

Enterobacteriales productores de betalactamasas en aislamientos clínicos de pacientes hospitalizados en una institución de atención secundaria. La Habana - Cuba, 2021

Mariela de la Caridad Madruga-Fernández^{1,a}, Abilio Ubaldo Rodríguez-Pérez^{2,b}, María Cristina Hernández-Sánchez^{2,c}

RESUMEN:

Introducción: la presencia de Enterobacteriales productores de betalactamasas en los hospitales es cada vez más frecuente, constituyendo un problema de salud pública cada vez más grave a nivel mundial por su drogoresistencia. **Objetivo:** identificar Enterobacteriales productores de betalactamasas aislados con mayor frecuencia en muestras clínicas de pacientes hospitalizados en una institución de atención secundaria de la Habana - Cuba, durante 2021. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo - retrospectivo de corte transversal, que incluyeron 540 aislamientos de Enterobacteriales obtenidos de muestras clínicas procedentes de diferentes productos patológicos en 2021. Se determinó la resistencia bacteriana a 13 antibióticos por el método de Bauer - Kirby / difusión por discos (antibiograma interpretado). El mecanismo de resistencia por producción de BLEE y AmpC, se detectó mediante prueba de sinergia de doble disco y la prueba de aproximación de disco, respectivamente. **Resultados:** *Klebsiella pneumoniae* (22%) y *Escherichia coli* (11%) fueron los de mayor producción de BLEE, destacándose altas cifras de resistencia para la cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona (100%), seguido de amoxicilina/ácido clavulánico (95%); se encontró 100% de resistencia a la cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y amikacina en un solo aislamiento productor de AmpC - *Proteus mirabilis*. **Conclusiones:** *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron los aislamientos de mayor producción de BLEE; AmpC se encontró solamente en *Proteus mirabilis*. Se encontraron altos porcentajes de resistencia a los antimicrobianos ensayados para todos los Enterobacteriales productores de betalactamasas.

Palabras clave: Enterobacteriales; betalactamasas, BLEE y AmpC, drogoresistencia, multiresistencia, farmacoresistencia.

Enterobacteriales that produce betalactamases in clinical isolations of hospitalized patients inside an institution of secondary medical level. Havana - CUBA, 2021

ABSTRACT:

Introducción: the presence of Enterobacteriales that produce betalactamases in hospitals is more frequent nowadays, constituting a serious public problem of health at world level because their drugresistance. **Objective:** to identify Enterobacteriales that produce betalactamases isolated with more frequency in clinical samples of hospitalized patients inside an institution of secondary medical level of Havana - CUBA, during 2021. **Material and Methods:** It's a descriptive - retrospective study of transverse cut that included 540 isolations of Enterobacteriales obtained of clinical samples coming from different pathological products in 2021. The bacterial resistance was determined to 13 antibiotics by the method of Bauer - Kirby / diffusion for disks (interpreted antibiogramme). The resistance mechanisms for production of BLEE and AmpC were detected by test of synergy of double disk and the test of approach to disk, respectively. Results: *Klebsiella pneumoniae* (22%) y *Escherichia coli* (11%) were those of bigger production of BLEE and high percentages of resistance to cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone (100%) follow to amoxicillin/clavulanic acid (95%). A resistance of 100% to cefoxitin, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone and amikacina was founded in one only case that produce AmpC - *Proteus mirabilis*. **Conclusions:** *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were the isolations of bigger production of BLEE; AmpC was founded only in *Proteus mirabilis*. High resistance percentages were found to the antimicrobiannes tested for all the Enterobacteriales that produce betalactamases.

Keywords: Enterobacteriales; betalactamases, BLEE and AmpC, multidrugresistance, farmacoresistance.

¹ Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Gral. Calixto García, La Habana, CUBA.

² Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Guanabacoa (CMHEM - Guanabacoa) Laboratorio de Microbiología y Química Sanitaria. Sección Microbiología. La Habana CUBA.

^a Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología, Máster en Enfermedades Infecciosas.

^b Maestro en Microbiología Clínica. Licenciado en Microbiología.

^c Maestro en Bacteriología - Micología. Licenciado en Microbiología.

ORCID:

Mariela de la Caridad Madruga-Fernández: 0000-0002-8338-178x

Abilio Ubaldo Rodríguez-Pérez: 0000-0001-9950-111x

María Cristina Hernández-Sánchez: 0000-0001-9116-8404

Recibido: 20-8-2022 **Aceptado:** 25-09-2022

Correspondencia: Abilio Ubaldo Rodríguez-Pérez

Correo: ubaldo.rodriguez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas se ha incrementado la incidencia de infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes, influyendo en gran medida la administración de antibióticos sobre todo de amplio espectro, destacando entre ellos los carbapenémicos^(1,2).

Los Enterobacterales constituyen un desafío para las Ciencias Médicas por su rápida adquisición y difusión de la resistencia a los antimicrobianos. El mecanismo de resistencia más común a este grupo bacteriano lo constituye la síntesis de enzimas: betalactamasas de tipo AmpC, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas^(2,3).

