

## Revisión Sistemática

### Bacteriología

Kasmera 49(Supl-1):e49S136019, 2021

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5529681>



# Betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos: caracterización y prevalencia por tipo de infección. Revisión Sistemática

*Extended spectrum Beta lactamases in Gram negative bacilli: characterization and prevalence by type of infection. Systematic Review*

Loor-Moreira Jocelyn , Párraga-Roca Cristina , Lucas-Párrales Elsa Noralma 

Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador.

## Resumen

Los bacilos Gram negativos que producen  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido son patógenos que representan una problemática, debido a la escasa alternativa de tratamiento y por las diversas infecciones que provocan, destacando la situación con elevado interés epidemiológico, por la creciente prevalencia. El objetivo de esta revisión fue evaluar betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos, su caracterización y prevalencia por tipo de infección. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, PubMed, SciELO, Free Medical Journals, Cochrane Library y Google académico, de los últimos 3 años de publicación, incluyendo artículos en español e inglés y se analizaron 104 artículos. Las infecciones por gramnegativos productores de BLEE incluyen: infección de vías urinarias, gastrointestinales, intraabdominales, nosocomiales, infecciones del torrente sanguíneo, neumonía y meningitis. Las características fenotípicas de las BLEE comprenden principalmente las enzimas CTX-M, TEM y SHV. En América Latina se ha excedido el 30% en la prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE. La resistencia dada por BLEE por Gram negativos, son resultado de la presencia de enzimas de clase A que promueven diversas infecciones, generando un problema para el personal médico al sugerir un tratamiento, debido a las consecuencias que este podría generar a futuro.

**Palabras claves:** betalactamasas, *Enterobacteriaceae*, infecciones, prevalencia, caracterización

## Abstract

Gram-negative bacilli that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases are pathogens that represent a problem, due to the scarce alternative treatment and the various infections they cause, highlighting the situation with high epidemiological interest, due to the increasing prevalence. The objective of this review was to assess extended spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacilli, their characterization and prevalence by type of infection. Medline, PubMed, SciELO, Free Medical Journals, Cochrane Library and academic Google databases were searched for the last 3 years of publication, including articles in Spanish and English and 104 articles were analyzed. ESBL-producing gram-negative infections include: urinary tract, gastrointestinal, intra-abdominal, nosocomial, bloodstream infections, pneumonia, and meningitis. The phenotypic characteristics of ESBL mainly comprise the enzymes CTX-M, TEM and SHV. In Latin America, the prevalence of Escherichia coli producing ESBL has exceeded 30%. The resistance given by ESBL, especially by Gram-negative ones, are the result of the presence of class A enzymes that promote various infections, generating a problem for medical personnel when suggesting a treatment, due to the consequences that this could generate in the future.

**Keywords:** beta-lactamases, *Enterobacteriaceae*, infections, prevalence, characterization

**Recibido:** 14/10/2020

**Aceptado:** 19/05/2021

**Publicado:** 04/10/2021

**Como Citar:** Loor-Moreira J, Párraga-Roca C, Lucas-Párrales EN. Betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos: caracterización y prevalencia por tipo de infección. Revisión Sistemática. Kasmera. 2021;49(Supl-1):e49S136019. doi: 10.5281/zenodo.5529681

**Autor de Correspondencia:** Loor-Moreira Jocelyn. E-mail: [jocelingabita@hotmail.com](mailto:jocelingabita@hotmail.com)

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alerta que nos encaminamos hacia un periodo donde los antibióticos no tendrán ningún efecto ante las infecciones (1). Existe una preocupación mundial, la farmacoresistencia de bacterias Gram negativas va en aumento, volviéndose un problema de salud pública (2,3). En Latinoamérica los antibióticos se pueden adquirir casi sin ninguna restricción, por lo que se estima que el 78% de estos medicamentos son vendidos de manera libre sin necesidad de una receta médica; hasta el 2017 en Ecuador se reportaron porcentajes de resistencia para *Escherichia coli* sumamente temibles, mostrando resistencia a varios antibióticos como ampicilina, ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina y gentamicina (4).

La intranquilidad en el área de la salud debido a las bacterias Gram negativas productoras de  $\beta$ -lactamasas se ha vuelto relevante, la capacidad de propagación que tienen y los límites que existen para el tratamiento de las mismas (5); de acuerdo a un estudio internacional multicéntrico, se dio a conocer que el 19% de pacientes hospitalizados en el área de UCI por más de 24 horas llegan a tener una infección, con tasas de incidencia que pueden llegar a variar desde un 2.3% y 49.2% dependiendo del centro hospitalario en el que se encuentren (6).

Los bacilos Gram negativos que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son *Enterobacterias* y bacilos no fermentadores (7), estos patógenos representan una verdadera problemática, debido a las graves infecciones que pueden provocar y la escasa alternativa de tratamiento, destacando la situación con elevado interés epidemiológico (8).

Las infecciones que son provocadas, por microorganismos productores de BLEE incluyen: infección de vías urinarias, neumonía, bacteriemia, meningitis bacteriana, otitis, infecciones oculares, infecciones intraabdominales, además de infecciones causadas por el uso de dispositivos médicos (9).

Las  $\beta$ -lactamasas han sido las encargadas de los mecanismos de resistencia en bacterias Gram negativas, son enzimas variables, que poseen un rango establecido de combinaciones moleculares, que podemos hallar en una pluralidad de fuentes bacterianas, una de sus características primarias es la capacidad de destruir compuestos químicos que contienen un anillo de  $\beta$ -lactámico (2). La caracterización de un número progresivo de  $\beta$ -lactamasas, vinculado con la existencia de proteínas, y a su vez la aparición de la información de secuencia de nucleótidos, implanto que dichas enzimas no pertenecían o formaban parte de un solo grupo, sino que pueden pertenecer a distintas clases (10).

La resistencia que se da ante los antimicrobianos, aparece cuando los microorganismos ya no son sensibles a los fármacos empleados en el tratamiento; las BLEE son enzimas que generan resistencia a los antibióticos más utilizados, entre los cuales encontramos penicilina,

cefalosporinas y monobactámicos; dichas enzimas aun presentan resistencia hacia la familia de los carbapenemas, por lo que hace que estos fármacos sean importantes para tratar las infecciones graves; últimamente se reportan brotes de bacterias productoras de BLEE como la *Klebsiella* spp. que ha desarrollado resistencia a los carbapenemas, lo que termina resultando en tasas de mortalidad elevadas (11).

Este estudio se realiza con el objetivo de evaluar betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos caracterización y prevalencia por el tipo de infección, se llevó a cabo una revisión sistemática, con el fin de simplificar la información encontrada para que sea de fácil entendimiento y acceso al lector, tomando en cuenta que gran parte de la comunidad desconoce las causas que llevan a este problema cada vez más creciente. La problemática se centra en la producción de BLEE por parte de bacilos Gram negativos de acuerdo a su caracterización y prevalencia, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia y características de los bacilos Gram negativos productores de Betalactamasas de espectro extendido?

## Antibióticos Betalactámicos

Alexander Fleming en 1945 después de ser galardonado con el Premio Nobel de medicina, por descubrir la penicilina, sugirió la posibilidad de que en un futuro las bacterias crearían resistencia a los antimicrobianos (1). La dispersión exagerada de los antibióticos ha ocasionado el surgimiento de bacterias resistentes; en la mayoría de países en vías de desarrollo no es necesario prescripción médica adquirir antibióticos, es crucial centrarse en la educación en salud pública de las personas (12).

La mortalidad y morbilidad por infecciones fue menor, luego de la introducción de los antibióticos; sin embargo, en la actualidad la situación es crítica por la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos (13). La farmacoresistencia se promueve por varias causas: venta indiscriminada de fármacos, automedicación, por parte del sector agrícola el suministro de antibióticos para diferentes fines sin supervisión veterinaria; el consumo sistemático de antimicrobianos para infecciones virales, el abandono de tratamiento antes de lo prescrito, y el abuso de antibióticos profilácticos (14) este conjunto de situaciones ha promovido las infecciones adquiridas en el hospital hasta en un 15,5 % a nivel mundial (15).

Durante las últimas décadas, los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (Orden *Enterobacterales* en la actualidad), encargadas de producir BLEE, se han extendido en el mundo, provocando una serie de infecciones principalmente a nivel del tracto urinario y abdominal, en muchas ocasiones causando bacteriemia, las *Enterobacterias* más comunes son *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp (16). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) destacan a la Familia *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE y las

resistentes a carbapenemas como un peligro exponencial, mientras la OMS estima indispensable la creación de nuevos antibióticos (3).

Los bacilos Gram negativos productores de BLEE son aliados en la presencia de diversas infecciones nosocomiales, incrementando las tasas de mortalidad y morbilidad, además de generar gastos hospitalarios excesivos. Las BLEE presentan resistencias a muchos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas y aztreonam), pero de la misma forma son sensibles a otros (cefamicinas, moxalactam, carbapenémicos), por su parte las bacterias Gram negativas suelen ser resistentes a varios agentes antimicrobianos (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprima, sulfametoxazol, tetraciclina) contribuyendo al fracaso terapéutico de las infecciones (17).

La resistencia a los antimicrobianos en Estados Unidos se extiende en 700,000 el número de defunciones anuales, además se realizó una estimación de muertes para el 2050 la cual abordo la cantidad de 10, 000,000 prevaleciendo esta cantidad sobre el cáncer; en el transcurrir de los años aparecen nuevas cepas resistentes a diversas bacterias que cada día predominan más en la colectividad (2).

Es realmente preocupante la manera acelerada en que se propagan las *Enterobacterias*, asociadas a la producción de BLEE, un factor incidente es la falta de prevención y el debido control de infecciones; es indispensable aprender más acerca de la patogénesis, virulencia para así efectuar acciones de prevención indicadas (18).

Los estudios reflejan que una de las causas principales de la presencia de bacterias con BLEE, es el mal uso que se da a los antimicrobianos en la producción avícola; la farmacoresistencia influye significativamente en el factor socioeconómico por los costes elevados en los tratamientos y la extensión de los mismos; mientras que el sector de salud pública disminuye la capacidad de tratamiento en infecciones comunes, disminuyendo la calidad de vida de las persona e incluso produciendo descensos (19). En la actualidad los betalactámicos son muy utilizados en la medicina veterinaria y es alarmante la presencia de *Enterobacterias* productoras de BLEE en compañías de alimentos de origen animal a nivel mundial, principalmente la *Escherichia coli* BLEE+ ha sido aislada en lácteos de muchos países (20).

Las BLEE pueden ser producidas por bacterias gramnegativas, principalmente en la familia de *Enterobacterias*, fueron descubiertas por primera vez en Europa occidental en la actualidad se conocen alrededor de 350 diferentes variantes naturales de BLEE, de las cuales se destacan nueve estructuras de familias, que se han organizado por comparaciones de cadenas de aminoácidos como TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, BES, TLA y OXA; de estos los primordiales son TEM, SHV, CTX-M y OXA (21).

La mortalidad asociada con casos de bacteriemia provocada por la presencia de bacterias productoras de BLEE, está en constante aumento, en el periodo 2002-2009 en Europa la mortalidad de *Escherichia coli* productor de

BLEE fue de 71%, en China fue de 19,8 a 23% en el periodo 2010-2012; *Klebsiella pneumoniae* en Brasil represento el 50%; mientras que Perú considero la mortalidad en relación con bacteriemias, se obtuvo 41,2% de aislados bacterias Gram negativas, de las que el 54,3% eran BLEE positivas (22).

La principal causante de infecciones de vías urinarias e infecciones en el torrente sanguíneo es la *Escherichia coli*, por esta razón es alarmante como se ha extendido en Estados Unidos y Europa partir del 2000; las infecciones provocadas por *Escherichia coli* productoras de BLEE se asocian directamente con altos índices de mortalidad y morbilidad (23). A partir del 2005 las Bacterias productoras de BLEE causantes de infecciones nosocomiales, han incrementado su prevalencia en Latinoamérica; destacándose las *Escherichia coli* que muestran farmacoresistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 11-25% y *Klebsiella pneumoniae* del 45-53% (24).

El Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública en Ecuador, destaco en un informe hasta el año 2017 farmacoresistencia en infecciones del tracto urinario producidas por *Escherichia coli*, reflejando los siguientes porcentajes de resistencia: ampicilina 70,4 y 87,2 %, ampicilina-sulbactam 37,8 y 53,6 %, trimetoprim-sulfametoxazol 52,7 y 70,8 %, ciprofloxacina 45,5 y 79,1 % y gentamicina 18,4 % y 30,2 % (4). Un estudio de casos en 2018 Portoviejo, analizaron 326 muestras biológicas de varios patógenos (*Escherichia coli* 79,45%, *Klebsiella pneumoniae* 14,38 y *Proteus mirabilis* 4,11%) de los cuales el 44,97% fueron productoras de BLEE (52,06% de Urocultivos, 22,6% de Hemocultivos y 10,27 de Abscesos) (25).

### β-lactamasas de Espectro Extendido

Las BLEE son catalizadores resistentes a cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y sensibles a cefamicinas y carbapenémicos; luego de que en 1989 se describió el primer caso de BLEE en América Latina (Argentina); la prevalencia en Latinoamérica ha superado el 30% en infecciones por *Escherichia coli* portadora de β-lactamasas (26). Las BLEE son el mecanismo más representativo de resistencia, principalmente en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; hay diversas familias relacionadas a las BLEE, sin embargo, la que predomina en todo el mundo es la enzima CTX-M (27). Actualmente los medicamentos con mayor consumo son los betalactámicos, las *Enterobacterias* tienen la facilidad de inactivar la acción del medicamento, debido a la producción de Betalactamasas que hidrolizan en anillo betalactámico (28).

En los centros hospitalarios del sudeste de Estados Unidos han aumentado las tasas de incidencia de BLEE de 11,1 a 22,1 % en infecciones por 100 000 días en el periodo 2009-2014; aun así, la prevalencia es mayor en Asia, Medio Oriente y América Latina; en Argentina con un 60% en cultivos de *Klebsiella pneumoniae* y México 48% de

*Escherichia coli*; estos dos bacilos Gram negativos son los principales productores de BLEE (29).

Un estudio transversal en Etiopía periodo 2017-2018, se analizaron 306 cultivos con patógenos, 238 correspondieron a gramnegativos fermentadores, 138 fueron de pacientes ingresados en una institución de salud, mientras que 100 de personas ambulatorias; de estos aislamientos presentaron BLEE (*Klebsiella pneumoniae* 76,4%, *Escherichia coli* 63,2%, *Enterobacter cloacae* 62,2% y *Citrobacter freundii* 50%) (30).

En Irán un estudio entre 2015-2017, se determinó que el 8,4% provenía de *Klebsiella* spp. resistente a diversos fármacos, de este porcentaje el 90,4% fueron productores de BLEE, el 3,6% por *Klebsiella oxytoca* y 96,4% de *Klebsiella pneumoniae* (31).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) en el año 2010 determinó los puntos de corte actualizados para la identificación de BLEE, según los agentes antibióticos (cefazolin, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y aztreonam); para el año 2014 añadió la cefepime con sus respectivos puntos de corte (32).

### Caracterización de BLEE

El sistema Ambler distribuye a las Betalactamasas en familias específicas de enzimas denominadas A, B, C y D; la clase A incluye Temoneira (TEM), variante sulfidriolo (SHV), cefotaximase (CTX-M) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC); la clase B metalo- $\beta$ -lactamasa de Nueva Delhi (NDM) y Verona imipenemasa (VIM); la clase C (CMY y ADC) y la clase D oxacilinas (OXA) (10).

Por su parte Busch realizó su clasificación de acuerdo con los grupos funcionales de inhibición e inactivación de estos; el grupo 1 actúan contra las cefalosporinas de tercera generación, cefamicinas, incluso puede llegar a presentar resistencia al ácido clavulánico y sulbactam; el grupo 2 se encarga de generar resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y antibióticos monobactámicos, pero son sensibles al ácido clavulánico y a los carbapenémicos; el grupo 3 es el que tiene la capacidad de hidrolizar carbapenemas (33).

Las BLEE deterioran los medios de cefalosporinas de tercera generación, la aparición de Betalactamasas en organismos en bacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp revela que los genes que producen BLEE, pertenecen al tipo TEM y SHV, son codificados por un plásmido denominado plásmido R y han logrado que se extienda la gama de fármacos diana mediante un proceso de mutación genética, gracias a que los genes que provocan resistencia provienen de los plásmidos, estos se transfieren cómodamente entre distintas especies bacterianas que forman parte del mismo género (34).

Un estudio retrospectivo, observacional y analítico en Brasil comprendido entre 2012-2013, reflejó 11% de patógenos productores de BLEE, con los siguientes datos 83,22% *Escherichia coli*; 16,78% *Klebsiella pneumoniae*, los valores de CTX-M fueron 50%, 35,4%; SHV 2%, 6,3%

respectivamente; en *Escherichia coli* el 6,3% fue producto de una enzima BLEE no detectada (35). En Irán en el periodo 2015-2016 el 58% de muestras de *Escherichia coli* fueron positivas para BLEE, entre los fenotipos involucrados, se destacó el CTX-M con el 88%, TEM 54% y SHV 15% (36). En México el 31,3% de los aislados de *Escherichia coli* fueron productores de BLEE, de estos el 70,5% fueron por CTX-M, el 13,1% por TEM, el 13,1% por CTX-M+TEM y el 3,3% por otros fenotipos (37).

Un estudio realizado en África entre 2010-2013 se determinó presencia de BLEE en 45,5% *Klebsiella* spp; 5,7% *Escherichia coli*, 16,2% *Acinetobacter* spp; 1,3% *Salmonella* no tifoidea, los fenotipos encontrados fueron 62,4%; en cuanto a la caracterización de BLEE, predominaron las enzimas TEM y CTX-M (38). En Brasil en el periodo 2015-2017 destacó *Escherichia coli* como patógeno productor de BLEE con un 16,7% y todos presentaron la enzima CTX-M (39). Un estudio observacional prospectivo en Estados Unidos en el lapso 2014-2016, las bacterias productoras de BLEE fueron *Escherichia coli* 87,5% y *Klebsiella pneumoniae* 12,5%; de los cuales la enzima CTX-M tiene el 91% y la SHV 9% (40). Mientras que, en Londres en el año 2015, *Escherichia coli* productor de BLEE obtuvo el 9% de los aislamientos, el grupo de tipo CTX-M representó el 83% de los fenotipos de BLEE (41).

Un estudio en Francia entre 2012-2014, obtuvo a *Escherichia coli* en el 76,5% de las muestras, el 23,5% restantes fueron crecimientos polimicrobianos, de los aislamientos obtenidos 22 (8,5%) eran productores de BLEE, trece para el grupo CTX-M-1, seis pertenecientes a CTX-M-9 y tres para el grupo TEM (42); en otro estudio entre 2013-2015, de todos los casos aislados 30 (33,71%) fueron confirmados como productores de BLEE, los genes prevalentes fueron *bla*<sub>CTX-M-15</sub> en 19 de 30 aislamientos representando el 63,33%, de manera continua *bla*<sub>SHV-28</sub> y *bla*<sub>TEM-53</sub> con el 6,67% respectivamente (43). Distintos estudios en Etiopía, reflejan que la prevalencia existente de BLEE va de 25 a 38,5% en *Enterobacterias*, en este estudio, se tomó en consideración 224 cepas de bacilos Gramnegativos de los cuales 112 (50%) de los aislamientos dieron positivo para BLEE, de manera que 71 aislamientos, 68 (95,8%) llevaban genes *bla*<sub>CTX-M</sub> solos o combinados con otros genes tales como *bla*<sub>SHV</sub> o *bla*<sub>TEM</sub> (44).

### Infecciones por microorganismos productores de BLEE

**Infecciones del tracto urinario:** las infecciones del tracto urinario (ITU), hacen referencia a la presencia de microorganismos patógenos encontrados en la orina; la frecuencia en Estados Unidos es de 12,9%, en Europa de 19,6% y en los países que se encuentran en vías de desarrollo 24% (45). La Familia *Enterobacteriaceae* en especial *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp., son las responsables fundamentales de infecciones de vías urinarias (12).

Dentro de las infecciones bacterianas más comunes, las ITU se encuentran tan solo por debajo de aquellas que afectan las vías respiratorias (46). En pacientes ambulatorios tanto como en pacientes hospitalizados las

ITU representan un importantísimo factor de morbilidad y mortalidad, sobre todo en el grupo de pacientes ingresados en casas de salud, donde representan al menos entre el 25-50% de las infecciones en general (47). *Escherichia coli* se estima que es la causante del más de 60% de infecciones asociadas a las ITU (45).

En un estudio reciente *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente con un 52%, seguido por *Klebsiella pneumoniae* 15,6%, *Pseudomonas aeruginosa* 9%, *Proteus mirabilis* 7,3% y *Enterococcus* spp. en 3,2% de las muestras, solo fueron tomadas estas 5 bacterias dada su relevancia clínica (48). Un estudio retrospectivo de casos y controles en Jordania en 2012-2017, se analizaron 243 pacientes con ITU, de los cuales el 46% dieron positivo para BLEE, el uropatógeno más comúnmente aislado en el estudio fue *Escherichia coli* (49).

En Japón en 2016 un estudio retrospectivo, evidencio un aumento de pacientes pediátricos hospitalizados a causa de ITU, el 60,5% fue originado por *Escherichia coli* productora de BLEE, y el 39,5% restante se dio por *Escherichia coli* no BLEE (50). En Polonia entre 2011-2015, se reconocieron 46 infecciones por BLEE, con los siguientes resultados, *Escherichia coli* 43,5%, *Klebsiella pneumoniae* 36,9%, *Klebsiella oxytoca* 8,7%, *Enterobacter cloacae* 6,5%, *Proteus mirabilis* 2,2%, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* 2,2% (51). Un estudio retrospectivo, realizado en un lapso de 15 años, se analizaron 384 Urocultivos, donde los productores de BLEE fueron *Escherichia coli* 74,5%, *Klebsiella* spp. 12,4%, *Enterobacter cloacae* 7,2% y *Citrobacter freundii* 4% (52).

**Infecciones del torrente sanguíneo:** las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son un problema global con un porcentaje de mortalidad de hasta 40%, las *Enterobacterias* son un riesgo inminente por su farmacoresistencia, en especial la *Escherichia coli* por ser la más frecuente en este tipo de infección (53).

La Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net), notifico que en el año 2016 la bacteria con mayor incidencia en ITS fue *Escherichia coli* con un 70,5%; las ITS por bacilos gramnegativos productores de BLEE, reflejaron los siguientes datos, Islandia 4,2%, Noruega 6,6%, Francia 15,7%, España 18,1%, Bulgaria 57,4%, Grecia 60,8%; por su parte *Escherichia coli* obtuvo variaciones de 77,5% en Islandia a 24,3% en Bulgaria (54).

En Medellín un estudio de cohorte, prospectivo y multicéntrico durante 2014-2017, con 458 cepas de *Escherichia coli*, de pacientes con ITS, se obtuvo BLEE en el 17% de hemocultivos, 20,7 % en Urocultivos y 17,7% en ambas muestras (55). En Shanghái se aislaron muestras de 59 pacientes con ITS y se obtuvieron 67,7% para *Escherichia coli* productora de BLEE y el 27,5% fue por *Klebsiella pneumoniae*; mientras que el porcentaje fue de 58,4% y 43,0% respectivamente en otras regiones de China, según lo que reporta un estudio epidemiológico multicéntrico (56).

En Turquía un estudio transversal analizo muestras de pacientes pediátricos con infecciones del torrente

sanguíneo entre 2010-2015, se incluyeron 71 pacientes el 60,5% fueron por bacterias gramnegativas, donde se destacó la presencia de BLEE en *Klebsiella* spp. 60% y *Escherichia coli* 42,1% (57).

