherichia coli* (Gráfico 4).

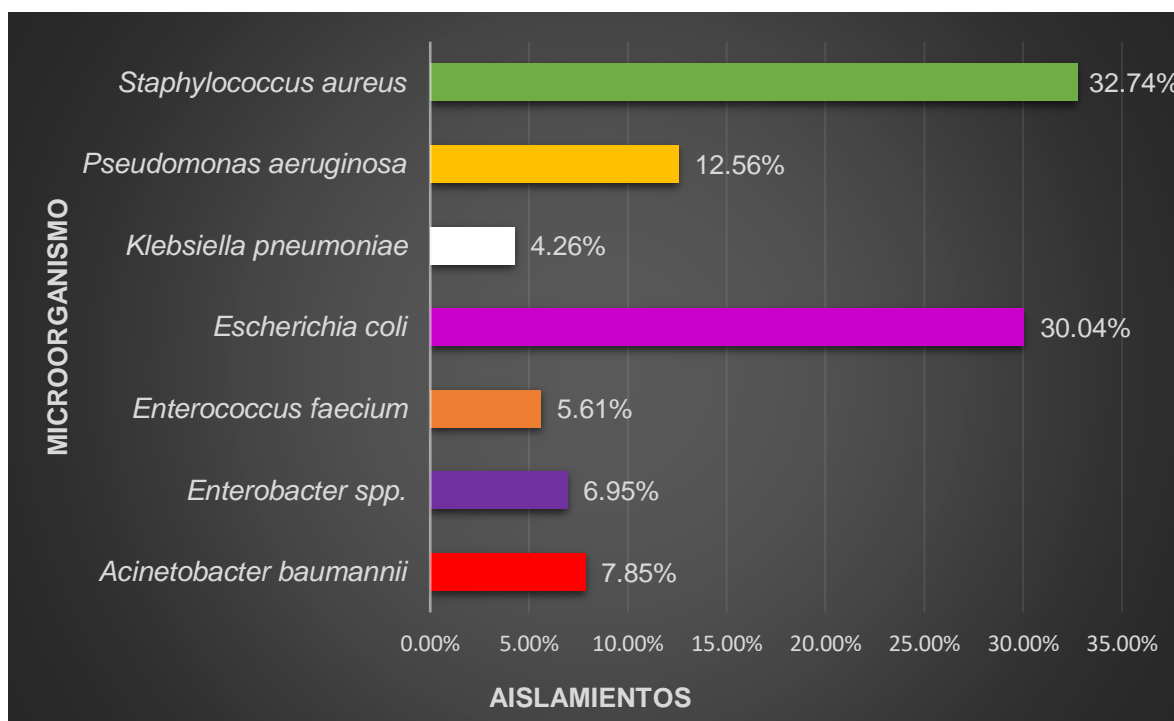


Gráfico 4. Frecuencia de aislamientos del grupo ESKAPEE. Propia autoría.

La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* presentaron resistencia a eritromicina (94.44%) y a estreptomina (94.44%) y el 100% de las cepas fueron sensibles a tigeciclina (gráfico 5). Las cepas de *Staphylococcus* presentaron un 55.32% de resistencia a clindamicina y el 100% de sensibilidad para linezolid (gráfico 6), para *Klebsiella pneumoniae* el antibiótico al que más fueron resistente fue Ceftriaxona (94.74%) y el más sensible fue meropenem (100%) (gráfico 7). Para *Acinetobacter baumannii* al que más fueron resistente fue cefepima (94.29%) y ceftriaxona (97.06%) y el más sensible fue tigeciclina (100%) (gráfico 8). El antibiótico que mayor tuvo resistencia para *Pseudomonas aeruginosa* fue ceftriaxona (100%) y mayor sensibilidad fue Amicacina (72.22%) (gráfico 9). Para *Enterobacter spp.* el antibiótico más resistente fue cefuroxima (100%) y el más sensible fue amicacina (92.86%) (gráfico 10). Por último, para *E. coli* el antibiograma

señaló que el antibiótico al que presentó mayor resistencia fue ceftriaxona (80.60%) y el que mayor sensibilidad tuvo fue meropenem (94.03%) (gráfico11).

