

## Superbacterias: Sin escape hacia el futuro

### Superbacteria: Without escaping towards the future

Omar Enrique Ahuatzin Flores <sup>1</sup>, Jafet Morales Castillo <sup>2</sup>, Edith Chávez Bravo <sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Ambientales del ICUAP, <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Biológicas de la BUAP, <sup>3</sup>Instituto de Ciencias y Posgrado en Ciencias Ambientales del ICUAP.

\*edith.chavez@correo.buap.mx

#### Abstract

Nosocomial infections, better known as Health Care-associated Infections (HAI), have been caused by different microorganisms throughout the history of human health. Currently, the causative agents of HAI that receive the most attention are the bacteria of the ESKAPE group (internationally recognized name and formed by the first letter of each pathogen: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter sp.), because they are resistant to one or several antibiotics, this is the reason why they are called “super” bacteria. Antimicrobial resistance is one of the main problems affecting humanity in the

21st century, and treatments are becoming increasingly obsolete against these organisms. Given this situation, public health worldwide is potentially at risk in the future due to the increase in infections that are difficult to cure. Consequently, morbidity and mortality rates would increase, as well as medical care costs.

**Keywords:** infections, superbugs, resistance.

### Resumen

Las infecciones intrahospitalarias ahora conocidas como Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) han sido causadas por diferentes microorganismos durante la historia de la salud humana, actualmente los agentes causales de IAAS que cobran mayor atención, son las bacterias del grupo ESKAPE (nombre reconocido a nivel internacional y conformado por la primera letra de cada patógeno: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter sp*) debido a que son resistentes a uno o varios antibióticos se les conoce como superbacterias. La resistencia antimicrobiana es uno de los principales problemas que afecta a la humanidad en pleno siglo XXI y los tratamientos cada vez se vuelven obsoletos ante estas superbacterias. Ante esta situación, la salud pública a nivel mundial corre un riesgo potencial en el futuro, por adquirir infecciones difíciles de curar, por lo que, incrementarían las tasas de morbilidad y mortalidad, así como los costos por atención médica.

**Palabras clave:** infecciones, superbacterias, resistencia.

La historia médica sobre el cuidado de los enfermos, las primeras instituciones dedicadas a ello y los sistemas de vigilancia, nos da un panorama amplio para comprender cómo las bacterias causantes de enfermedades infecciosas, han evolucionado y se han convertido en superbacterias, echemos un vistazo.

### Origen de las infecciones nosocomiales

En un inicio, se desconocía que en un recinto de enfermos se podía adquirir una infección y mucho menos que existieran agentes infecciosos (microorganismos), por lo que, las condiciones higiénicas giraban en torno a conceptos religiosos de pureza ritual. Los estudios de las infecciones nosocomiales iniciaron a mediados del siglo XVIII con Sir John Pringle (1740) quién propuso la teoría del contagio animado como responsable de éstas infecciones, dedujo que ése problema se debía a una concentración masiva de enfermos y que se mezclaban en una misma sala toda clase de pacientes, de esta forma las epidemias entonces existentes: viruela, cólera, tifus, fiebre puerperal y tifoidea fueron contagiadas a los enfermos de otra índole (Pappas et al., 2008). En 1843, Oliver Wendell Holmes mencionó que a partir de los materiales usados en las autopsias o de las mujeres infectadas que atendían, se propagaba las infecciones puerperales. El primero en reportar este tipo de enfermedades a la comunidad médica fue el Dr. Ignacio Felipe Semmelweis médico-obstetra húngaro en 1857 quien trabajó en el hospital de Viena, ahí se dio cuenta que la fiebre puerperal tenía una alta incidencia en la sala de partos, por lo que, comparó dos salas de parto, una atendida por los médicos y otra por parteras, identificó que existía una mayor tasa de mortalidad e infecciones en la sala atendida por médicos, que en la atendida por parteras, esto lo llevo a observar las actividades de los médicos, quienes entraban primero a la sala de disecciones del hospital y después a la sala de partos, y sospechó que los médicos eran los que

transmitían la infección a las mujeres, sin saber el fundamento infectológico o científico del traslado de partículas de una sala a otra, Semmelweis mencionó que en las manos de los médicos se adherían partículas calaveritas que ocasionaban la fiebre puerperal, ya que, hacían autopsias a mujeres que habían tenido la enfermedad y de ahí se trasladaban a la sala de partos. A partir de ahí, invitó a los médicos a lavarse las manos, tras la actividad, observó que disminuía la incidencia de fiebre puerperal, y propuso el programa de lavado de manos como medida fundamental para lograr la disminución de la transmisión de la fiebre puerperal (Miranda & Navarrete, 2008; Pujol & Limón, 2013).