En Turquía un estudio retrospectivo, entre 2012-2017, se analizaron 305 cultivos de sangre y catéter, el 52,4 de los aislados correspondieron a bacterias Gram negativas productoras de BLEE, provenientes de patógenos de *Escherichia coli* 58% y *Klebsiella pneumoniae* 22,9% (58).

En África en el lapso de tiempo comprendido entre 2010-2014, en 525 cultivos de bacterias Gram negativas, 423 fueron de *Enterobacterias*, de estos 12,1% fueron productoras de BLEE (38).

**Infecciones gastrointestinales:** la colonización es una problemática para el crecimiento de futuras infecciones; en 2016 una revisión sistemática y de metaanálisis determino una colonización por BLEE con alcance al 50% de los pacientes (59). La variante más peligrosa de este patógeno, es *Escherichia coli* enterohemorrágica, porque puede causar heces con sangre y a continuación colitis hemorrágica, seguido de síndrome urémico hemolítico, desencadenando anemia hemolítica, trombocitopenia y daño renal y en varios casos trombocitopenia trombótica (60). Las infecciones gastrointestinales se dan en un 10 y 20% por la presencia de bacterias, entre las responsables se destacan *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* (61).

Un estudio observacional en Londres 2015, con un universo de 4006 pacientes con muestras de hisopados rectales para determinar colonización gastrointestinal, se determinó que el 9,0% era de *Escherichia coli* productor de BLEE, los aislados fueron los siguientes 77,8% *Escherichia coli*, 8,4% *Klebsiella pneumoniae*, 3,6% *Citrobacter freundii*, 2,8% *Enterobacter Cloacae* y el 3,3% de los ingresados desarrollaron más de una especie de BLEE; En Europa la prevalencia de colonización gastrointestinal por bacterias productoras de BLEE es de aproximadamente 10%, mientras que en el Sudeste Asiático tiene un porcentaje de 70% (41).

Una investigación en Perú, periodo 2013-2015 se analizaron 50 patógenos de *Salmonella entérica*, de las cuales el 80% presento resistencia a más de tres grupos de antibióticos, mientras que el 2% presentaron BLEE y otro 2% con un fenotipo BLEE tipo AmpC (62).

**Infecciones intraabdominales:** las infecciones intraabdominales (IAI) son una de las causas más frecuentes de bacteriemia secundaria en pacientes críticos con una representación del 11-15% de casos; las personas hospitalizadas que generan una infección intraabdominal postoperatoria, tienen un elevado riesgo de resultados contraproducentes como de mortalidad (63,64).

En los hospitales los pacientes ingresados corren con el riesgo de contraer IAI causadas por bacterias Gram negativas como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemas y *Acinetobacter* en conjunto con enterococos que generan resistencia

vancomicina que representan dificultades de tratamiento (64).

En México mediante un estudio SMART en 2009-2015, resulto una prevalencia de organismos productores de BLEE, *Escherichia coli* 54%, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* con 39%, 29% y 2% respectivamente, fueron más frecuentes *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en infecciones nosocomiales que en infecciones adquiridas en la comunidad (65).

Los aislados comunes en esta infección son *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp. y *Enterobacter* spp. con menos frecuencia *Pseudomonas aeruginosa*, las IAI producidas por *Enterobacterias* productoras de BLEE no excede su tasa de prevalencia de 10% (66). Los antibióticos más utilizados para el tratamiento de IAI son cefotaxima o ceftriaxona combinada con metronidazol, monoterapia con amoxicilina y ácido clavulánico (67).

Un estudio en España entre 2016-2017, evidencio estos datos en cuanto a la presencia de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* 25,4%, *Escherichia coli* 7,6% y *Klebsiella oxytoca* 1,4%, en todos los patógenos que presentaron BLEE la incidencia fue mayor en infecciones nosocomiales que en las dadas en la comunidad (68).

Un estudio retrospectivo entre 2015 y 2017, determino el crecimiento bacteriano observado en los pacientes fue del 66,3%, siendo un 11,7% infecciones combinadas, el microorganismo más común aislado fue *Escherichia coli* con un 40,8% que representa 58 de los 119 casos, de los cuales el 70,6% (41/58) eran productoras de BLEE y 27,5% fueron aislados multirresistentes, *Klebsiella pneumoniae* fue aislada en 9,2% de los casos (11/119) y el 72,7% (8/11) eran positivas para BLEE y 27,2% (3/11) fueron cepas resistentes a diversos fármacos (69).

**Meningitis bacteriana:** en la salud publica uno de las grandes amenazas es la meningitis bacteriana, sobre todo en países que se encuentran en vías de desarrollo, poseen altos niveles de mortalidad y morbilidad, cerca de 170.000 muertes anuales, afectando principalmente a niños (70).

Los patógenos causantes de meningitis en adultos, se dan por diversas bacterias entre ellas bacilos Gram negativos como lo son *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, en países como Taiwán *Klebsiella pneumoniae* es uno de los microorganismos más comunes, en el sudeste asiático la meningitis causada por *Klebsiella pneumoniae* ha sido asociada a una nueva variante *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvKP) que durante los últimos años tiene reportes de mortalidad que varían entre un 33.3% y 48.% (71).

*Escherichia coli*, es una de las causas más comunes de meningitis Gram negativa en recién nacidos, posee una mortalidad del 100% en pacientes no tratados y un 40% en aquellos que reciben un tratamiento antibiótico adecuado, la identificación de la infección en un estado temprano y el proceso que se lleve a cabo para combatirla son esenciales para reducir las tasas de mortandad (72).

Un estudio retrospectivo en México 2010-2017, analizaron 62,6% de gramnegativos productores de BLEE, el 42,25% *Acinetobacter baumannii* y 21,1% *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (73). Una revisión de literatura en el Reino de los países bajos, destaco 43 casos de meningitis por *Escherichia coli* en el periodo 1946 y 2016, y el 7% de estas presentaron BLEE (74).

**Neumonía:** la red mundialmente conocida como Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial (Global-PPS) en un estudio destaco la neumonía como la infección más usualmente tratada con antimicrobianos a nivel mundial, con un porcentaje de 19% de personas asistidas (75). Personas de todas las edades son propensas a adquirir neumonía, pero es más común en menores de 5 años y adultos mayores y en grupos vulnerables (76).

Las neumonías se catalogan de la siguiente manera: neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida en el hospital (HAP) y neumonía asociada al ventilador (VAP) (77). La CAP es una de las principales razones del ingreso de una persona a una institución de salud y se la relaciona a causa de muerte por agente infeccioso más común; con tasas menores de 2% en pacientes ambulatorios y 10% en personas hospitalizadas (78). El principal causante de la CAP es el *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo, la presencia de bacterias Gram negativas son un peligro, en especial *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Klebsiella pneumoniae*. Los Gram negativos poseen alta resistencia a los antimicrobianos, causando un reto en el tratamiento, por las complicaciones que se pueden generar (insuficiencia respiratoria, bacteriemia, shock y síndrome de dificultad respiratoria aguda) aumentando las tasas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial (75).

La Organización de neumonía adquirida en la comunidad (CAPO), revelo que en el periodo 2001-2011 las infecciones aumentaron sus tasas de mortalidad 7,3% en América del Norte, 9,1% en Europa y 13,3% en América del Sur; para 2013 la incidencia en Indonesia alcanzo el 4,5 a diferencia del 2018 que tenía 4%; las BLEE que se producen en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp, son capaces de inactivar Penicilinas y cefalosporinas, generando un problema pues se restringe el tratamiento propio para combatir la infección (79).

En cuanto a la VAP se le atribuye una incidencia de 50% en personas con lesiones cerebrales y traumatismos, las tasas de mortalidad van de 24 a 50% y los patógenos probables de infección son por lo general *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*; las *Enterobacterias* productoras de BLEE, junto a *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, son el tipo de resistencia más común en VAP y se le reconoce un 40% de riesgo por la infección (80).

Un estudio retrospectivo en México en el 2019 logro identificar 48 casos de VAP, de los cuales el 2% se atribuyó a la presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE; de la misma manera en Polonia en 2017 en un estudio retrospectivo se atribuyó un porcentaje de 26% a

*Enterobacterias* productoras de BLEE por VAP; en España en 2014 en un estudio prospectivo que trataba de HAP obtuvo como incidencia el 29% en *Klebsiella Pneumoniae* productora de BLEE (81).

En una investigación en la ciudad de Wuhan que comprendió el periodo 2015-2016 se estudiaron cultivos de *Escherichia coli* y *Klebsiella Pneumoniae* productores de BLEE que provocan neumonía, en total se analizaron 59 cepas con BLEE positivo, de ellas 52,54% correspondían a *Escherichia coli*, mientras que 47,45% a *Klebsiella pneumoniae*; el 62% de estas muestras correspondían a neumonía intrahospitalaria, el 22% a Neumonía adquirida en la comunidad y el 15,3% restante se le asocio a neumonía relacionada con el ventilador (54).

El bacilo gramnegativo productor de CAP, que predomina en todos los rangos de edad es la *Klebsiella pneumoniae* (82); se estima es responsable del 3 al 5% de las CAP en el Occidente, mientras que en África consta con un 15% y a nivel mundial se le atribuye un porcentaje de 11,8% (83). *Stenotrophomonas maltophilia* es muy popular por provocar infecciones nosocomiales primordialmente en pacientes inmunodeprimidos (84); Este patógeno se puede presentar en hábitats húmedos o acuáticos y ocasionar incluso bacteriemia en una persona inmunocomprometida (85).

Tiene una incidencia de 7,1 a 37,7 principalmente en infecciones hospitalarias, además se le asocia a una mortalidad de 25 al 75% en pacientes con neumonía y 20 al 60% en caso de bacteriemia; en un estudio de cohorte retrospectivo en Hungría, se analizaron los datos de aislamientos entre 2008-2017 se obtuvo el 71,84% de *Stenotrophomonas maltophilia*, de estas se coaislaron junto a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae* 3,45%, *Enterobacter cloacae* 1,20% y *Escherichia coli* 1,03% (84).

**Infecciones intrahospitalarias:** las infecciones intrahospitalarias o nosocomiales son aquellas que se generan dentro de una institución de salud, luego de 48 horas de estadía en el mismo u otro hospital; recientemente se ha notado un considerable incremento de BLEE producidas por bacilos gramnegativos, principalmente *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; en un reporte del año 2008 en España se reflejaron los siguientes datos: 16,6% *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* 11,8% en el total de aislamientos analizados (87). Las Bacterias Gram negativas resistentes son el principal problema que enfrentan las Áreas de Cuidados Intensivos de los hospitales, pues se relacionan directamente con infecciones intrahospitalarias adquiridas por equipo médico, entre estas se destaca la neumonía, ITS e ITU (12).

Un estudio de encuesta transversal en Rio de Janeiro, analizaron las muestras de pacientes neonatales y de cuidados intensivos pediátricos en 2014-2017, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productora de BLEE ocasionaron el 36,9% de colonizaciones en cuidados intensivos neonatales (35,9% en ITS asociada a catéter, 3,1% en VAP, 22,2% en ITU asociadas a catéter, 62,5% en

infección del sitio quirúrgico y 34,4% en sepsis), mientras que el 38,5% se dio en cuidados intensivos pediátricos (13,6% en ITS asociada a catéter, 13,8% en VAP, 34,6% en ITU asociadas a catéter y 8,7% en infección de sitio quirúrgico) (88).

Las infecciones nosocomiales aumentan la estancia de los pacientes en los hospitales y en consecuencia aumentan los costos médicos, además de extender las tasas de mortalidad; Son patógenos altamente resistentes a varios antimicrobianos incluidos los betalactámicos de amplio espectro (89), las *Pseudomonas aeruginosa* tienen capacidad de adaptación fisiológica, lo que la convierte en uno de las principales bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias (90).