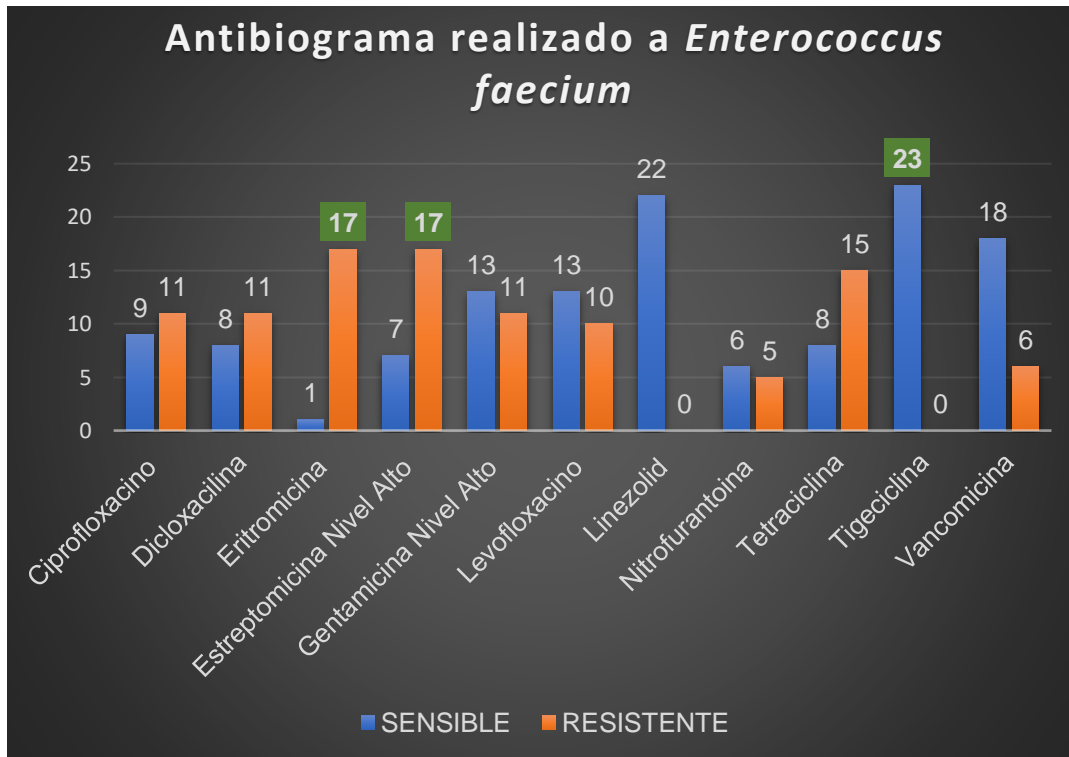


Gráfico 5. Antibiograma realizado a *Enterococcus faecium*. Propia autoría.