Fig. 1. El Dr. Semmelweis y el programa de lavado de manos 1857. Fuente (Thom, R., 1961)

En 1854, Florencia Nightingale conocida también como “madre de la enfermería moderna”, estableció una relación entre el ambiente del enfermo y la infección, consideró importante la higiene de lugar donde está el paciente y del personal de salud, así como la nutrición del propio enfermo (Cook & Webb, 2002). En 1885 Lord Joseph Lister estableció el uso del ácido fénico o fenol en las salas de operación, originando los principios de la asepsia y de antisepsia. Hasta 1890 se determinó que los microorganismos eran los responsables de las infecciones nosocomiales también conocidas como enfermedades intrahospitalarias (Nodarse Hernández, 2002).

**Vigilancia a las infecciones nosocomiales, ahora IAAS.**

Las enfermedades nosocomiales han existido desde el momento que surgieron los hospitales, sin embargo, la vigilancia de estas infecciones en estos nosocomios dependía de la motivación de uno o dos médicos o enfermeras, no había un programa de control o sistema de vigilancia, fue hasta 1970 que en EU se estableció el primer programa de vigilancia epidemiológico, el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS, por sus siglas en inglés). Los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en 1974, realizaron el primer estudio aplicando el sistema con 60 hospitales que participaron de forma voluntaria, obteniendo resultados alentadores, posteriormente en 1995 se creó otro sistema para la seguridad y protección del personal de salud y cuatro años más tarde se estableció un sistema de vigilancia para los pacientes ambulatorios que reciben hemodiálisis: Red de Vigilancia de diálisis (DSN, por sus siglas en inglés). Todos estos sistemas eran necesarios para vigilar las infecciones nosocomiales tanto en pacientes que se hospitalizaban en un largo o corto tiempo, como en el personal de salud. En el 2000, los CDC fusionaron estos tres sistemas y surgió el programa Red Nacional de Seguridad en Salud (NHSN, por sus

siglas en inglés) que hasta la fecha funciona (Cook & Webb, 2002; Haley et al., 1985). En un inicio, las infecciones se dividían en dos grupos, las nosocomiales o intrahospitalarias y las adquiridas en la comunidad. Cuando el sector médico se dio cuenta que todas forman parte de la atención médica, porque, así como se da atención dentro de un hospital, existen médicos o enfermeras que van a domicilio, asilos u otros sitios, para el cuidado de pacientes con morbilidades, entonces se propuso redefinir el concepto de infecciones nosocomiales (Lemiech-Mirowska et al., 2021). Friedman et al., (2002) propusieron una nueva clasificación para conjuntar estas infecciones y denominarlas “Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud “(IAAS) basada en lineamientos y características firmes, fue aceptada por la Comunidad Médica y se utiliza hasta la fecha, el concepto de IAAS también considera las infecciones ocupacionales entre trabajadores de la salud, la frecuente exposición a los agentes infecciosos y a la resistencia de estos agentes infecciosos. En el (2010) la OMS mencionó que “la mayoría de los países carece de sistemas de vigilancia de las IAAS, y aquellos que disponen de ellos se ven confrontados con la complejidad y la falta de uniformidad de los criterios para diagnosticarlos”. Siendo necesario seguir una serie de procedimientos y cuidados para tratarlas, y así evitar la propagación de los agentes causales. En México la vigilancia de estas infecciones nosocomiales se estableció a mediados de la década de los 80’s con el Instituto Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, después se unieron más institutos de México creando la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) que hasta la fecha sigue trabajando. En 1997 se elevó la vigilancia epidemiológica por lo que, se estableció la Norma Oficial Mexicana 045 para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Enfermedades Nosocomiales, donde se estableció con carácter obligatorio que cada hospital debe contar con una Unidad de Vigilancia Epidemiológica de estas infecciones, después se cambió el término de infecciones nosocomiales por IAAS en la NOM 045 en el (2009)