Según los datos reportados por el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social, hubo un notable incremento en la incidencia de infecciones provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* con un porcentaje de 19,9% en el año 2013 a diferencia del año 2011 que apenas se reflejaba una incidencia de 6,9%; además es una fuerte amenaza en potencias mundiales, en Estados Unidos su prevalencia es de 7,1% y en Países Europeos 8,9% (91).

*Acinetobacter baumannii* tiene capacidad de sobrevivencia en lugares húmedos y secos, les proporciona facilidad para alojarse en desinfectantes (92); puede ocasionar neumonía, infección del SNC, infección de vías urinarias, abscesos abdominales y septicemia (93). La edad de los pacientes significa un factor importante, pues los adultos mayores son más propensos a adquirir una infección, esto debido a la funcionalidad de su organismo y al deterioro del mismo (94).

*Klebsiella pneumoniae* está dentro de las diez primordiales promotoras de infecciones nosocomiales (60). La HAP se da en un 7% en pacientes no ventilados, pero el 8 y 12% corresponden a pacientes ingresados que reciben ventilación, los pacientes con septicemia y alcoholismo pueden tener una tasa de mortalidad de 50 al 100% (83).

*Escherichia coli* tiene gran importancia dentro de las *Enterobacterias*, se relaciona con ITU, meningitis bacteriana especialmente en niños, otitis, septicemia, neumonías, infecciones oculares, infecciones de heridas y síndrome diarreico humano (60). Un estudio prospectivo, en 2015 en Yucatán, de 236 aislamientos bacterianos de pacientes con infecciones nosocomiales, de los cuales se destacaron 33 cultivos bacterianos de *Escherichia coli* y de ellos 11 productores de BLEE (95).

El grupo "Germen" publico los resultados de aislamientos de *Escherichia coli* correspondientes al periodo 2017-2019 donde se estudiaron los casos para determinar producción de BLEE, se obtuvieron los siguientes resultados, en pacientes en el área de cuidados intensivos en 2017: 17,8%, en 2018 17,8% y en 2019 23,5%, en las áreas no UCI 14,2%; 14,2% y 19,5% respectivamente, mientras que en pacientes ambulatorios 10,4%; 10,4% y 12,0% (96).

### Bacilos Gram negativos productores de BLEE

A diferencia de las bacterias Gram positivas, las Gram negativas generan mayor resistencia antimicrobiana debido a su estructura, pues carecen de una parte importante en su envoltura, se trata de la membrana externa, la ausencia de esta capa facilita la resistencia a Betalactámicos, colistinas, quinolonas y varios antibióticos más (12). Los bacilos gramnegativos tienen la facilidad de provocar infecciones que afectan a la mayoría de sistemas del organismo (sistema digestivo, nervioso, urinario y torrente sanguíneo) ocasionando desde gastroenteritis hasta meningitis severa, la capacidad que desarrollan para colonizar los intestinos, vías respiratorias y la piel, hace que sea más fácil la diseminación en todo el cuerpo, más aún en personas inmunocomprometidas (27).

La familia de *Enterobacteriaceae* es responsable al menos del 80% de los cultivos bacterianos por agentes Gram negativos, las que causan enfermedades en humanos se destacan *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* y *Salmonella*; por otra parte, los bacilos Gram negativos no fermentadores *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas* y *Moraxella* (27).

Las bacterias se exponen a varias dificultades para sobrevivir, pues tratan de adaptarse a varios lugares que son incompatibles con su estructura y fisiología, su capacidad de ajustarse a diferentes ambientes y combatir la respuesta inmunitaria de los organismos es excepcional, dentro del huésped deben enfrentarse a modificaciones de temperatura y pH, sales biliares, agregados antibióticos y necesidad de nutrientes para su fortalecimiento; la gran aliada de los gramnegativos es su envoltura, pues es la responsable de protegerla de los cambios ambientales, esta misma se encarga de la importación y exportación, pues es la barrera entre el medio celular y extracelular; tiene el trabajo de conservar la homeostasis y remediar cualquier deterioro en la capa externa, para así mantener la bacteria en funcionalidad (28).

**Enterobacterias:** la familia *Enterobacteriaceae* es parte de los gramnegativos, cuenta con más de 40 géneros y 150 especies, pero pocos se consideran como microorganismos potenciales (*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*) también se destacan los microorganismos oportunistas (*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia* y *Edwardsiella*) (29). Las *Enterobacterias* no forman esporas, son capaces de desarrollarse con y sin la presencia de oxígeno, poseen una complicada estructura antigénica, por las toxinas que genera y sus factores de virulencia, son una familia con un gran problema de salud (100).

Por lo general el tratamiento para la infección por *Enterobacterias* se basa en la administración de betalactámicos; las *Enterobacterias* responsables de desarrollar betalactamasas principalmente son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, además de *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, *Klebsiella oxytoca*,

*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* (100). Otros factores a favor de la resistencia son: variaciones en la permeabilidad de la capa externa por pérdida de porinas, la disposición de bombas de flujo, sobreproducción de  $\beta$ -lactamasas tipo Amp-C y producción de enzimas inactivadoras (101).

**Bacilos Gram negativos no fermentadores de la glucosa:** los bacilos Gram negativos no fermentadores (NFGNB), a diferencia de las *Enterobacterias* estos solo pueden desarrollarse con presencia de oxígeno, aunque tampoco forman esporas y crean la energía adecuada para llevar a cabo su metabolismo, a través de la vía oxidativa; la capacidad que tienen para permanecer vivos en ambientes poco favorables, les ha permitido adaptarse a varios entornos desde el suelo, hasta ambientes hospitalarios (equipos de anestesiología, lavamanos, soluciones intravenosas, agua destilada), destacando a este grupo como responsables de varias de las infecciones nosocomiales a nivel mundial (102).

A los NFGNB se les atribuye la presencia de varias infecciones intrahospitalarias: neumonía asociada al ventilador, septicemia, infección de vías urinarias e infecciones de heridas quirúrgicas (102). El CDC cataloga a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, como responsables de una amenaza grave por su capacidad de resistencia (103).

***Pseudomonas aeruginosa:*** este patógeno es responsable de infecciones devastadoras, por su capacidad de adaptación a diversos ambientes, se lo atribuye como uno de los principales microorganismos en causar infecciones intrahospitalarias y oportunistas en personas inmunosuprimidas, con fibrosis quística y enfermedad pulmonar grave; su resistencia a  $\beta$ -lactámicos, se da por mutación puntual que generan Betalactamasas tipo AmpC, finalizando en la producción de BLEE (103).

***Acinetobacter baumannii:*** es un microorganismo oportunista que puede causar bacteriemia, neumonía, infección de vías urinarias y meningitis, tanto en una institución de salud como en la comunidad (en personas inmunodeprimidas), entre los factores que ayudan a su persistencia los medios ambientales desfavorables tenemos: resistencia a la desecación, formación de biopelículas, sistemas de secreción y de adquisición de micronutrientes, de esta forma tienen éxito en resistir a varios antimicrobianos (104).

### Métodos

El tipo de investigación es descriptiva con diseño documental, por medio de una revisión sistemática, con el fin de evaluar Betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos, caracterización y prevalencia por tipo de infección, se utilizaron las bases de datos de publicaciones científicas, como es: Medline, PubMed, SciELO, Free Medical Journals, Cochrane Library y google académico, la información enfocada a los últimos 3 años de publicación, se incluyeron artículos en inglés y español,



de esta manera ampliar los criterios de búsqueda: bacterias Gram negativas con resistencia tipo BLEE, infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados y ambulatorios, caracterización y prevalencia en infecciones de vías urinarias, nosocomiales, del torrente sanguíneo, intraabdominales, gastrointestinales, meningitis y neumonía.

Se excluyeron los artículos de más de tres años de publicación, contenido de infecciones por BLEE en Gram positivos o cocos Gram negativos y resistencias no correspondientes a BLEE; se analizaron 104 artículos, los cuales se obtuvieron utilizando la combinación de los siguientes términos MeSH: resistencia bacteriana, BLEE, bacilos Gram negativos, prevalencia, infecciones adquiridas en la comunidad, infecciones nosocomiales (Tabla 1).

**Tabla 1.** Investigación detallada según criterios de búsqueda

Buscadores	Bacterias Gram negativas con resistencia tipo BLEE	Caracterización y prevalencia por tipo de infección	Cantidad
PubMed	41	31	72
SciELO	8	4	12
Dialnet	1	3	4
Free Medical Journals	1	3	4
Cochrane Library	1	1	2
Google Académico	7	3	10
TOTAL	59	45	104

## Resultados

La Tabla 2 muestra la bibliografía consultada en este estudio sistemático, podemos notar claramente que el principal tipo de enzima vinculada a la producción de BLEE es la CTX-M; de acuerdo con la clasificación de Ambler esta enzima forma parte de la Clase A (10), pero la categorización de Bush lo destaca en el Grupo 2 (9); es necesario resaltar que las CTX-M son muy conocidas debido a la frecuencia con que se presentan en cualquier tipo de infección y generan resistencia (33). No menos importante se tiene a las TEM y SHV que están dentro de la misma clasificación que la CTX-M y son enzimas potenciales para el desarrollo de BLEE.

Estadísticamente se estima que la familia de *Enterobacteriaceae* es la responsable del 80% de los cultivos por bacterias Gram negativas, entre las cuales destacan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* como agentes patógenos para los humanos (49), sin embargo los bacilos no fermentadores son agentes patógenos que al pasar los años han tomado fuerza y se destacan en infecciones principalmente hospitalarias y también son productores de BLEE, en este grupo *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* son las más alarmantes por su

capacidad de resistir la acción de los antibióticos (Tabla 3) (103).

El tratamiento de las BLEE representan un desafío a los médicos, pues son resistentes a Penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, un grupo de antibióticos que es muy común para tratar varias infecciones bacterianas, por otra parte estos patógenos productores de BLEE pueden ser tratados con otros antimicrobianos como Cefamicinas, moxalactam y carbapenémicos, pero el abuso de este grupo de fármacos puede llegar a ocasionar otros tipos de resistencia (12); el tratamiento puede ser aún más complicado en el caso de los bacilos Gram negativos productores de BLEE, pues son resistentes a fluoroquinolonas, Sulfametoxazol, aminoglucósidos, trimetoprima y tetraciclina, además de que poseen una estructura que hace más fácil su inhibición de betalactámicos, colistinas y quinolonas (12). Las *Enterobacterias* en especial influyen sobre cefalosporinas de tercera generación, según los reportes del CLSI en 2010 se establecieron los nuevos cortes de resistencia a cefazolin, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y aztreonam, de la misma forma en 2014 se actualizaron los puntos de corte de Cefepime; la resistencia a este grupo de antibióticos genera muchos problemas (27-32) (Tabla 4).

Un estudio Irlandés destaca que *Escherichia coli* es el principal patógeno en la presencia de infecciones de vías urinarias e infecciones del torrente sanguíneo con una prevalencia de 60,5% (23), un estudio retrospectivo en Japón en 2016 destaca a *Escherichia coli* con 60% de prevalencia en ITU (45), en un estudio Chino entre 2004-2014, *Escherichia coli* consto con una prevalencia de 58,4%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* 43,0% ambos causantes de infección en el torrente sanguíneo (56); una revisión publicada en el 2019 menciona que las infecciones gastrointestinales se dan en un 10 y 20% por bacterias, entre las que destaca *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella* (61), en Londres 2015 la prevalencia por *Escherichia coli* fue de 9,0% (41), en Perú en los años 2013-2015 la prevalencia fue de 2% para *Salmonella* (62); las IAI provocadas por patógenos gramnegativos productores de BLEE en México entre 2009-2015 presentaron los siguientes resultados *Escherichia coli* 54%, *Klebsiella pneumoniae* 39%, *Klebsiella oxytoca* 29% y *Proteus mirabilis* 2%, a diferencia de un estudio en España en el lapso 2015-2017, donde *Klebsiella pneumoniae* tiene una prevalencia de 25,4% seguido de *Escherichia coli* 7,6% y 1,4% correspondiente a *Klebsiella oxytoca* (68); Un estudio chino destaca a *Acinetobacter baumannii* y algunas *Enterobacterias* más específicamente *Klebsiella pneumoniae* como responsables principales de meningitis bacteriana en neonatos por Gram negativos (71), en México durante el 2010-2017 se estudiaron 114 casos, donde el 42,25% fue por Gram negativos, *Acinetobacter baumannii* alcanza la prevalencia de 42,25 y el 21,1 fue correspondiente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (73). Por otra parte, un estudio ecuatoriano destaca a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE como causantes de infecciones nosocomiales en América Latina desde el 2005, con una prevalencia que va desde 11 a 25% y 45 al

53% respectivamente (24); así mismo en Rio de Janeiro entre 2014-2017 hubo una prevalencia de 36,9% en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en infecciones

intrahospitalarias en las áreas de cuidados intensivos neonatales y pediátricos (88) (Tabla 5).