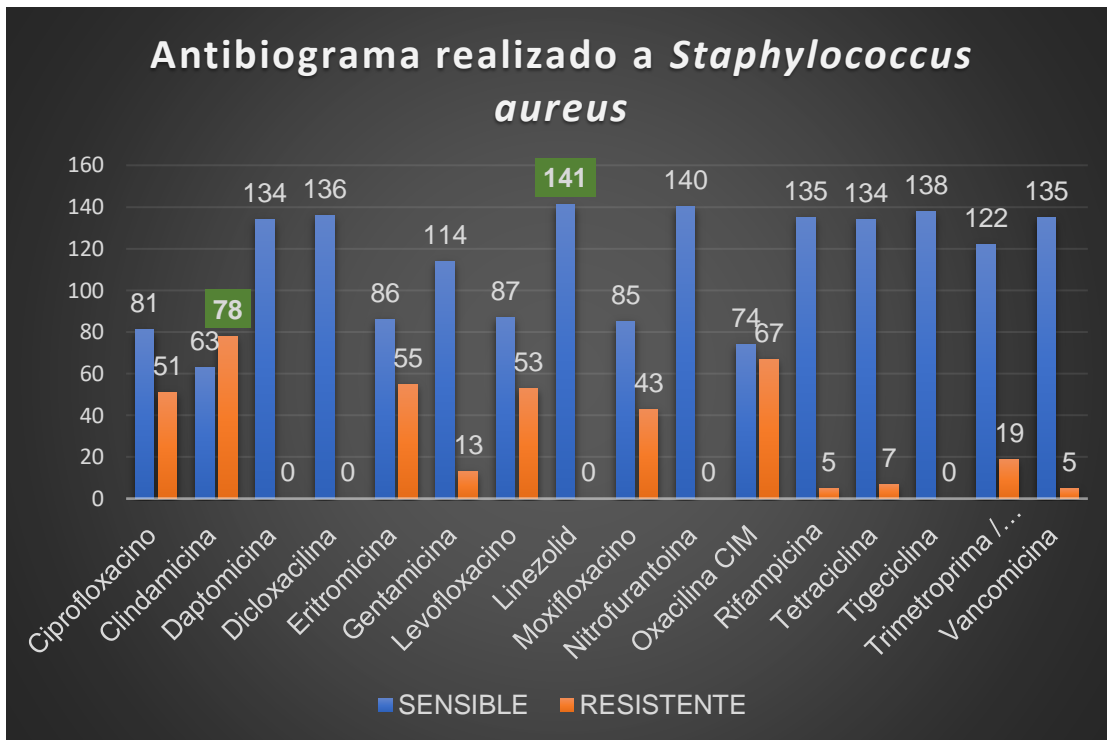


Gráfico 6. Antibiograma realizado a *Staphylococcus aureus*. Propia autoría

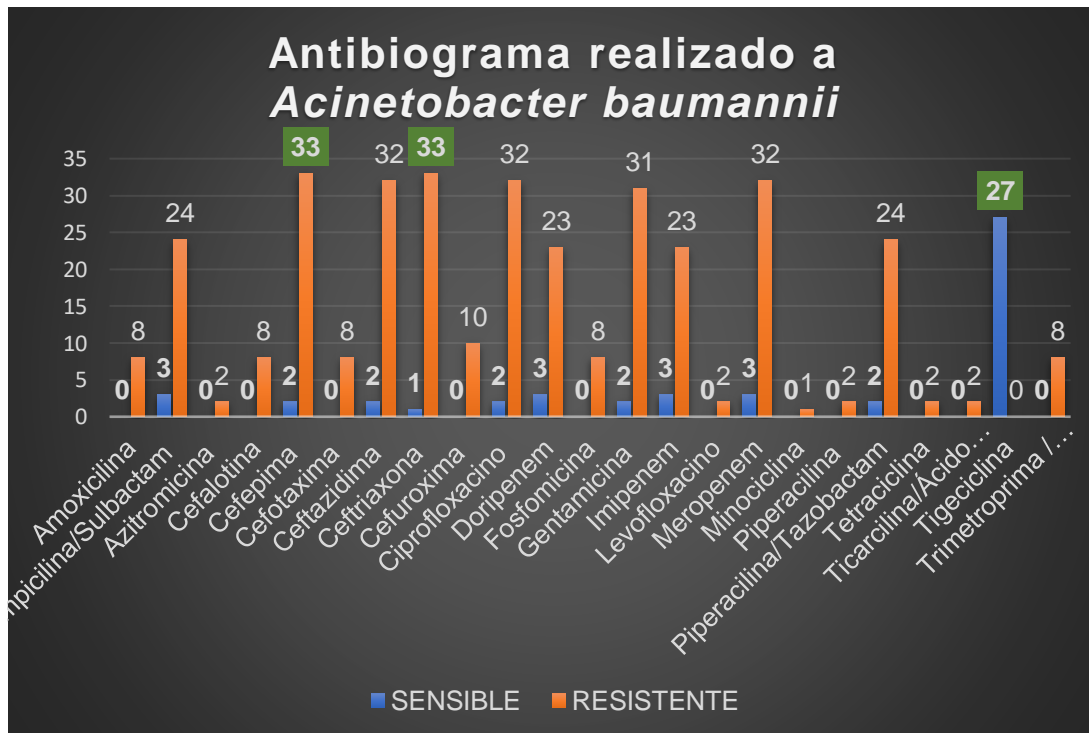


Gráfico 7. Antibiograma realizado a *Klebsiella pneumoniae*. Propia autoría

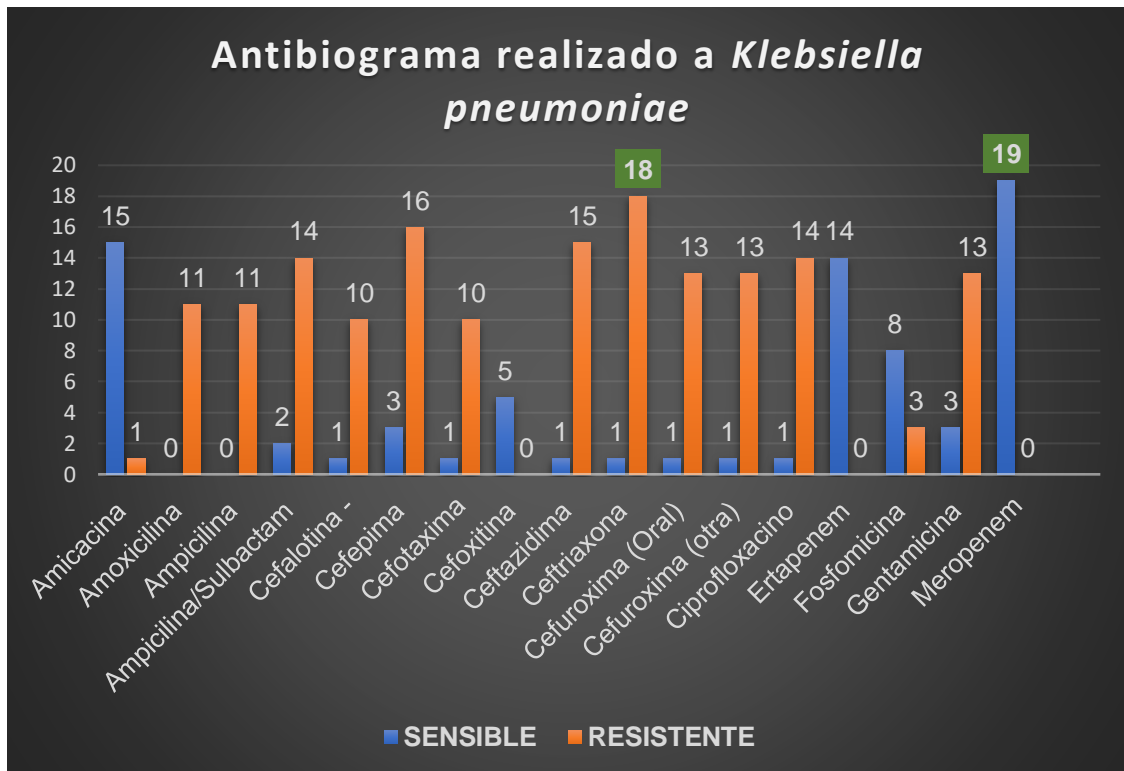


Gráfico 8. Antibiograma realizado a *Acinetobacter baumannii*. Propia autoría

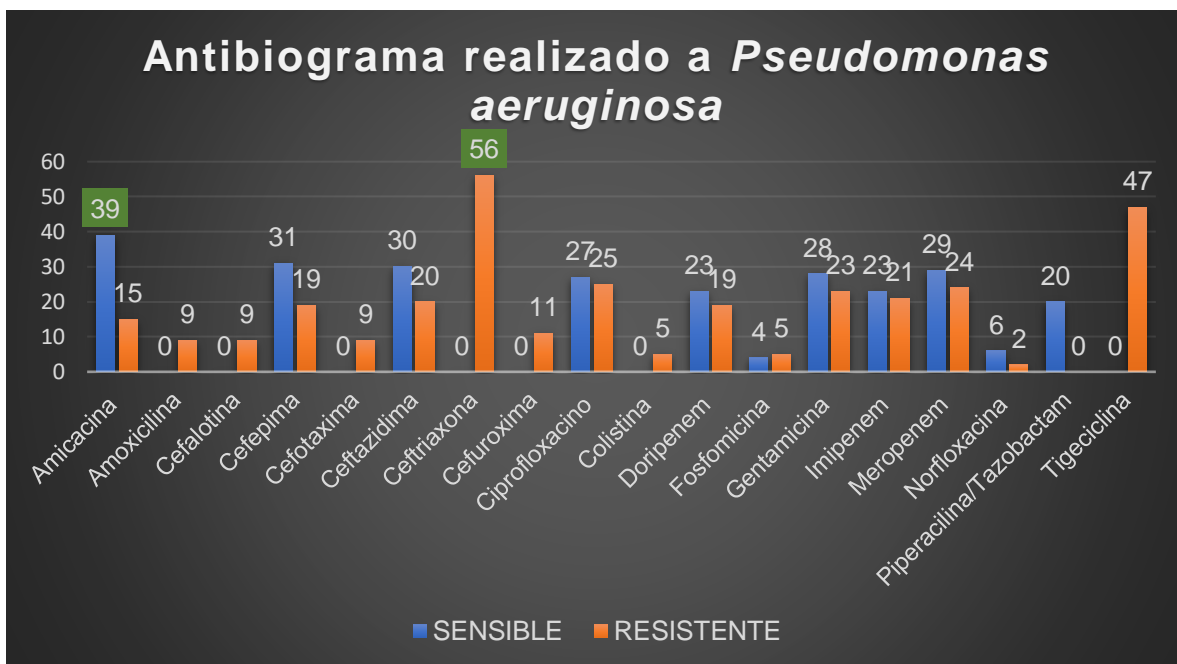


Gráfico 9. Antibiograma realizado a *Pseudomonas aeruginosa*. Propia autoría

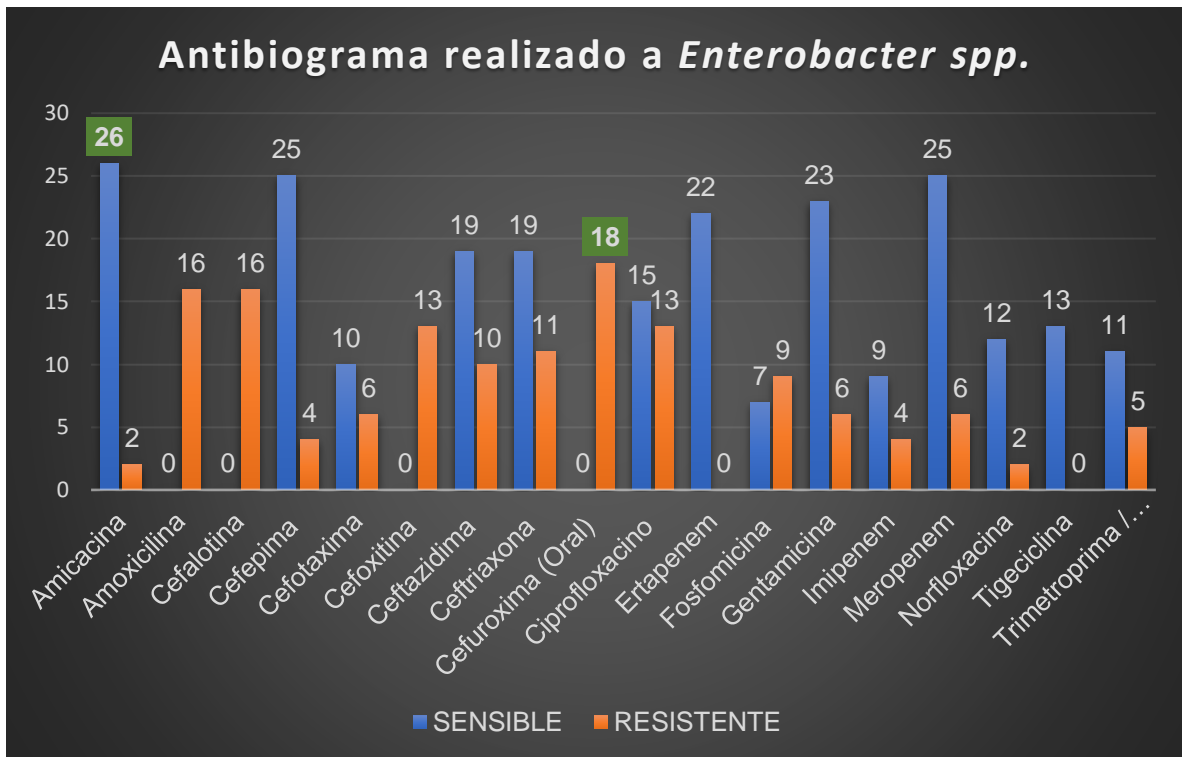


Gráfico 10. Antibiograma realizado a *Enterobacter spp.* Propia autoría

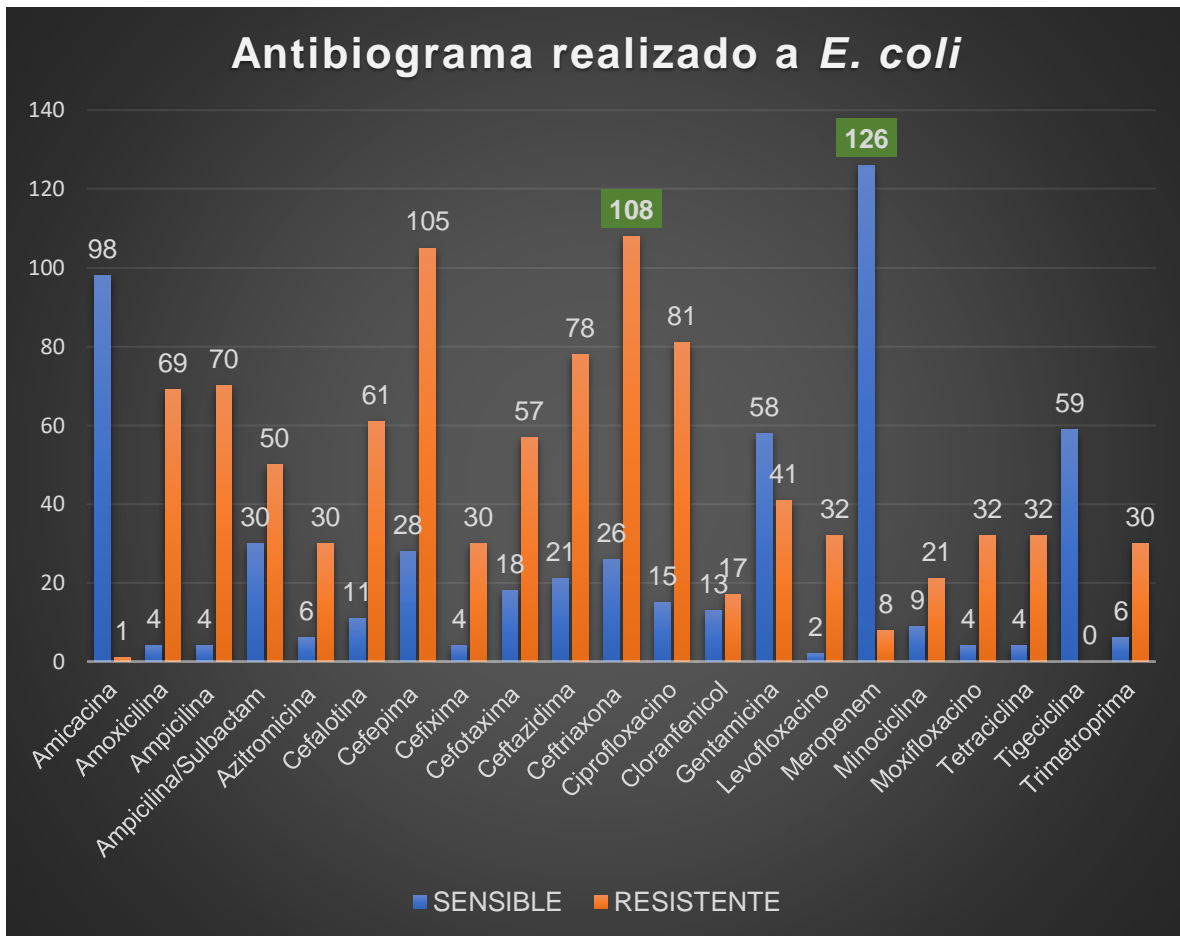


Gráfico 11. Antibiograma realizado a *E. coli*. Propia autoría