### Agentes causales de las infecciones hospitalarias

El descubrimiento de la vida microscópica fue uno de los eventos más importantes para el desarrollo de la humanidad. Gracias a este acontecimiento se pudo descubrir que las enfermedades eran provocadas en mayor parte por: bacterias, virus, hongos y/o parásitos. Para las infecciones nosocomiales no fue la excepción, también se determinaron agentes causales. En la época de Semmelweis el causante de la infección puerperaria era el Streptococcus beta hemolítico del grupo A. Durante 50 a 60 años los cocos Gram positivos: Streptococcus y Staphylococcus aureus fueron los causantes de las infecciones nosocomiales y los responsables de miles de muertes hasta antes de los antibióticos (Pujol & Limón, 2013; Selwyn, 1991). En la tabla 1 se observa la cronología de las infecciones intrahospitalarias. Tras el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1929 se inicia el uso del antibiótico, con el objetivo de dar tratamiento a cualquier enfermedad hasta con las infecciones nosocomiales; en 1950 se da a conocer que Staphylococcus aureus es resistente a penicilina. En la década de los sesenta, las infecciones provocadas por Staphylococcus comenzaron a disminuir por la introducción de nuevos antibióticos (Davies & Davies, 2010).

Tabla 1: Cronología de las principales Infecciones intrahospitalarias que causaron morbilidad y mortalidad en la humanidad

Periodo	Infección intrahospitalaria	Agente causal
1890-1940	Fiebre puerperia	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	Fiebre quirúrgica	<i>Streptococcus y anaerobios</i>
	Cangrena quirúrgica	<i>Streptococcus y anaerobios</i>
1940	Sepsis (piel, tórax, heridas, etc)	<i>Staphylococcus aureus</i>
1955	Infecciones oportunistas	<i>Staphylococcus, Klebsiella, E. coli enteritis, herpesvirus</i>
1965	Hepatitis	<i>Virus hepatitis B</i>
1970	Infecciones por anaerobios	<i>Legionella sp., Salmonella sp., Bacteroides sp.</i>
1980	Patógenos emergentes	<i>Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium</i>
1996-2003	Bacteriemia	Cocos Gram positivos, <i>S. aureus</i>
2003	Infecciones urinarias	<i>E. coli, Enterococcus sp.</i>
2012	Infecciones respiratorias agudas	<i>Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae</i>

Datos obtenidos de Selwyn, 1991 con modificaciones

En 1970 los bacilos Gram negativos (Enterobacteria y Pseudomona aeruginosa) dominaron las infecciones nosocomiales y en 1980 surgieron diversos agentes causales, además se reportó que los Enterococcus ya eran resistentes a vancomicina y cefalosporina, los Staphylococcus resistentes a los diversos antibióticos que se utilizaban. En 1990 los microorganismos oportunistas se apoderaron de las infecciones nosocomiales como Pseudomonas, Acinetobacter, algunos virus (Citomegalovirus,



Herpesvirus) y hongos como *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium*. En E.U. en el 2002, se produjeron alrededor de 1.7 millones de infecciones hospitalarias y 100,000 defunciones anuales por esta causa. Para el 2003, los tres principales cocos Gram positivos *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus sp.* ocasionaron el 34% de las infecciones nosocomiales en E.U. y los 4 bacilos Gram negativos *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter sp.* el 30% de las infecciones nosocomiales. (Bereket et al., 2012; Klevens et al., 2007). Recientemente se ha centrado la mirada en los patógenos oportunistas causantes de IAAS con resistencia antimicrobiana, veamos por qué.

### Superbacterias: patógenos ESKAPE

En las últimas dos décadas se ha reportado una gran variedad de agentes causantes de infecciones hospitalarias entre los que destacan bacterias resistentes. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) ha nombrado ESKAPE a un grupo de bacterias capaces de escapar de la acción biosida de los antibióticos, ocasionan graves IAAS y representan colectivamente nuevos paradigmas en patogénesis y resistencia. Cada vez, los patógenos ESKAPE tienen una relevancia mayor, porque son una amenaza crítica de salud, su transmisión y resistencia es muy alta (Pendleton et al., 2013). Los CDC han indicado que son responsables de dos terceras partes de las IAAS en los hospitales modernos, por lo que son denominadas también superbacterias. ESKAPE es un acrónimo formado por la primera letra de seis bacterias patógenas: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y varias especies de género *Enterobacter* (Fig.2), cada una de estas superbacterias han desarrollado mecanismos de resistencia frente a diversos antibióticos y son responsables de diversas infecciones, conozcamos cada uno de ellos.