**Tabla 2.** Caracterización de BLEE en Gram negativos

Tipo de infección	Patógeno	Fenotipos	Referencia
Infección del tracto urinario	83,22% <i>Escherichia coli</i> ; 16,78% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M 50%, SHV 2% ( <i>Escherichia coli</i> ); CTX-M 35,4%, SHV 6,3% ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	(35)
	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M 88%, TEM 54%, SHV 15%	(36)
	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M 70,5%; TEM 13,1%; CTX-M+TEM 13,1%; otros fenotipos 3,3%	(37)
Infección del torrente sanguíneo	45,5% <i>Klebsiella</i> spp; 5,7% <i>Escherichia coli</i> ; 16,2% <i>Acinetobacter</i> spp; 1,3% <i>Salmonella</i> no tifoidea	TEM, CTX-M	(38)
	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M	(39)
Infecciones gastrointestinales	87,5% <i>Escherichia coli</i> ; 12,5% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M 91%; SHV 9%	(40)
	9% <i>Escherichia coli</i>	CTX-M 83%	(41)
Neumonía	76,5% <i>Escherichia coli</i>	CTX-M-1; CTX-M-9; TEM	(42)
	33,71% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M-15 63,33%; SHV-28 6,67%; TEM-53 6,67%	(43)
	Enterobacterias 50%	95,8% CTX-M	(44)

**Tabla 3.** Bacilos Gram negativos productores de BLEE de acuerdo al tipo de infección

Tipo de Infección	Bacilos Gram Negativo	Referencias
Infección del tracto Urinario	<i>Pseudomonas</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp, <i>Escherichia coli</i>	(45,12,46-52)
Infección del Torrente Sanguíneo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Acinetobacter</i>	(38,53-58)
Infecciones Gastrointestinales	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>	(41,59-62)
Infecciones Intraabdominales	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> spp. y <i>Enterobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(63-69)
Meningitis Bacteriana	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> y otras <i>Enterobacterias</i>	(70-74)
Neumonía	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp	(75-86,94)
Infecciones Nosocomiales	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> .	(12,60,83,84,87-96)

**Tabla 4.** Antibióticos utilizados para detección de BLEE y su susceptibilidad

Antibiótico	S (mg/l)	I (mg/l)	R (mg/l)	Referencia
Cefazolin	≤ 1	2	≥ 4	
Cefotaxima	≤ 1	2	≥ 4	
Ceftriaxona	≤ 1	2	≥ 4	
Ceftazidima	≤ 4	8	≥ 16	(32)
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	
Cefepime	≤ 2	4-8	≥ 16	

**Tabla 5.** Prevalencia de bacilos Gram negativos productores de BLEE por tipo de infección.

Año/Lugar	Tipo de estudio	Población de estudio	Tipo de infección	Prevalencia de BLEE por bacilos Gram negativos.	Referencia
2012-2017 Jordania	Retrospectivo de casos y controles	243	Infección de vías urinarias	46%	(49)
2016 Japón	Retrospectivo	152	Infección de vías urinarias	60,5% <i>Escherichia coli</i>	(50)
2011-2015 Polonia	Retrospectivo	537	Infección de vías urinarias	43,5% <i>Escherichia coli</i> ; 36,9% <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; 8,7% <i>Klebsiella oxytoca</i> ; 6,5% <i>Enterobacter cloacae</i> ; 2,2% <i>Proteus mirabilis</i> 2,2% <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(51)
2001-2016 Estados Unidos	Retrospectivo	384	Infección de vías urinarias	74,5% <i>Escherichia coli</i> ; 12,4% <i>Klebsiella spp</i> ; 7,2% <i>Enterobacter cloacae</i> ; 4% <i>Citrobacter freundii</i>	(52)
2014-2017 Colombia	Cohorte prospectiva, multicéntrico	458	Infección del torrente sanguíneo	20,7%	(55)
2015-2017 Shanghai	Epidemiológico multicéntrico	59	Infección del torrente sanguíneo	67,7% <i>Escherichia coli</i> ; 27,5% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(56)
2004-2014 China	Epidemiológico multicéntrico	2240	Infección del torrente sanguíneo	58,4% <i>Escherichia coli</i> ; 43% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(56)
2010-2015 Turquía	Transversal	71	Infección del torrente sanguíneo	60% <i>Klebsiella spp.</i> ; 42,1% <i>Escherichia coli</i>	(57)
2012-2017 Turquía	Retrospectivo	305	Infección del torrente sanguíneo	58% <i>Escherichia coli</i> ; 22,9% <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(58)
2010-2014 África	Programa de vigilancia	525	Infección del torrente sanguíneo	12,1%	(38)
2015 Londres	Observacional	4006	Infecciones Gastrointestinales	9,0% <i>Escherichia coli</i>	(41)
2013-2015 Perú	-	50	Infecciones Gastrointestinales	2% <i>Salmonella</i>	(62)
2009 – 2015 México	Estudio SMART	2.682	Infecciones intraabdominales	54% <i>Escherichia coli</i> ; 39% <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; 29% <i>Klebsiella oxytoca</i> ; <i>Proteus mirabilis</i> 2%	(65)
2010 – 2017 México	Retrospectivo	114	Meningitis Bacteriana	42,25% <i>Acinetobacter baumannii</i> ; 21,1% <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(74)
2014-2017 Rio de Janeiro	Encuesta transversal	10 210	Infecciones nosocomiales	36.9% <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>	(88)
2015 México	Prospectivo	236	Infecciones nosocomiales	4,66%	(95)
2017 Colombia	(Germen)	-	Infecciones nosocomiales	17,8% <i>Escherichia coli</i> (UCI); 14,2% <i>E. coli</i> (No UCI)	(96)
2018 Colombia	(Germen)	-	Infecciones nosocomiales	17,8% <i>Escherichia coli</i> (UCI); 14,2% <i>Escherichia coli</i> (No UCI)	(96)
2019 Colombia	(Germen)	-	Infecciones nosocomiales	23,5% <i>Escherichia coli</i> (UCI); 19,5% <i>Escherichia coli</i> (No UCI)	(96)

## Discusión

En esta revisión sistemática se consideraron 104 artículos, 59 sobre bacterias Gram negativas con resistencia tipo BLEE y 45 acerca de caracterización y prevalencia por tipo de infección. Las *Enterobacterias* y los bacilos Gram negativos no fermentadores en la actualidad forman parte de una problemática a nivel mundial, debido a la capacidad que tienen para generar resistencia antimicrobiana, como consecuencia de esto se elevan las tasas de morbilidad afectando la situación socioeconómica al disminuir la calidad de la

vida de las personas y por el aumento de descensos en instituciones de salud (12).

Basado en la bibliografía estudiada se puede decir que la *Escherichia coli* es el agente patógeno productor de BLEE más común, destacándose en infecciones de tracto urinario, del torrente sanguíneo, gastrointestinales, intraabdominales, nosocomiales y meningitis bacteriana; un estudio transversal analítico estima que América Latina superó el 30% de infecciones causadas por cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE (26); por otra parte un estudio descriptivo en Perú cataloga a la *Klebsiella*

*pneumoniae* y *Escherichia coli* como las *Enterobacterias* que tienen mayor facilidad de desarrollar BLEE, debido a la presencia de enzimas que pueden ser de tipo TEM, SHV Y CTX-M, pues son las responsables de generar resistencia, entre ellas la más destacada a nivel mundial es la CTX-M (22), que es más sensible a tazobactam que al ácido clavulánico (33).

El verdadero problema con los bacilos Gram negativos productores de BLEE, es la complicación del tratamiento, debido a que inactivan la acción de la penicilina y cefalosporinas que son agentes antimicrobianos importantes en la industria farmacéutica, el tratamiento sugerido es la administración de cefamicinas, moxalactam y carbapenémicos, pero un punto que se debe recalcar es que el abuso de este tratamiento puede generar otro tipo de resistencias e incluso podría presentar resistencia a múltiples fármacos; es por esta razón que las *Enterobacterias* son consideradas como una gran amenaza (17).

La prevalencia de las BLEE infecciones causadas por Bacilos Gram negativos presenta valores considerables en varias partes del mundo; en las infecciones de vías urinarias el principal agente causal es la *Escherichia coli*; en un estudio retrospectivo en Polonia se aislaron el 43,5% de este patógeno (51), mientras que en Estados Unidos en un estudio similar se aisló el 74,5% de esta *Enterobacteria* (52); en ambos casos la *Klebsiella pneumoniae* es la segunda más recurrente seguida por *Enterobacter cloacae*; en cuanto a la infección del torrente sanguíneo al igual que en las infecciones del tracto urinario, las principales responsables de la farmacoresistencia son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (56-58), coincidiendo esta información en 3 tipos de estudios diferentes; respecto a las infecciones gastrointestinales se tiene *Salmonella* y *Escherichia coli* como productoras de BLEE (41,62).

La infección intraabdominal puede deberse en mayores tasas a *Escherichia coli*, de la misma forma seguido por *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*; el caso que se detalla de meningitis se debe a la acción de bacilos Gram negativos no fermentadores como son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (74); no menos importante las infecciones causadas en el hospital un estudio ecuatoriano destaca a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE como causantes de infecciones nosocomiales en América Latina desde el 2005, con una prevalencia que va desde 11 a 25% y 45 al 53% respectivamente (24), a diferencia de Río de Janeiro que en un lapso de 3 años mantuvo una tasa de prevalencia de 36,9% de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en cuidados intensivos pediátricos (88).

### Conclusión

La resistencia bacteriana ha demostrado tener una importante prevalencia a lo largo de los años en distintas partes del mundo, destacándose los bacilos Gram negativos productores de BLEE, de acuerdo a la

información bibliográfica tomada en cuenta en esta revisión, las infecciones descritas fueron infección de vías urinarias, del torrente sanguíneo, gastrointestinales, intraabdominales y nosocomiales, además de neumonía y meningitis; de todos los patógenos aislados en estas, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron las bacterias más frecuentemente encontradas con prevalencias en cifras que varían desde un 40 hasta un 60% en los diversos tipos de infecciones ya sean dadas en ambientes hospitalarios o en la comunidad, de manera notoria se observa también que de las enzimas vinculadas a la producción de BLEE, la enzima CTX-M es la más frecuente, seguida de cerca por TEM y SHV, quienes se encuentran en la misma línea de clasificación y tienen potencial para el desarrollo de BLEE. La problemática que desencadena el tratamiento sugerido para las BLEE con antibióticos como cefamicinas, moxalactam, y carbapenémicos, es el posterior surgimiento de otros tipos de resistencia, lo que resultaría en un dilema para el personal de salud al momento de un tratamiento, por tal motivo la presencia de BLEE representa un alza importante en las tasas de morbilidad a nivel mundial.

### Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de interés y relaciones durante la realización del estudio

### Financiamiento

El estudio fue financiado por la Universidad Estatal del Sur de Manabí (UNESUM).