Dentro del grupo ESKAPEE *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* presentaron alta resistencia a ceftriaxona y mayor sensibilidad a amicacina, tigeciclina y merepenem.

## 7. DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha decretado la emergencia de resistencia antimicrobiana como un problema de salud pública que requiere de un plan de acción en el contexto de cada país y a nivel internacional. Una de las estrategias de este programa es conocer la tendencia que existe en la resistencia antimicrobiana de aislados clínicos. **(Velázquez *et al*, 2018)**. Es por ello por lo que se considera relevante la información obtenida y presentada en este trabajo, ya que permite conocer la frecuencia de las bacterias pertenecientes al grupo ESKAPEE y su resistencia antimicrobiana presentes en cultivos de heridas en un hospital de 2° nivel de la ciudad de Puebla.

Los datos muestran que el sexo que con mayor frecuencia se presentó por algún problema de una herida infectada fue el masculino, con un 65.28% (Gráfico 3). Esos hallazgos pueden justificarse por el hecho de que el sexo masculino no tiene el hábito de acompañar rutinariamente su condición de salud, y cuando buscan a los servicios de salud se encuentran ya en estado que inspira cuidados avanzados. Respecto a la edad existió una mayoría de pacientes adultos con una edad entre los 26 a 60 años seguido por pacientes de la tercera edad con un 31.87%, siendo estos los que mayor frecuencia tuvieron (Gráfico 4). Además, con el avance de la edad y el proceso de senilidad, se hace necesario mayor cuidado, debido a la fragilidad de ese período. **(Santos *et al*, 2020)**.