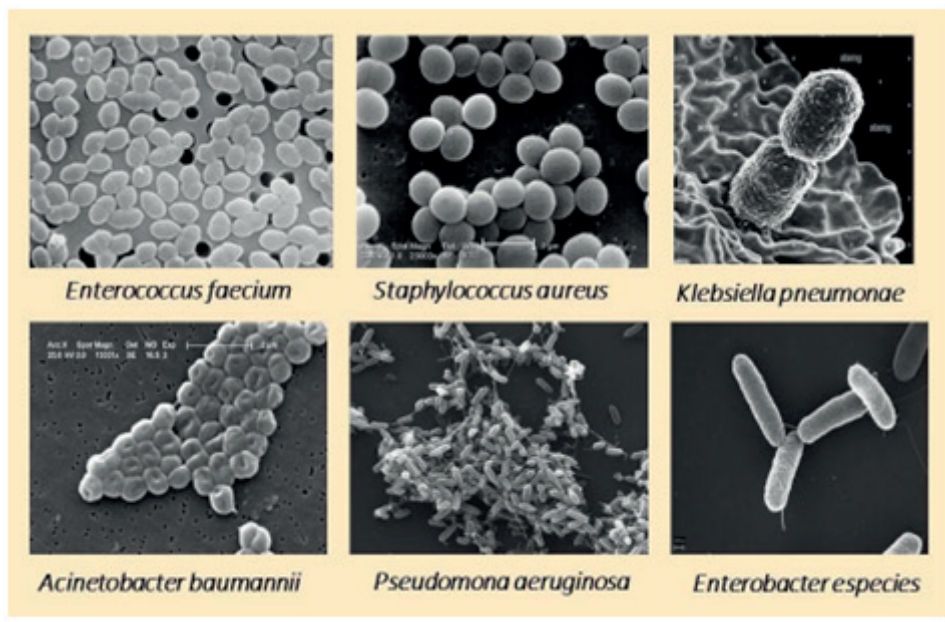


Fig.2 Fotos de microscopia electrónica de cada patógeno del grupo ESKAPE. Fuente ((Haney-Carr J, n.d.; Haney-Carr J & Arduino M J, n.d.; Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, 2020; N/A, n.d.; Science History Images, n.d.)

## **Enterococcus faecium**

Un patógeno oportunista Gram positivo, es un coco anaerobio facultativo, se encuentra en la microbiota del intestino de mamíferos, se le ha aislado en agua, suelos y alimentos. En pacientes hospitalizados es causante de infecciones del tracto urinario, en heridas y torrente sanguíneo, así como infecciones derivadas de procedimientos quirúrgicos o por uso de catéteres. Se ha determinado su resistencia a ampicilina y vancomicina, por lo que ha aumentado su tasa de mortalidad con más del 30% por bacteriemia (O'Driscoll & Crank, 2015).

## **Staphylococcus aureus**

Es la principal bacteria patógena de su género, éste coco Gram positivo forma parte de la microbiota de la piel y zonas húmedas del cuerpo humano, por lo que puede ser reservorio junto con animales domésticos (Zendejas-Manzo et al., 2014). Causa infecciones de herida quirúrgica, piel y tejidos blandos, endocarditis, bacteriemia, neumonía, osteomielitis y artritis patógena. Se han reportado resistencia a los betalactámicos, aminoglucósidos, trimetoprima y cloranfenicol. Su tasa de mortalidad varía con un 20% debido a infecciones del torrente sanguíneo que van de agudas a crónicas tras la formación de una biopelícula y con los otros tipos de infección oscila entre el 15 y 50%. (van Hal et al., 2012).

## **Klebsiella pneumoniae**

Es parte de la familia Enterobacteriaceae Gram negativa, causa problemas respiratorios hasta llegar a neumonía, infecciones en el torrente sanguíneo y en el tracto urinario, abscesos de hígado piógeno, meningitis, entre otros. Es capaz de provocar infecciones invasivas por las adhesinas fimbriales y una cápsula gruesa que actúa como un factor antifagocítico (de Oliveira et al., 2020; Poirel et al., 2011). Su resistencia radica en la expresión de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, también se ha reportado resistencia a polimixinas y a cefalosporinas de tercera generación (Zowawi et al., 2015). Su tasa de mortalidad va de un 40% a 70% en infecciones del torrente sanguíneo (Hauck et al., 2016).

## **Acinetobacter baumannii**

Es un bacilo Gram negativo, se encuentra con mayor frecuencia en unidades de cuidados intensivos y pabellones quirúrgicos causando neumonías y bacteriemias asociadas al uso de ventilador y catéteres; en áreas de hospitalización puede provocar meningitis, infección de piel y de tejidos blandos. Es capaz de sobrevivir en condiciones secas y a diferentes rangos de temperatura, pH y nutrientes, lo que le permite ser altamente adaptable (Kramer et al., 2006). *A. baumannii* es propensa a desarrollar resistencia a los antibióticos de forma rápida, por lo que, se ha reportado en un lapso de tiempo corto, cepas multirresistentes a carbapenémicos, betalactámicos, polimixinas e incluso a cefalosporinas de cuarta generación. Causa el 35% de mortalidad en neumonías con ventilador asociado y bacteriemias (Antunes et al., 2014; Xie et al., 2018)