### Referencias Bibliográficas

1. Sutherland T, Mpirimbanyi C, Nziyomaze E, Niyomugabo J-P, Niyonsenga Z, Muvunyi CM, et al. Widespread antimicrobial resistance among bacterial infections in a Rwandan referral hospital. PLoS One [Internet]. 2019;14(8):e0221121. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221121>. DOI: [10.1371/journal.pone.0221121](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221121) PMID [31443107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443107/) PMCID [PMC6707788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6707788/)
2. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, Jiménez-Guillermo JG, Molina-Salinas GM. High Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Gram-Negative Isolated Bacilli in Intensive Care Units at a Tertiary-Care Hospital in Yucatán Mexico. Medicina (B Aires). 2019;55(9):588. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/9/588> DOI: [10.3390/medicina55090588](https://doi.org/10.3390/medicina55090588) PMID [31540314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540314/) PMCID [PMC6780114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6780114/)
3. Gupta V, Ye G, Olesky M, Lawrence K, Murray J, Yu K. Trends in resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* species in hospitalized patients in the United States: 2013–2017. BMC Infect Dis [Internet]. 2019;19(1):742. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4387-3> DOI:

- [10.1186/s12879-019-4387-3](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4387-3) PMID [31443635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443635/) PMCID [PMC6708167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6708167/)
4. Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Taylor K, et al. Índices de resistencia a los antibióticos en aislamientos clínicos en Santo Domingo, Ecuador. *Práctica Fam Rural* [Internet]. 2020;5(1). Disponible en: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144> DOI: [10.23936/pfr.v5i1.144](https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144)
  5. Ugwu MC, Shariff M, Nnajide CM, Beri K, Okezie UM, Iroha IR, et al. Phenotypic and Molecular Characterization of  $\beta$ -Lactamases among Enterobacterial Uropathogens in Southeastern Nigeria. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2020;2020:5843904. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/5843904> DOI: [10.1155/2020/5843904](https://doi.org/10.1155/2020/5843904) PMID [32184910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184910/) PMCID [PMC7060859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7060859/)
  6. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2016;32(1):25-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0885066615619895> DOI: [10.1177/0885066615619895](https://doi.org/10.1177/0885066615619895) PMID [26772199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772199/)
  7. Khanna NR, Gerriets V. Beta Lactamase Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557592/>
  8. Latorre-Barragan MF, Zurita-Leal AC, Gudiño Gomezjurado ME. Resistencia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en países latinoamericanos. *Medwave*. 2019;19(10):e7729. Spanish. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act> DOI: [10.5867/medwave.2019.10.7729](https://doi.org/10.5867/medwave.2019.10.7729) PMID [31821318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821318/)
  9. Karen B. Past and Present Perspectives on  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;62(10):e01076-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18> DOI: [10.1128/AAC.01076-18](https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18) PMID [30061284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30061284/) PMCID [PMC6153792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6153792/)
  10. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol* [Internet]. 2019;431(18):3472-500. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619301822> DOI: [10.1016/j.jmb.2019.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002) PMID [30959050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959050/) PMCID [PMC6723624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6723624/)
  11. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2019;97(7):486-501B. DOI: [10.2471/BLT.18.225698](https://doi.org/10.2471/BLT.18.225698). Erratum in: *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):580. PMID [31258218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258218/) PMCID [PMC6593334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6593334/)
  12. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020;25(6):1340. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144564/> DOI: [10.3390/molecules25061340](https://doi.org/10.3390/molecules25061340) PMID [32187986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187986/) PMCID [PMC7144564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7144564/)
  13. Ogawara H. Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in Antibiotic-Producing and Pathogenic Bacteria. *Molecules*. 2019;24(19):3430. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/19/3430> DOI: [10.3390/molecules24193430](https://doi.org/10.3390/molecules24193430) PMID [31546630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546630/) PMCID [PMC6804068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6804068/)
  14. Serra Valdés MÁ. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2017;16(3):402-19. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2017000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011)
  15. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10:539. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00539> DOI: [10.3389/fmicb.2019.00539](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539) PMID [30988669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988669/) PMCID [PMC6452778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6452778/)
  16. Vock I, Aguilar-Bultet L, Egli A, Tamma PD, Tschudin-Sutter S. Independent, external validation of clinical prediction rules for the identification of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriales*, University Hospital Basel, Switzerland, January 2010 to December 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020;25(26):1900317. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.1900317> DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.1900317](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.1900317) PMID [32643598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643598/) PMCID [PMC7346366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7346366/)
  17. Ouchar Mahamat O, Lounnas M, Hide M, Dumont Y, Tidjani A, Kamougam K, et al. High prevalence and characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Chadian hospitals. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):205. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3838-1> DOI: [10.1186/s12879-019-3838-1](https://doi.org/10.1186/s12879-019-3838-1) PMID [30819135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819135/) PMCID [PMC6396450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6396450/)
  18. Ljungquist O, Schönbeck M, Riesbeck K, Tham J. Risk factors associated with prolonged intestinal colonization of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* - a prospective cohort study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2637-2648. Disponible en: <https://www.dovepress.com/risk-factors-associated-with-prolonged-intestinal-colonization-of-esbl-peer-reviewed-fulltext-article-IDR> DOI: [10.2147/IDR.S205163](https://doi.org/10.2147/IDR.S205163) PMID [31693716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693716/) PMCID [PMC6716591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6716591/)

19. Aworh MK, Kwaga J, Okolocha E, Mba N, Thakur S. Prevalence and risk factors for multi-drug resistant *Escherichia coli* among poultry workers in the Federal Capital Territory, Abuja, Nigeria. PLoS One [Internet]. 2019;14(11):e0225379. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225379>. DOI: [10.1371/journal.pone.0225379](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225379) PMID [31751388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751388/) PMCID [PMC6872178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6872178/)
20. Klibi A, Jouini A, Boubaker El Andolsi R, Kmiha S, Ben Hamda C, Ghedira K, et al. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Staphylococci and Gram Negative Bacteria as Cause of Clinical Bovine Mastitis in Tunisia. Biomed Res Int [Internet]. 2019;2019:2165316. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/2165316>. DOI: [10.1155/2019/2165316](https://doi.org/10.1155/2019/2165316) PMID [31534954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534954/) PMCID [PMC6732581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6732581/)
21. Bubpamala J, Khuntayaporn P, Thirapanmethree K, Montakantikul P, Santanirand P, Chomnawang MT. Phenotypic and genotypic characterizations of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Thailand. Infect Drug Resist. 2018;11:2151-2157. Disponible en: <https://www.dovepress.com/phenotypic-and-genotypic-characterizations-of-extended-spectrum-beta-l-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>. DOI: [10.2147/IDR.S174506](https://doi.org/10.2147/IDR.S174506) PMID [30464558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464558/) PMCID [PMC6223337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6223337/)
22. Falconí Sarmiento A, Nolasco Mejía M, Bedoya Rozas A, Amaro Giraldo C, Málaga G. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2018;35(1):62-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000100010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000100010). DOI: [10.17843/rpmpesp.2018.351.3601](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3601) PMID [29924279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924279/)
23. Ludden C, Decano AG, Jamrozy D, Pickard D, Morris D, Parkhill J, et al. Genomic surveillance of *Escherichia coli* ST131 identifies local expansion and serial replacement of subclones. Microb Genomics [Internet]. 2020;6(4):e000352. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/mgen/10.1099/mgen.0.000352>. DOI: [10.1099/mgen.0.000352](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000352) PMID [32213258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213258/) PMCID [PMC7276707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7276707/)
24. Latorre-Barragan MF, Zurita-Leal AC, Gudiño Gomezjurado ME. Resistencia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en países latinoamericanos. MedWave. 2019;19(10):e7729. Spanish. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act> DOI: [10.5867/medwave.2019.10.7729](https://doi.org/10.5867/medwave.2019.10.7729) PMID [31821318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821318/)
25. Pachay Solórzano JW. Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont Solca, Portoviejo. Rev Univ y Soc. 2018;10(5):219-23. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2218-36202018000500219](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202018000500219)
26. Jaimes-Vélez AM, Solís-Ayala E. Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos. Med Int Mex. 2017;33(5):605-611. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76649>
27. Gonzales E, Patiño L, Ore E, Martínez V, Moreno S, Cruzado NB, et al. B-lactamasas de espectro extendido tipo CTX-M en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú. Rev Medica Hered [Internet]. 2019;30(4):242-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2019000400005&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2019000400005&script=sci_arttext&tlng=en) DOI: [10.20453/rmh.v30i4.3659](https://doi.org/10.20453/rmh.v30i4.3659)
28. De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of  $\beta$ -Lactam Resistance in *Enterobacteriaceae*. Int J Mol Sci. 2020;21(14):2090. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/14/5090> DOI: [10.3390/ijms21145090](https://doi.org/10.3390/ijms21145090) PMID [32708513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708513/) PMCID [PMC7404273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7404273/)
29. Solís Bustos MD, Cruz Celi LV. Incidencia de microorganismos Cepa BLEE asociada a factores de riesgo séptico en pacientes con infecciones del tracto urinario en el servicio de UCI en un hospital de segundo nivel "Hospital General IESS Ceibos" [Internet]. [Grado en Medicina]. Guayaquil-Guayas. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14965>
30. Beyene D, Bitew A, Fantew S, Mihret A, Evans M. Multidrug-resistant profile and prevalence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase and carbapenemase production in fermentative Gram-negative bacilli recovered from patients and specimens referred to National Reference Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. PLoS One [Internet]. 2019;14(9):e0222911. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222911> DOI: [10.1371/journal.pone.0222911](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222911) PMID [31553773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553773/) PMCID [PMC6760794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6760794/)
31. Malekjamshidi MR, Zandi H, Eftekhari F. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and integron gene carriage in multidrug-resistant *Klebsiella* species isolated from outpatients in Yazd, Iran. Iran J Med Sci [Internet]. 2020;45(1):23-31. Disponible en: [https://ijms.sums.ac.ir/article\\_45334.html](https://ijms.sums.ac.ir/article_45334.html) DOI: [10.30476/ijms.2019.45334](https://doi.org/10.30476/ijms.2019.45334) PMID [32038056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038056/) PMCID [PMC6983277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6983277/)