De los aislamientos de cultivo de heridas se obtuvo que el grupo ESKAPEE tiene una mayor frecuencia de aparición (446 aislamientos) respecto a otras bacterias (326 aislamientos) ya que el 57.77% corresponde este grupo de interés y el 42.23% a otras especies. Podemos atribuir este resultado a que el grupo ESKAPEE está integrado por patógenos oportunistas los cuales están frecuentemente implicados en infecciones asociadas a la atención sanitaria.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con los realizados por Guevara en el 2021, con Blancas en el 2019, Galván en el 2017, Jiménez en el 2020 y Corona en el 2014, ya que al realizar el análisis se identificaron a los agentes

etiológicos del grupo ESKAPEE. La bacteria que más predominó en todos los estudios fue *Staphylococcus aureus*. La mayoría de los estafilococos se transmiten a través del contacto piel-a-piel. Un médico, una enfermera, otros proveedores de atención médica o los visitantes del hospital pueden tener estafilococos en su cuerpo y pueden transmitirlos a un paciente. El estafilococo puede propagarse a los huesos, las articulaciones, la sangre o cualquier órgano, como los pulmones, el corazón o el cerebro, una vez que entra en el cuerpo.

En los resultados de igual manera se observó que *E.coli* fue el segundo patógeno más frecuentemente aislado en cultivo de heridas con un aislamiento del 30.04% (Gráfico 2). Este hallazgo es similar al que reportó Velázquez en 2018 en un trabajo previo donde describió la tendencia de cepas multidrogoresistentes (MDR) aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer, donde *E. coli* fue la bacteria que se aisló con mayor frecuencia. Este es uno de los géneros frecuentemente identificados causante de infecciones nosocomiales en los últimos años, además que cumple con los criterios mencionados por la Organización Panamericana de La Salud en 2018 para ser incluida dentro del grupo ESKAPEE. De igual manera su adición a este grupo se puede justificar con el trabajo que presenta Peterson en 2009 donde propone un cambio en el acrónimo ESKAPE por ESCAPE donde busca incluir a la familia Enterobacteriaceae y la nueva terminología quedaría así: *E. faecium*, *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* siendo este último grupo donde se considera a *E.coli*,

Esta nueva terminología englobaría también a otros patógenos de importancia clínica que pueden expresar niveles crecientes de resistencia a los antibióticos, se sugiere este cambio ya que la farmacoresistencia no es solo una amenaza potencial, sino una realidad que hay que subrayar (**Peterson, 2009**).

En cuanto a las resistencias reportadas del grupo ESKAPEE se tiene que en este estudio se registró que para los casos de *Staphylococcus aureus* el antibiótico al que más presentó resistencia fue a la clindamicina con un 55.32% y al que más presentaron sensibilidad fue linezolid con un 100% de efectividad, convirtiéndolo en

el antibiótico más útil. (Gráfico 6). Guevara, Blancas y Corona reportaron que *Staphylococcus aureus* fue resistente en un 100% a meticilina, pero en este trabajo no fue probada. Para *Acinetobacter baumannii* se reportó que fue resistente en un 90% a carbapenémicos coincidiendo con los resultados reportados por Blancas y Corona (Gráfico 8). *Klebsiella pneumoniae* arrojó que tuvo una resistencia del 94.74% para ceftriaxona y algunos otros antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas, por otro lado, presenta una sensibilidad de un 100% al meropenem. (Gráfico 7). Blancas reportó una resistencia del 82% a betalactámicos. El antibiótico que tuvo mayor resistencia para *Pseudomonas aeruginosa* con un 100% fue ceftriaxona y al que presentó mayor sensibilidad fue la amicacina con un 72.22%. (Gráfico 9). Guevara reportó una resistencia del 40% a carbapenémicos y Corona reportó una resistencia del 60% a las cefalosporinas.

Con lo antes mencionado y analizando en los gráficos (Gráficos del 5 al 11) podemos decir que los géneros que presentan una mayor resistencia antimicrobiana son *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *E. coli* ya que para estos microorganismos solo hubo uno o dos los antibióticos como opciones de tratamiento para los pacientes. Lo alarmante de este estudio es que la tasa de resistencia bacteriana es alta por lo que da por resultado que las opciones terapéuticas para este grupo son muy limitadas.

Por todo ello, es indispensable continuar implementando estrategias para disminuir la presión antimicrobiana, como el uso racional de antibióticos, desescalamiento de esquemas antimicrobianos, adherencia a la profilaxis antimicrobiana en cirugía (en tiempo y tipo de antibióticos administrados), programas estrictos para la prevención de infecciones asociadas con el cuidado de la salud para asegurar el uso adecuado y racional de los antibióticos, así como continuar con el monitoreo y reporte de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, entre otras medidas. **(Velázquez et al, 2018).**

## **8. CONCLUSIONES**

Los microorganismos resistentes son una gran preocupación en relación con los pacientes críticos. El grupo ESKAPEE tiene un impacto significativo en la salud mundial debido a sus mecanismos de resistencia que limitan las opciones de tratamiento efectivas para controlar las infecciones.

En este estudio se demostró un alto porcentaje de bacterias pertenecientes al grupo ESKAPEE, siendo en su mayoría cepas con resistencia antimicrobiana (57.77%).

En cuanto a la resistencia antimicrobiana los microorganismos que presentaron una mayor resistencia fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *E. coli*. *E. coli* fue la segunda bacteria con más aislamientos en el estudio.

El presente trabajo tuvo como finalidad presentar un análisis sobre la presencia del grupo ESKAPEE en el hospital estudiado, este trabajo muestra información relevante y de suma importancia ya que se contribuye a describir la incidencia de cepas bacterianas del grupo ESKAPEE y la resistencia bacteriana que estas tienen en el hospital de la ciudad de Puebla para que se fortalezcan los sistemas de vigilancia de este grupo de bacterias y mejorar las áreas de epidemiología hospitalaria y así evitar resultados fatales en pacientes inmunocomprometidos.