## **Pseudomonas aeruginosa**

Es un patógeno oportunista Gram negativo, anaerobio facultativo, sobrevive en condiciones microaeróbicas como la mucosidad de pacientes con fibrosis quística, causante de neumonía, bacteriemia, infecciones de heridas quirúrgicas y del tracto urinario. Coloniza preferentemente a pacientes

inmunocomprometidos, con cáncer, quemaduras y fibrosis quística (Gellatly & Hancock, 2013). Es intrínsecamente resistente a diversos agentes antimicrobianos como: aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos, polimixinas y cefalosporinas de primera y segunda generación (Yayan et al., 2015). Se le asocia un 33.9% de mortalidad por bacteriemia en unidades de terapia intensiva y el 67% de bacteriemia por cepas multirresistentes (Lamas-Ferreiro et al., 2017)

### **Enterobacter especies**

Bacilo Gram negativo que pertenece a la familia Enterobacteriaceae, comúnmente infectan las vías urinarias y respiratorias. Los patógenos clínicamente más significativos sin dejar a un lado las demás especies del género Enterobacter, han sido: Enterobacter cloacae (presente en el tracto digestivo) y Enterobacter aerogenes (ahora renombrado como Klebsiella aerogenes), porque se han registrado como una amenaza concurrente para la sala de neonatos y las unidades de cuidados intensivos provocando neumonía neonatal, infección intraabdominal, infección del torrente sanguíneo, endocarditis y artritis séptica (Davin-Regli & Pagès, 2015; Wang H J et al., 2012). Las enterobacter sp son resistentes a carbapenémicos, betalactámicos, polimixinas, glucopeptidos (vancomicina y teicoplanina), cefalosporinas y macrolidos. Enterobacter cloacae supera el 40% de mortalidad en infecciones del torrente sanguíneo (Giammanco et al., 2017; Lin et al., 2006).

### **¿Por qué las superbacterias son resistentes?**

Durante casi un siglo, los antibióticos han ayudado a controlar muchas enfermedades, pero en las últimas décadas estos medicamentos han perdido su efectividad contra algunas bacterias dañinas para la salud humana, por lo que, las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las importantes causas de muerte para la humanidad, principalmente en países en vías de desarrollo (Alós, 2015). El uso frecuente de antibióticos en diferentes áreas (veterinaria, alimentación y salud humana), la automedicación, los tratamientos incompletos e incluso cuando son desechados al ambiente, han contribuido de forma colateral a la resistencia antimicrobiana de bacterias patógenas y no patógenas, y en el peor de los casos han favorecido a la multirresistencia y adquirir el nombre de superbacteria (Davies & Davies, 2010).

Por otro lado, las superbacterias como todo ser vivo cuentan con diferentes mecanismos que les permite adecuarse a diversas presiones ambientales (Arzanlou et al., 2017). Es decir, las bacterias siempre van a buscar un mecanismo eficiente para poder sobrevivir ante la presión continua y selectiva de uno o varios antibióticos, por lo cual, modifican o sufren mutaciones cromosómicas para evadir el fármaco o más sencillamente adquieren genes de resistencia de otras bacterias mediante una transferencia horizontal de material genético por transformación, transducción, transposición y/o conjugación, permitiendo la prevalencia y propagación de poblaciones bacterianas resistentes (Wright, 2012).

### **¿Qué mecanismos utilizan las superbacterias para evadir a los antimicrobianos?**

La resistencia puede ser mediada por múltiples mecanismos que se pueden englobar en tres tipos principales:

Aquellos que reducen la concentración intracelular del fármaco, ya sea impidiendo su entrada o expulsándolo. Algunas bacterias son capaces de cambiar su permeabilidad de membrana externa mediante la reducción en la expresión de porinas, que impide la entrada del antibiótico (Kojima & Nikaido, 2013) esta estrategia contribuye de manera significativa con la resistencia a betalactámicos como es el caso de Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Acinetobacter



*baumannii* (Pang et al., 2019). Las bacterias que logran expulsar el fármaco generan sistemas o bombas de expulsión mediante la modulación de genes que codifican estos sistemas (Viale et al., 2015).

Los que protegen su sitio blanco ya sea modificando o impidiendo la unión con el antibiótico. La estrategia de modificar el sitio blanco, algunas bacterias lo logran a través de mutaciones en la secuencia de genes que codifican este sitio, y las bacterias que impiden la unión con el antibiótico liberan una molécula capaz de generar interferencia con el fármaco impidiendo su unión con el sitio blanco (Davies & Davies, 2010).