32. Sheu C-C, Lin S-Y, Chang Y-T, Lee C-Y, Chen Y-H, Hsueh P-R. Management of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: current evidence and future prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018;16(3):205-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1436966> DOI: [10.1080/14787210.2018.1436966](https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1436966) PMID [29402125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402125/)
33. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribution and molecular characterization of beta-lactamases in Gram negative bacteria in Colombia (2001-2016). *Biomedica* [Internet]. 2019;39(Suppl 1):199-220. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351> DOI: [10.7705/biomedica.v39i3.4351](https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351) PMID [31529860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529860/)
34. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care* [Internet]. 2020;8(1):13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6> DOI: [10.1186/s40560-020-0429-6](https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6) PMID [32015881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015881/)
35. Lacava-Pereira J, Martins-Volco L, Baracy-Klafke G, Stone-Vieira R, Vitola-Gonçalves C, Bastos-Ramis I, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2018;25(2):173-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0046> DOI: [10.1089/mdr.2018.0046](https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0046) PMID [30133334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133334/)
36. Pourakbari B, Mamishi S, Shokrollahi MR, Heydari H, Mahmoudi S, Banar M, et al. Molecular characteristics and antibiotic resistance profiles of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in children admitted to children's referral hospital of Qom, Iran. *Ann Ig* [Internet]. 2019;31(3):252-62. Disponible en: [http://www.seu-roma.it/riviste/annali\\_igiene/open\\_access/articoli/31-03-07-Pourakbari.pdf](http://www.seu-roma.it/riviste/annali_igiene/open_access/articoli/31-03-07-Pourakbari.pdf) DOI: [10.7416/ai.2019.2288](https://doi.org/10.7416/ai.2019.2288) PMID [31069370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069370/)
37. Galindo-Méndez M. Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2018;35(1):29-35. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/129> DOI: [10.4067/s0716-10182018000100029](https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029) PMID [29652969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652969/)
38. Toy T, Pak GD, Duc TP, Campbell JI, El Tayeb MA, Von Kalckreuth V, et al. Multicountry Distribution and Characterization of Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-associated Gram-negative Bacteria From Bloodstream Infections in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;69(Suppl 6):S449-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz450> DOI: [10.1093/cid/ciz450](https://doi.org/10.1093/cid/ciz450) PMID [31665776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665776/) PMID [31665776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665776/) PMID [31665776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665776/) PMID [31665776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665776/)
39. Daga AP, Koga VL, Soncini JGM, de Matos CM, Perugini MRE, Pelisson M, et al. *Escherichia coli* Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence Factors and Clinical Characteristics. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019;9:191. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2019.00191> DOI: [10.3389/fcimb.2019.00191](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00191) PMID [31245301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245301/) PMID [31245301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245301/) PMID [31245301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245301/) PMID [31245301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245301/)
40. Satlin MJ, Chavda KD, Baker TM, Chen L, Shashkina E, Soave R, et al. Colonization With Levofloxacin-resistant Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and Risk of Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018;67(11):1720-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy363> DOI: [10.1093/cid/ciy363](https://doi.org/10.1093/cid/ciy363) PMID [29701766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701766/) PMID [29701766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701766/) PMID [29701766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701766/) PMID [29701766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701766/)
41. Otter JA, Natale A, Batra R, Tosas Auguet O, Dyakova E, Goldenberg SD, et al. Individual- and community-level risk factors for ESBL *Enterobacteriaceae* colonization identified by universal admission screening in London. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(10):1259-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.026> DOI: [10.1016/j.cmi.2019.02.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.026) PMID [30849431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849431/) PMID [30849431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849431/) PMID [30849431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849431/) PMID [30849431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849431/)
42. La Combe B, Clermont O, Messika J, Eveillard M, Kouatchet A, Lasocki S, et al. Pneumonia-Specific *Escherichia coli* with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012–2014. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019;25(4):710. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/4/18-0944\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/4/18-0944_article) DOI: [10.3201/eid2504.180944](https://doi.org/10.3201/eid2504.180944) PMID [30882313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882313/) PMID [30882313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882313/) PMID [30882313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882313/) PMID [30882313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882313/)
43. Xu H, Huo C, Sun Y, Zhou Y, Xiong Y, Zhao Z, et al. Emergence and molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring blaCTX-M-15 extended-spectrum  $\beta$ -lactamases causing ventilator-associated pneumonia in China. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019;12:33-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S189494> DOI: [10.2147/IDR.S189494](https://doi.org/10.2147/IDR.S189494) PMID [30588046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588046/) PMID [30588046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588046/) PMID [30588046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588046/) PMID [30588046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588046/)
44. Zeynudin A, Pritsch M, Schubert S, Messerer M, Liegl G, Hoelscher M, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of CTX-M type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among clinical isolates of gram-negative bacilli in Jimma, Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018;18(1):524. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3436-7> DOI: [10.1186/s12879-018-3436-7](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3436-7) PMID [30342476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342476/) PMID [30342476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342476/) PMID [30342476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342476/) PMID [30342476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342476/)
45. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol* [Internet]. 2017;12(3):239-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409970/>

- <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0145> DOI: [10.2217/fmb-2016-0145](https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0145) PMID [28262045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262045/)
46. Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Pakzad I. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2019;10:169. DOI: [10.4103/ijpvm.IJPVM.419.17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM.419.17) PMID [32133087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133087/) PMCID [PMC6826787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6826787/)
  47. Gajdács M, Burián K, Terhes G. Resistance Levels and Epidemiology of Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics*. 2019;8(3):143. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/8/3/143> DOI: [10.3390/antibiotics8030143](https://doi.org/10.3390/antibiotics8030143) PMID [31505817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505817/) PMCID [PMC6784256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6784256/)
  48. Gomila A, Shaw E, Carratalà J, Leibovici L, Tebé C, Wiegand I, et al. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018;7(1):111. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0401-6> DOI: [10.1186/s13756-018-0401-6](https://doi.org/10.1186/s13756-018-0401-6) PMID [30220999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220999/) PMCID [PMC6137881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6137881/)
  49. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatr Int* [Internet]. 2019;61(11):1127-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ped.13911> DOI: [10.1111/ped.13911](https://doi.org/10.1111/ped.13911) PMID [31206219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206219/)
  50. Horie A, Nariai A, Katou F, Abe Y, Saito Y, Koike D, et al. Increased community-acquired upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children and the efficacy of flomoxef and cefmetazole. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2019;23(11):1306-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01775-w> DOI: [10.1007/s10157-019-01775-w](https://doi.org/10.1007/s10157-019-01775-w) PMID [31428892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428892/) PMCID [PMC6797641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6797641/)
  51. Będzichowska A, Przekora J, Stapińska-Syniec A, Guzek A, Murawski P, Jobs K, et al. Frequency of infections caused by ESBL-producing bacteria in pediatric ward – single center five-year observation. *Arch Med Sci* [Internet]. 2019;15(3):688-93. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72407> DOI: [10.5114/aoms.2017.72407](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72407) PMID [31110535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110535/) PMCID: [PMC6524197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6524197/)
  52. Goyal D, Dean N, Neill S, Jones P, Dascomb K. Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Infections—A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019;6(2):ofy357. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357> DOI: [10.1093/ofid/ofy357](https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357) PMID [30775401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775401/) PMCID: [PMC6366654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6366654/)
  53. Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, Ballanti S, Criscuolo M, Candoni A, et al. Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(10):e0224465. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224465> DOI: [10.1371/journal.pone.0224465](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224465) PMID [31661507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661507/) PMCID [PMC6818756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6818756/)
  54. Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG, et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019;24(33):1800538. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538> DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538) PMID [31431208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431208/) PMCID: [PMC6702794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6702794/)
  55. Restrepo-Álvarez CA, Bernal E, Ascuntar-Tello J, Jaimes F. Análisis clínico y microbiológico de la sepsis grave y el choque séptico por *Escherichia coli* en Medellín, Colombia. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2019;36(4):447-54. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/535> DOI: [10.4067/s0716-10182019000400447](https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000400447) PMID [31859768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859768/)
  56. Liu J, Du S-X, Zhang J-N, Liu S-H, Zhou Y-Y, Wang X-R. Spreading of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 and *Klebsiella pneumoniae* ST11 in patients with pneumonia: a molecular epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2019;132(16). Disponible en: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2019/08200/Spreading\\_of\\_extended\\_spectrum.2.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2019/08200/Spreading_of_extended_spectrum.2.aspx) DOI: [10.1097/CM9.0000000000000368](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000368) PMID [31408445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408445/) PMCID [PMC6708689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6708689/)
  57. Tural Kara T, Erat T, Yahşi A, Özdemir H, İleri T, İnce E, et al. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients: Six years' experience of a single center in turkey. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2019;49(4):1157-64. Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-19-49-4/sag-49-4-28-1812-101.pdf> DOI: [10.3906/sag-1812-101](https://doi.org/10.3906/sag-1812-101) PMID [31342734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342734/) PMCID [PMC7018311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7018311/)
  58. Mert D, Ceken S, Iskender G, Iskender D, Merdin A, Duygu F, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2019;13(08):727-35. Disponible en: <https://jicd.org/index.php/journal/article/view/32069257> DOI: [10.3855/jicd.11457](https://doi.org/10.3855/jicd.11457) PMID [32069257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069257/)
  59. Grasselli G, Scaravilli V, Alagna L, Bombino M, De Falco S, Bandera A, et al. Gastrointestinal colonization



- with multidrug-resistant Gram-negative bacteria during extracorporeal membrane oxygenation: effect on the risk of subsequent infections and impact on patient outcome. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019;9(1):141. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0615-7>. DOI: [10.1186/s13613-019-0615-7](https://doi.org/10.1186/s13613-019-0615-7) PMID [31853672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853672/) PMCID [PMC6920277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6920277/)
60. Linzitto OR, Tunes M del L. Revisión sobre bacterias Gram negativas de importancia clínica. *Rev Enfermedades Infecc Emergentes* [Internet]. 2019;14:28-31. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/90195>.
61. Veliz-Mero NA, Peñaherrera-Alcívar MVP, Alcívar-Cedeño AE, Acosta-Castro FE, Ávila-Piguave YP, Hernández-Macías SJ. Diagnóstico y tratamiento de infecciones gastrointestinales en niños. *RECIMUNDO* [Internet]. 2019;3(2). Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/489>. DOI: [10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.1021-1047](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.1021-1047)
62. Centeno S D, Salvatierra R G, Calle E S. Detección de fenotipos de resistencia ACCSuT, BLEE y AmpC en cepas de *Salmonella enterica* aisladas de infecciones en animales. *Rev Investig Vet del Perú* [Internet]. 2018;29(2):580-7. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/14491>. DOI: [10.15381/rivep.v29i2.14491](https://doi.org/10.15381/rivep.v29i2.14491)
63. Alqarni A, Kantor E, Grall N, Tanaka S, Zappella N, Godement M, et al. Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Crit Care* [Internet]. 2018;22(1):175. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2099-5>. DOI: [10.1186/s13054-018-2099-5](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2099-5) PMID [29980218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980218/) PMCID [PMC6035454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6035454/)
64. Yoon YK, Kim J, Moon C, Lee MS, Hur J, Lee H, et al. Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated from Patients with Intraabdominal Infection in Korea: a Multicenter Study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019;34(47). Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e309>. DOI: [10.3346/jkms.2019.34.e309](https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e309) PMID [31808326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808326/) PMCID [PMC6900408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6900408/)
65. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R, Cornejo-Juárez DP, Tinoco JC, Martínez-Gamboa A, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS One* [Internet]. 2018;13(6):e0198621. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198621>. DOI: [10.1371/journal.pone.0198621](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198621) PMID [29927958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927958/) PMCID [PMC6013120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6013120/)
66. Clara L, Rodríguez VM, Saúl P, Domínguez C, Esteban M. Intra-abdominal infections. Update and recommendations. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2018;78(6):417-26. Disponible en: [http://www.medicinabuenaaires.com/PMID/30504109\\_09.pdf](http://www.medicinabuenaaires.com/PMID/30504109_09.pdf). PMID [30504109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504109/)
67. Escolà-Vergé L, Pigrau C, Almirante B. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: Current perspectives and place in therapy. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019;12:1853-67. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/IDR.S180905>. DOI: [10.2147/IDR.S180905](https://doi.org/10.2147/IDR.S180905) PMID [31308706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308706/) PMCID [PMC6613001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6613001/)
68. Cantón R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019;32(2):145-55. Disponible en: <https://sea.es/abstract/february-13-2/> PMID [30761824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761824/) PMCID [PMC6441989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6441989/)
69. Sudhakaran S, Kanne P, Vemu L, Chavali P, Desmukha SR, Nagari B. Bacteriological profile of intra-abdominal infections in a tertiary care hospital. *Iran J Microbiol* [Internet]. 2018;10(4):208-14. Disponible en: <https://ijm.tums.ac.ir/index.php/ijm/article/view/1638> PMID [30483371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483371/) PMCID [PMC6243144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6243144/)
70. Assegu Fenta D, Lemma K, Tadele H, Tadesse BT, Derese B. Antimicrobial sensitivity profile and bacterial isolates among suspected pyogenic meningitis patients attending at Hawassa University Hospital: Cross-sectional study. *BMC Microbiol* [Internet]. 2020;20(1):125. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01808-5>. DOI: [10.1186/s12866-020-01808-5](https://doi.org/10.1186/s12866-020-01808-5) PMID [32429892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429892/) PMCID [PMC7238580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7238580/)
71. Xu M, Fu Y, Fang Y, Xu H, Kong H, Liu Y, et al. High prevalence of KPC-2-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing meningitis in Eastern China. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019;12:641-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S191892>. DOI: [10.2147/IDR.S191892](https://doi.org/10.2147/IDR.S191892) PMID [30936727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936727/) PMCID [PMC6430001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6430001/)
72. Zhao Z, Hua X, Yu J, Zhang H, Li J, Li Z. Duration of empirical therapy in neonatal bacterial meningitis with third generation cephalosporin: A multicenter retrospective study. *Arch Med Sci* [Internet]. 2019;15(6):1482-9. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76938>. DOI: [10.5114/aoms.2018.76938](https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76938) PMID [31749877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749877/) PMCID [PMC6855170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6855170/)
73. Mercado MC, Guerrero-Becerra M, Gutiérrez-Oliva L, Martínez-Arce PA, Merlo-Palomera M, Arredondo-Navarro LÁ. Experience in the treatment of meningitis associated with health care in pediatric patients. *Rev*