A pesar de que este grupo de bacterias son conocidas y estudiadas, aún tenemos mucho trabajo por hacer de manera local y regional para mejorar las estrategias que logren la reducción de infecciones asociadas a las bacterias del grupo ESKAPEE.

## **9. PERSPECTIVAS**

El desarrollo de este proyecto era bastante amplio por lo que se tuvo que delimitar en ciertos puntos los cuales solo tuvo el alcance de demostrar la frecuencia del grupo ESKAPEE en el hospital estudiado. Esta investigación sirve como precedente para que futuros colegas y compañeros puedan desarrollar y en su caso complementar más esta investigación al estudiar cuales son los mecanismos por los cuales este grupo es capaz de desarrollar resistencia o que es lo que esta generando dicha resistencia.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. (2017). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. 1(2). <https://doi.org/10.22246/45/150>.
2. Acosta G. S. I. (2011). Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. Washington D:C: Organización Panamericana de la Salud.
3. American Chemical Society (2023). Descubrimiento y desarrollo de la penicilina. Recuperado de: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/historia-quimica/descubrimiento-desarrollo-penicilina.html#:~:text=En%201928%2C%20en%20el%20St,n%C3%BAmer o%20de%20muertes%20por%20infecci%C3%B3n>.
4. Andrade V., Silva J. (2004). Caracterización de *Klebsiella pneumoniae* productora de la  $\beta$ -lactamasa SHV-5, en una unidad de cuidados intensivos. *Salud Publ Mex.* 46(6): 524–528.
5. Arias F. R., Rosado Q. U., Vargas V. A., Grajales M. C. (2016) Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 54(1):20-4.
6. Blancas, D. O. (2019). Prevalencia de bacterias del grupo ESKAPE en aislamientos microbiológicos de pacientes hospitalizados (Tesis, Universidad Autónoma de México). CDMX.
7. Bosch Á. (2001). Las heridas y su tratamiento. *Offarm*, 20(7):89–92. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-heridas-su-tratamiento-13018317>
8. Burillo A., Moreno A., Salas C. (2006). Diagnostico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. SEIMC
9. Chávez, J. V. M. (2020). La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *Tip rev espec cienc quím biol.* 23(3):1-11. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202>.

10. Conde E. D., Sorli, L., Morales M. J. A., Knobel, H., Terradas, R., Mateu-de Antonio, J., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2010). Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clín.*, 28(6), 342–348.
11. Corona, D. C. (2014). Patrones de susceptibilidad en bacterias multidrogo-resistentes pertenecientes al grupo ESKAPE en biopsia de tejido en una unidad de quemados de una Institución Pública Mexicana. CDMX.
12. De la Parte P. M. A., Brito A., Guzmán M., Carmona O. (2001). Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela: Análisis de una década. *Rev Soc Ven Microbiol.* 21(2):14–22.
13. Díaz P. M., Rodríguez M. C., Raisa Z. C. (2010). Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 48(2):147–161.
14. Espino, D V., Sosa D. J., Sosa D. R. Y. (2018). *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno de alta prioridad para la fabricación de nuevos antibióticos. *Rev Médica Electrónica*, 40(4):1271–1273.  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000400033](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400033)
15. Galván M. M. F., Castañeda M. L. Y., Galindo B. M., & Morales C. M. E. (2017). Infecciones asociadas con la atención de la salud y su resistencia antimicrobiana. *Rev Esp Méd Quir.* 22(2):1-13.
16. Gómez J., Hernández C. J. L., Simarro E., Ruiz G. J., Gómez V. J., San Miguel M. T., Valdés M., Canteras M. (2003). Influencia de la protocolización consensuada en el consumo de antibióticos y resistencias bacterianas en un hospital general. *Rev Esp Quimioter* 16(3):289-294
17. Goodman, G. (2015). Manual de farmacología y terapéutica. Capítulo 48: Principios generales del tratamiento antibiótico. 2ª Edición. McGraw Hill.  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93498213>

18. Guevara D. J. A., Maldonado M. R., Valadez P. D. E., Muro D. R., Matsumoto P. I. R. (2021). Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. *Enf Inf Microbiol.* 41(3):111-117. <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213e.pdf>
19. Hurtado M. P., De la Parte M. A., Brito A. (2002). *Staphylococcus aureus*: Revisión de los mecanismos de patogenicidad y la fisiopatología de la infección estafilocócica. *Rev. Soc Ven Microbiol.* 22(2):112–118
20. Jiménez L. A. M. (2020). Caracterización de la resistencia bacteriana de *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* *P. aeruginosa*, *E. coli* y *E. cloacae* en pacientes menores de 15 años internados en la unidad de cuidados intensivos, hospital del niño "DR. Ovidio Aliaga Uria". La Paz, Bolivia
21. Kenneth J. Ryan, C. G. (2015). Sherris Microbiología Médica. (5° ed) México: Mc Graw Hill.
22. Lancini G., Parenti, F., Gallo G. G. (1995). The Antibiotics. In: Antibiotics. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9200-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9200-3_1)
23. Leber, A. L. (2016). Clinical Microbiology Procedures Handbook. ASM Press.
24. Lorenzo, M. (2020). Bacterias ESKAPE y nuevas estrategias de combate. Tesis. Universidad Politécnica de Madrid.
25. Madigan M. T., Martinko J. M., Bender K. S., Buckley D. H., Stahl D. A. (2015). Brock. Biología de los microorganismos. (14° ed.) Pearson. Madrid.
26. March L. P., Redondo C. S., Cruz G. D., & Garriga B. R. (2013). Tratamiento de úlceras infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente con crema de colistina 0,1%. *Farm Hosp.* 37(4):339–340.
27. Marcos A. (2014). *Acinetobacter baumannii* identificación y taxonomía. Control de Calidad SEIMC. Departamento de Microbiología y Parasitología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona  
<https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/acinetobacter.pdf>