Los que modifican el antibiótico mediante hidrólisis o la adición de grupos funcionales. Algunas bacterias realizan una estrategia especializada mediante la liberación de enzimas capaces de degradar o modificar al fármaco (Smith & Baker, 2002).

### ¿Por qué preocuparnos de las superbacterias?

La OMS en 2015 señaló que las bacterias que causan infecciones han adquirido resistencia a uno o varios antibióticos y mencionó la importancia de realizar un plan de acción, ante esta situación.

Actualmente, la resistencia a los antimicrobianos constituye un serio problema y es una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial, ha registrado 700mil casos de resistencia bacteriana y de seguir así su impacto ocasionará 10 millones de muertes por año para el 2050, además sugiere una inversión de 2 a 3.5% del producto interno bruto para su atención. En el 2017 la OMS publicó una lista de patógenos para los que se requiere el desarrollo urgente de nuevos antimicrobianos, dentro de esa lista se encuentra el grupo ESKAPE (Tabla 2) designados en estado de prioridad (Willyard, 2017).

Tabla 2: Patógenos ESKAPE de acuerdo con el orden de prioridad de la OMS (2017) para la creación de nuevos antibióticos

Patógeno ESKAPE con prioridad:	Resistencia a:
<b>CRÍTICA</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos
<i>Enterobacteriaceae sp.</i>	Carbapenémicos
<b>ELEVADA</b>	
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina y Vancomicina

Datos obtenidos de OMS (2017) con modificaciones (Willyard, 2017).

Si la resistencia a antibióticos es un problema creciente, entonces las IAAS serán más difíciles de curar, los tratamientos convencionales serán obsoletos y los patógenos emergentes que están en los hospitales serán un riesgo y la esperanza de vida estará comprometida.

### ¿A qué problema nos enfrentamos en la actualidad?

Las IAAS ocasionadas por estas superbacterias, pueden provocar la muerte o dejar secuelas graves en los pacientes internados, además son un problema de salud pública mundial, se estima que anualmente el 5% de los pacientes hospitalizados con otras enfermedades adquieren IAAS y provocan la muerte de 700.000 personas por año en el mundo. Los CDC han reportado que tan solo en E.U. sucede anualmente 1.7 millones de casos de IAAS, de los cuales 98,000 mueren (Bereket et al., 2012; de Oliveira et al., 2020).

Las IAAS generan un gasto económico por estas enfermedades entre 9.8 a 45 billones de dólares por año, las enfermedades más frecuentes son las infecciones por torrente sanguíneas, seguida por la neumonía asociada a ventilación mecánica y posteriormente por la infección de sitio quirúrgico (de Oliveira et al., 2020).

Por otro lado, la vigilancia de la resistencia microbiana por los CDC estimó más de 2 millones de infecciones provocadas por patógenos resistentes a antibióticos de los cuales 29,000 mueren al año y generan un costo de atención médica de más de 4.7 mil millones (O'Neil, 2016).

Es por ello, que la proliferación de superbacterias se asocia al deterioro de la salud pública, al uso de medicamentos obsoletos, a un incremento en el costo de atención médica (tratamientos y hospitalización), a un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad; todo ello ocasiona un problema potencial hacia el futuro de la salud humana y si no se hace nada previamente, no habrá nada que nos rescate.

### Agradecimientos

Se agradece de primera mano al CONACYT por beca emitida para realización del presente proyecto de investigación, de la misma forma se extiende un agradecimiento enorme al posgrado en Ciencias Ambientales y al Laboratorio de Patogenicidad Microbiana del Centro de investigaciones en Ciencias Microbiológicas del ICUAP ya que sin estas instalaciones y todo su apoyo, el presente proyecto hubiese visto la luz.

### Referencias

Alós, J. I. (2015). Antibiotic resistance: A global crisis. In *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (Vol. 33, Issue 10, pp. 692–699). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>

Antunes, L. C. S., Visca, P., & Towner, K. J. (2014). *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease*, 71(3), 292–301. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>

Arzanlou, M., Chai, W. C., & Venter, H. (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in Biochemistry*, 61(1), 49–59. <https://doi.org/10.1042/EBC20160063>