- Mex Neurocienc. 2019;20(6). Disponible en: [https://www.revmexneurociencia.com/frame\\_esp.php?id=64#](https://www.revmexneurociencia.com/frame_esp.php?id=64#) DOI: [10.24875/rmn.m19000050](https://doi.org/10.24875/rmn.m19000050)
74. Bichon A, Aubry C, Dubourg G, Drouet H, Lagier J-C, Raoult D, et al. *Escherichia coli* spontaneous community-acquired meningitis in adults: A case report and literature review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018;67:70-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.003>. DOI: [10.1016/j.ijid.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.003) PMID [29225070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225070/)
  75. Cillóniz C, Dominedò C, Torres A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):79. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2371-3>. DOI: [10.1186/s13054-019-2371-3](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2371-3) PMID [30850010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850010/) PMCID [PMC6408800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6408800/)
  76. Cillóniz C, Menendez R, García-Vidal C, Pericas JM, Torres A. Defining Community-Acquired Pneumonia as a Public Health Threat: Arguments in Favor from Spanish Investigators. *Med Sci* [Internet]. 2020;8(1):6. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3271/8/1/6>. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci8010006> PMID [31991843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991843/) PMCID [PMC7151587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7151587/)
  77. Juan C-H, Fang S-Y, Chou C-H, Tsai T-Y, Lin Y-T. Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020;9(1):4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0660-x>. DOI: [10.1186/s13756-019-0660-x](https://doi.org/10.1186/s13756-019-0660-x) PMID [31911832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911832/) PMCID [PMC6942382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6942382/)
  78. Pérez Vereá L, Rodríguez Méndez A, Caro Rodríguez A, Olivera Reyes Y, Fernández Ferrer A. Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Cuba Med Intensiva y Emergencias* [Internet]. 2019;18(2). Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/478>
  79. Purba AK, Ascobat P, Muchtar A, Wulandari L, Rosyid AN, Purwono PB, et al. Multidrug-resistant infections among hospitalized adults with community-acquired pneumonia in an Indonesian tertiary referral hospital. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019;12:3663-75. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/IDR.S217842>. DOI: [10.2147/IDR.S217842](https://doi.org/10.2147/IDR.S217842) PMID [31819549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819549/) PMCID: [PMC6883944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6883944/)
  80. Sarda C, Fazal F, Rello J. Management of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by resistant gram-negative bacteria: which is the best strategy to treat? *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2019;13(8):787-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1632195>. DOI: [10.1080/17476348.2019.1632195](https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1632195) PMID [31210549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210549/)
  81. Cillóniz C, Dominedò C, Torres A. An overview of guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2019;32(6):656-62. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2019/12000/An\\_overview\\_of\\_guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of.18.aspx](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2019/12000/An_overview_of_guidelines_for_the_management_of.18.aspx). DOI: [10.1097/QCO.0000000000000596](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000596) PMID [31567412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567412/)
  82. Inghammar M, Borand L, Goyet S, Rammaert B, Te V, Lorn Try P, et al. Community-acquired pneumonia and Gram-negative bacilli in Cambodia—incidence, risk factors and clinical characteristics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2018;112(2):57-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/trstmh/try022>. DOI: [10.1093/trstmh/try022](https://doi.org/10.1093/trstmh/try022) PMID [29579302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579302/) PMCID: [PMC6018679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6018679/)
  83. Ashurst JV, Dawson A. *Klebsiella Pneumonia*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>
  84. Baidya A, Kodan P, Fazal F, Tsering S, Ramesh Menon P, Jorwal P, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: More than just a colonizer! *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2019;23(9):434-6. Disponible en: <https://www.ijccm.org/abstractArticleContentBrowse/IJCCM/64/23/9/16800/abstractArticle/Article>. DOI: [10.5005/jp-journals-10071-23241](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23241) PMID [31645832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645832/) PMCID [PMC6775712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6775712/)
  85. Imoto W, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yukawa S, et al. Clinical Characteristics of Rapidly Progressive Fatal Hemorrhagic Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Intern Med* [Internet]. 2020;59(2):193-8. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/2/59\\_3358-19/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/2/59_3358-19/article). DOI: [10.2169/internalmedicine.3358-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3358-19) PMID [31941869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941869/) PMCID [PMC7008057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7008057/)
  86. Gajdács M, Urbán E. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Heal Serv Res Manag Epidemiol* [Internet]. 2019;6:2333392819870774. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2333392819870774>. DOI: [10.1177/2333392819870774](https://doi.org/10.1177/2333392819870774) PMID [31453265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31453265/) PMCID [PMC6698998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6698998/)
  87. Ozuna M, Vester L, Jiménez J. Implementación de medidas preventivas de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) en un departamento de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Científica en Ciencias la Salud* [Internet]. 2019;1(2):79-89. Disponible en: [http://www.upacifico.edu.py:8040/index.php/PublicacionesUP\\_Salud/article/view/28](http://www.upacifico.edu.py:8040/index.php/PublicacionesUP_Salud/article/view/28)
  88. De Oliveira PMN, Buonora SN, Souza CLP, Júnior RS, Da Silva TC, Bom GJT, et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019;52:e20190205. Disponible

- en:  
<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/NQtPsTkc5CFz3P8xM y9zYz/?lang=en#> DOI: [10.1590/0037-8682-0205-2019](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0205-2019) PMID [31508783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508783/)
89. Alnimr AM, Alamri AM. Antimicrobial activity of cephalosporin–beta-lactamase inhibitor combinations against drug-susceptible and drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Taibah Univ Med Sci [Internet]. 2020;15(3):203-10. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658361220300640> DOI: [10.1016/j.jtumed.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.04.004) PMID [32647515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647515/) PMCID [PMC7335999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7335999/)
  90. Pedrozo-Torres ME, Vázquez FA, Holt N, Cabello MÁ, Samudio M, Baruja D, et al. Brote en simultáneo de *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal de Asunción, Paraguay. Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud [Internet]. 2019;17(1):59-68. Disponible en:  
[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282019000100059](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282019000100059). DOI: [10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017\(01\)59-068](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017(01)59-068)
  91. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Georgina SG, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. Rev Chil Infectol [Internet]. 2019;36(2):180-9. Disponible en:  
<https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/420/171> DOI: [10.4067/S0716-10182019000200180](https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180) PMID [31344154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344154/)
  92. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukausienė D. Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. Medicina (Kaunas). 2019;55(2):49. DOI: [10.3390/medicina55020049](https://doi.org/10.3390/medicina55020049) PMID [30781896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781896/) PMCID [PMC6410055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6410055/)
  93. Ren J, Li X, Wang L, Liu M, Zheng K, Wang Y. Risk Factors and Drug Resistance of the MDR *Acinetobacter baumannii* in Pneumonia Patients in ICU. Open Med (Warsaw, Poland). 2019;14:772-7. DOI: [10.1515/med-2019-0090](https://doi.org/10.1515/med-2019-0090) PMID [31667355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667355/) PMCID [PMC6814959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6814959/)
  94. Ibrahim ME. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2019;18(1):1. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1186/s12941-018-0301-x>. DOI: [10.1186/s12941-018-0301-x](https://doi.org/10.1186/s12941-018-0301-x) PMID [30606201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606201/) PMCID [PMC6317247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6317247/)
  95. Torres ED, Domínguez MJ, Buenfil VL, Cicero AM. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en un hospital de alta especialidad de Yucatán. Enf Inf Microbiol [Internet]. 2018;28(2):44-9. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2018/ei182c.pdf>.
  96. Grupo GERMEN. Información de Instituciones Hospitalarias y Laboratorios Clínicos de Medellín y los municipios de Itagüí, Envigado, Bello, Rionegro y La Ceja del Tambo. [citado el 30 de Julio de 2020]. 2020. Grupo GERMEN. Colombia. Disponible en:  
[http://www.grupogermen.org/pdf/escherichia\\_coli\\_12\\_14.pdf](http://www.grupogermen.org/pdf/escherichia_coli_12_14.pdf)
  97. Oliveira J, Reygaert WC. Gram Negative Bacteria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>
  98. Hews CL, Cho T, Rowley G, Raivio TL. Maintaining Integrity Under Stress: Envelope Stress Response Regulation of Pathogenesis in Gram-Negative Bacteria. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2019;9:313. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2019.00313>. DOI: [10.3389/fcimb.2019.00313](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00313) PMID [31552196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552196/) PMCID [PMC6737893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6737893/)
  99. Khyade VB, Almugada BS, Ali NO, Ahmed AB, Ahmed EL. Prevalence and antibiotics susceptibility patterns of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. J Bacteriol Mycol [Internet]. 2018;6(3):187-90. Disponible en:  
<https://medcraveonline.com/JBMOA/prevalence-and-antibiotics-susceptibility-patterns-of-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae.html> DOI: [10.15406/jbmoa.2018.06.00201](https://doi.org/10.15406/jbmoa.2018.06.00201)
  100. de Oliveira MS, Oshiro-Junior JA, Sato MR, Conceição MM, Medeiros AC. Polymeric Nanoparticle Associated with Ceftriaxone and Extract of *Schinopsis Brasiliensis Engler* against Multiresistant *Enterobacteria*. Pharmaceutics [Internet]. 2020;12(8):695. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/8/695> DOI: [10.3390/pharmaceutics12080695](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080695) PMID [32718016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718016/) PMCID [PMC7463453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7463453/)
  101. Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Infectio [Internet]. 2020;24(1):42-9. Disponible en:  
<https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/826> DOI: [10.22354/in.v24i1.826](https://doi.org/10.22354/in.v24i1.826)
  102. Bitew A. High Prevalence of Multi-Drug Resistance and Extended Spectrum Beta Lactamase Production in Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli in Ethiopia. Infect Dis Res Treat [Internet]. 2019;12:1178633719884951. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1177/1178633719884951>. DOI: [10.1177/1178633719884951](https://doi.org/10.1177/1178633719884951) PMID [31723320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723320/) PMCID [PMC6836305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6836305/)

103. El Chakhtoura NG, Saade E, Iovleva A, Yasmin M, Wilson B, Perez F, et al. Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward 'molecularly targeted' therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018;16(2):89-110. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1425139>. DOI: [10.1080/14787210.2018.1425139](https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1425139) PMID [29310479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310479/) PMCID [PMC6093184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6093184/)
104. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;16(2):91-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148> DOI: [10.1038/nrmicro.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148) PMID [29249812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249812/) PMCID [PMC6571207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6571207/)

**Autores:**

**Correspondencia:** Loor-Moreira Jocelyn. <https://orcid.org/0000-0002-6738-7479>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Dirección Postal: Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Km 1 1/2 Vía Jipijapa-Noboa. Campus Los Ángeles. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Teléfono: +593 939934125. E-mail: [jocelingabita@hotmail.com](mailto:jocelingabita@hotmail.com)

Párraga-Roca Cristina. <https://orcid.org/0000-0002-5391-2455>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: [cristina9727@hotmail.com](mailto:cristina9727@hotmail.com)

Lucas Párrales Elsa Noralma. <https://orcid.org/0000-0002-7651-2948>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: [msnelsanoralma@hotmail.com](mailto:msnelsanoralma@hotmail.com)

**Contribución de los Autores:**

**LMJ, PRC y LPEN:** conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos, adquisición de fondos.