28. Muñoz D. K., Arango A. G. J. & Jaramillo F. M C. (2004). The antibiotics and their actual status. *Revista De La Facultad de Química Farmacéutica*, 11(1):21-33.
29. Nakonieczna, J., Wozniak, A., Pieranski, M., RapackaZdonczyk, A., Ogonowska, P. & Grinholc, M. (2019). Photoinactivation of ESKAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy. *Future Med. Chem.* 11(5):443-461. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0329>.
30. Navarro, R., Moreira, F., Macho Martínez, M, Navarro, R., Moreira, F., Macho Martínez, M. (2017). Investigación de *Escherichia coli* productor de toxinas Shiga (STEC) en carnes y derivados cárnicos. *Sanidad Militar*, 73(3):147–152. <https://doi.org/10.4321/s1887-85712017000300002>
31. Neidhöfer C, Rathore K, Parčina M, Sieber MA. ESKAPEE pathogen biofilm control on surfaces with probiotic Lactobacillaceae and *Bacillus* species. (2023). *Antibiotics*. 12(5):871. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050871>
32. OMS. (2021). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
33. Organización Panamericana de la Salud. (2018). Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS - OPS/OMS | Paho.org. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
34. Ortega M. (2023). Enterococos: actualización. *Rev Habanera Cienc Médic*, 9(4):507–515. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2010000400010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000400010)
35. Padrós S. C., (2010). Toma de muestras para el cultivo microbiológico. *REP.* XXI(6):237–239. <https://www.revesppod.com/Documentos/ArticulosNew/X021012381050088X.pdf>

36. Pasachova G. J., Ramírez M. S., Molina L. M. (2019). *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *Nova*, 17(32): 25–38.
37. Paz Z. V. M., Mangwani M. S., Martínez M. A., Álvarez H. D., Solano G. S. G., & Vázquez L. R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Rev Chilena Infectol*, 36(2):180–189.
38. Peterson L. R. (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):992-3. doi: 10.1086/605539. PMID: 19694542.
39. Quiñones P. D., Betancourt G. Y., Carmona C. Y., Pereda N. N., Álvarez V. S., Soe A. M., Kobayashi N. (2020). *Escherichia coli* extraintestinal causante de infecciones en hospitales cubanos, susceptibilidad antimicrobiana y detección de betalactamasas. *Rev Cubana Med Trop*. 72(3). [https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/605/486#:~:text=Resultados%3A-,E.,urinario%20\(12%2C6%20%25\)](https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/605/486#:~:text=Resultados%3A-,E.,urinario%20(12%2C6%20%25)).
40. Rivera, E., Casares, H., Posada, H., Luisa, & Pardo Núñez, Armando. (2008). Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital “Hermanos Ameijeiras.” *Rev. Cubana de Medicina*, 47(4).
41. Santos Z. F. do N, Da Silva R. M., Soares da S. R G., Gabrieli R. A., Tondello J. F. (2020). Colonización por ESKAPES y características clínicas de pacientes en estado crítico. *Enferm Global*, 19(3):214–254.
42. Silva F. & Martínez O. P. (2018). Complejo *Enterobacter cloacae*. *Rev Chil Infectol*. 35(3):297–298. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000300297>
43. Sosa H.O., Matías T. B., Gonzáles M. J., Juárez V. R., Estrada H. A., Sánchez R. M. P. & Cureño D. M. A. (2019). Infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESKAPE en un hospital de la Ciudad de México 2013-2017. *Enf Inf Microbiol* 2019 39(2):59-64. <https://www.researchgate.net/publication/334833121>

44. Sussmann P. O. A., Mattos L. & Restrepo A. (2002). Resistencia bacteriana. En Revista Universitas Medica 43(1).
45. Tato R. R., Oteo I. J., Álvarez G. P., Zamora L. M. J., Martínez L. J., Pallarés G. A., Pulían M. M. V., Fernández R. S., Vindel H. A., & García C. M. (2016). Brote de *Enterobacter cloacae* complex multirresistente productor de CTX-M-9 en una unidad de cuidados intensivos. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica, 34(4):237–242.  
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.05.009>
46. United Nations meeting on antimicrobial resistance. (2016). *Bull World Health Organ.* 94(9):638–639.
47. Vanegas M. J M., Roncancio V. G., & Jiménez Q. J. N. (2014). *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. CESMedicina, 28(2):233–246.  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87052014000200008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000200008)
48. Velázquez A., C., Cornejo J., P., Volkow F., P. (2018). Cepas E-ESKAPE multidrogoresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. Salud Pública de México, 60(2):151. <https://doi.org/10.21149/8767>
49. Villagrán P. C. L. & Ruiz T. A. C. (2019). Una mirada hacia el mundo bacteriano. Puebla: BUAP.
50. Werth, B. J. (2022). Introducción a los antibióticos. Manual MSD Versión Para Público General; Manuales MSD. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/introducci%C3%B3n-a-los-antibi%C3%B3ticos>.
51. World Health Organization: WHO. (2018). *E. coli*. Who int