Bereket W, Hemalatha K, Getenet B, Wondwossen T, Solomon A, Zeynudin, A., & Kannan S. (2012). Update on bacterial nosocomial infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(8), 1039–1044. [https://www.researchgate.net/profile/Kannan-Subbaram-2/publication/332547513\\_Update\\_on\\_bacterial\\_nosocomial\\_infections/links/6214a3aa08bee946f395b0bb/Update-on-bacterial-nosocomial-infections.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kannan-Subbaram-2/publication/332547513_Update_on_bacterial_nosocomial_infections/links/6214a3aa08bee946f395b0bb/Update-on-bacterial-nosocomial-infections.pdf)

Cook GC, & Webb AJ. (2002). Reactions from the medical and nursing professions to Nightingale’s “reform(s)” of nurse training in the late 19th century. *Postgraduate Medical Journal*, 78(916), 118–123. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.916.118>

Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>

Davin-Regli, A., & Pagès, J. M. (2015). *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; Versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 6, Issue MAY). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00392>

de Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, & Sexton DJ. (2002). Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Annals of Internal Medicine*, 137(10), 791–797. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>

Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. W. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159–173. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>

Giammanco A, Calà C, Fasciana T, & Dowzicky M J. (2017). Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *MSphere*, 2(1). <https://doi.org/10.1128/msphere.00310-16>

Haley R W., Culver D H., White J W., Morgan W M, Emori T G, Munn V P, & Hooton T M. (1985). The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American Journal of Epidemiology*, 121(2), 182–205. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.aje.a113990>

Haney-Carr J. (n.d.). Enterococcus. PHL of CDC. Retrieved August 6, 2022, from <https://phil.cdc.gov/default.aspx>

Haney-Carr J, & Arduino M J. (n.d.). Staphylococcus aureus. DRPH, USCDCP. Retrieved August 6, 2022, from [https://pixnio.com/es/ciencia/imagenes-microscopia/staphylococcus-aureus-es-staphylococcus-aureus-bacterias#img\\_info](https://pixnio.com/es/ciencia/imagenes-microscopia/staphylococcus-aureus-es-staphylococcus-aureus-bacterias#img_info)

Hauck, C., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Scalera, N. M., Doi, Y., Kaye, K. S., Evans, S., Fowler, V. G., Bonomo, R. A., & van Duin, D. (2016). Spectrum of

excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(6), 513–519. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.023>

Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla. (2020, May 5). PSEUDOMONAS AERUGINOSA. ANÁLISIS DE LA VIRULENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA. <https://www.idival.org/es/NOTICIAS/ID/2320/Analisis-de-la-virulencia-de-Pseudomonas-aeruginosa>

Klevens M, Edwards J R, Richards Jr C L, Horan T C, Gaynes R P, Pollock D A, & Cardo D M. (2007). Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 122(2), 160–166. <https://doi.org/10.1177/003335490712200205>

Kojima, S., & Nikaido, H. (2013). Permeation rates of penicillins indicate that *Escherichia coli* porins function principally as nonspecific channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(28). <https://doi.org/10.1073/pnas.1310333110>

Kramer, A., Schwebke, I., & Kampf, G. (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. In *BMC Infectious Diseases* (Vol. 6). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-130>

Lamas Ferreiro, J. L., Álvarez Otero, J., González González, L., Novoa Lamazares, L., Arca Blanco, A., Bermúdez Sanjurjo, J. R., Rodríguez Conde, I., Fernández Soneira, M., & de La Fuente Aguado, J. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors. *PLoS ONE*, 12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178178>

Lemiech-Mirowska, E., Kiersnowska, Z. M., Michałkiewicz, M., Depta, A., & Marczak, M. (2021).

Nosocomial infections as one of the most important problems of the healthcare system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 28(3), 361–366. <https://doi.org/10.26444/aaem/122629>

Lin YC, Chen T L, Ju H L, Chen H S, Wang F D, Yu K W, & Liu C Y. (2006). Clinical characteristics and risk factors for attributable mortality in *Enterobacter cloacae* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 39(1), 67–72. <https://europepmc.org/article/MED/16440126>

Miranda, M., & Navarrete, L. (2008). Semmelweis y su aporte científico a la medicina: Un lavado de manos salva vidas. *Revista Chilena de Infectología*, 25(1), 54–57. [www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)

N/A. (n.d.). *Acinetobacter baumannii*. Wikimedia Commons. Retrieved August 6, 2022, from [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acinetobacter\\_baumannii.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acinetobacter_baumannii.JPG)

Nodarse Hernández, R. (2002). VISIÓN ACTUALIZADA DE LAS INFECCIONES INTRA-HOSPITALARIAS. *Rev Cubana Med Milit*, 31(3), 201–209. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572002000300008&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572002000300008&script=sci_arttext&tlng=en)

O'Neil, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)

O’Driscoll, T., & Crank, C. W. (2015). Vancomycin-resistant enterococcal infections: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance*, 8, 217–230. <https://doi.org/10.2147/IDR.S54125>

Organización Mundial de la Salud, Jasarevic T, & Garwood P. (2017, September 18). Organización Mundial de la Salud (sitio web mundial). La OMS Publica Una Nueva Edición Del Informe Sobre El Seguimiento de Los Progresos En Relación Con Las Enfermedades No Transmisibles. <https://www.who.int/es/news/item/18-09-2017-who-launches-new-ncds-progress-monitor>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2010). Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud.

Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>

Pappas, G., Kiriaze, I. J., & Falagas, M. E. (2008). Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *International Journal of Infectious Diseases*, 12(4), 347–350. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.11.003>

Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(3), 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>

Poirel, L., Revathi, G., Bernabeu, S., & Nordmann, P. (2011). Detection of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Kenya. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(2), 934–936. <https://doi.org/10.1128/AAC.01247-10>

Pujol, M., & Limón, E. (2013). Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.001>

Science History Images. (n.d.). *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella Pneumoniae*. Retrieved August 6, 2022, from <https://www.alamy.es/foto-mdr-patogeno-klebsiella-pneumoniae-sem-135022403.html?imageid=D725AD3B-E827-4DE3-97A7-3F12EA0CA529&p=52089&pn=1&searchId=-437d870a2806a15213f29202f8c91422&searchtype=0>

Secretaria de Salud. (2009). NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. [https://www.pediatrica.gob.mx/archivos/burbuja/13.1\\_NOM-045-SSA2-2005.pdf](https://www.pediatrica.gob.mx/archivos/burbuja/13.1_NOM-045-SSA2-2005.pdf)

Selwyn, S. (1991). Hospital infection: the first 2500 years. *Journal of Hospital Infection*, 18, 5–64. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(91\)90004-R](https://doi.org/10.1016/0195-6701(91)90004-R)

Smith, C. A., & Baker, E. N. (2002). Aminoglycoside Antibiotic Resistance by Enzymatic Deactivation. *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2, 143–160. <https://doi.org/10.2174/1568005023342533>

Thom, R. (1961). Hungarian physician Ignaz Semmelweis ensuring doctors and medical students wash their hands before examining obstetric patients at Vienna General Hospital, Austria, 1847 (co-



lour litho). Bridgeman Images. <https://www.bridgemanimages.com/en-US/thom/hungarian-physician-ignaz-semmelweis-ensuring-doctors-and-medical-students-wash-their-hands-before-colour-lithograph/asset/5999040>

van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of mortality in staphylococcus aureus bacteremia. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 25, Issue 2, pp. 362–386). <https://doi.org/10.1128/CMR.05022-11>

Viale, P., Giannella, M., Tedeschi, S., & Lewis, R. (2015). Treatment of MDR-Gram negative infections in the 21st century: a never ending threat for clinicians. In *Current Opinion in Pharmacology* (Vol. 24, pp. 30–37). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.07.001>

Wang H J, Shi H, Zhou W, Hu Z Q, Mu L Y, Su M, & Jiang Y M. (2012). Common pathogens and clinical characteristics of neonatal pneumonia. *Chin J Contemp Pediatr*, 14(12), 898–902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234773/>

Willyard C. (2017). Drug-resistant bacteria ranked. *Nature*, 543(7643), 15. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.nature.com/articles/nature.2017.21550.pdf?origin=ppub](https://www.nature.com/articles/nature.2017.21550.pdf?origin=ppub)

Wright, G. D. (2012). The origins of antibiotic resistance. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 211, 13–30. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4_2)

Xie, R., Zhang, X. D., Zhao, Q., Peng, B., & Zheng, J. (2018). Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerging Microbes and Infections*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0038-9>

Yayan, J., Ghebremedhin, B., & Rasche, K. (2015). Antibiotic resistance of *pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-Year Period. *PLoS ONE*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139836>

Zendejas-Manzo G. S, Avalos-Flores H, & Soto-Padilla M. Y. (2014). Microbiología general de *Staphylococcus aureus* Generalidades , patogenicidad y métodos de identificación. *Revista Biomédica*, 25, 129–143. <https://doi.org/https://doi.org/10.32776/revbiomed.v25i3.42>

Zowawi, H. M., Forde, B. M., Alfaresi, M., Alzarouni, A., Farahat, Y., Chong, T. M., Yin, W. F., Chan, K. G., Li, J., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Paterson, D. L. (2015). Stepwise evolution of pan-drug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep15082>