Los miembros de este grupo de microorganismos son agentes etiológicos de procesos infecciosos comunitarios e intrahospitalarios graves, entre los que se pueden mencionar: bacteriemias, infección del tracto urinario, infección del sitio quirúrgico, infecciones intra-abdominales, neumonías, infecciones de catéteres vasculares, entre otros^(2,4).

A nivel mundial, las enterobacterias son responsables del 50% de las infecciones en los hospitales. Las bacterias multirresistentes causan cerca del 60% de todas las Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria en los Estados Unidos^(4,5). En Europa y China se incrementó a 71% y 23% respectivamente, con la presencia de BLEE fundamentalmente en aislados clínicos de *Escherichia coli*⁽⁶⁾. En Perú, las enterobacterias productoras de BLEE causan el 51% de las bacteriemias; de ellas, 56% corresponden a *Escherichia coli* y 33% a *Klebsiella pneumoniae*⁽⁷⁾.

Estudios realizados en Cuba en hospitales clínico - quirúrgicos según mapa microbiano, los Enterobacterales prevalecen entre los microorganismos hospitalarios⁽⁸⁾. En estudios de vigilancia a nivel nacional en aislados bacterianos de *Escherichia coli* extraintestinal, se detectó la presencia de BLEE en el 57% durante el período 2014 - 2016 y 44% en 2017 - 2018^(9,10). En el Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico Dr. Salvador Allende de La Habana se obtuvo una prevalencia de BLEE en *Klebsiella pneumoniae* del 50% y de 46% en *Escherichia coli*⁽¹⁰⁾.

Es evidente la necesidad de establecer un sistema de vigilancia a nivel institucional de los perfiles de resistencia en este grupo de microorganismos, por tal motivo el objetivo del presente estudio fue identificar los Enterobacterales productores de betalactamasas aislados con mayor frecuencia en muestras clínicas de pacientes hospitalizados en una institución de atención secundaria de La Habana, Cuba durante 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo - retrospectivo de corte transversal, que incluyó 540 aislamientos de Enterobacterales obtenidos de todas las muestras clínicas procesadas durante 2021: secreciones traqueobronquiales, sangre, catéteres vasculares, orina, lesiones de piel y de heridas quirúrgicas de pacientes adultos hospitalizados durante 2021 en diferentes Servicios: Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía, Medicina Interna, Nefrología, Angiología y Ortopedia de una unidad de salud de atención secundaria de La Habana.

La identificación de especies se realizó mediante pruebas bioquímicas según esquemas de diagnóstico estandarizados

en nuestro medio y se determinó la resistencia bacteriana a 13 antibióticos por el método de disco difusión de Kirby-Bauer (antibiograma interpretado) siguiendo las sugerencias del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽¹¹⁾. Los mecanismos de resistencia por producción de BLEE y AmpC se detectaron mediante prueba de sinergia de doble disco y la prueba de aproximación de disco, respectivamente^(11,12).

Los antimicrobianos incluidos fueron: piperacilina/tazobactam, amoxicilina/ácido clavulánico, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, meropenem, aztreonam, doxiciclina, amikacina, gentamicina y tobramicina.

Los aislamientos fueron clasificados en dos categorías de interpretación: sensible y resistente. Por otra parte, la multirresistencia se definió como la resistencia de al menos un antibiótico de tres o más familias o grupos de antibióticos⁽¹²⁾.

Los datos obtenidos se ingresaron en una base de datos creada en Microsoft Excel. Se trabajó con valores absolutos y se calculó el porcentaje para mostrar el peso de la resistencia a los antibióticos probados.

Consideraciones éticas: la investigación fue aprobada por los directivos de la institución y todos los factores involucrados. No se requirió consentimiento informado debido a que solo se analizaron aislamientos bacterianos.

RESULTADOS

Escherichia coli (41%), *Serratia marcescens* (21%) y *Klebsiella pneumoniae* (18%) en orden descendente, fueron los mayores aislamientos durante 2021; y la secreción traqueobronquial (35%), seguida de pus (22%) y sangre (21%) las muestras más significativas, a expensas de la Unidad de Cuidados Intensivos (Tabla 1).

Tabla 1. Enterobacterales aislados con mayor frecuencia en base al tipo de muestra clínica. Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. La Habana, Cuba. Año 2021.

Enterobacterales	Tipo de muestra clínica						Total N (%)
	STB*	Sangre	Pus	Orina	CV**	OM***	
<i>Escherichia coli</i>	68	23	51	75	2	1	220 (41)
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0	1	1	0	0	5 (1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	2	1	2	0	0	5 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	18	17	7	1	6	98 (18)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	6	2	3	2	0	0	13 (3)
<i>Serratia marcescens</i>	28	63	15	5	5	0	116 (21)
<i>Morganella morganii</i>	3	0	3	2	0	0	8 (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	19	5	24	3	1	1	53 (10)
<i>Providencia stuartii</i>	11	1	6	3	0	1	22 (4)
Total N (%)	187(35)	114(21)	121(22)	100(18)	9(2)	9	540 (100)

Fuente: Libros de trabajo del Laboratorio de Microbiología. Hosp. Univ. Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. 2021

Legenda: STB* - secreción traqueobronquial, CV** - catéter vascular, OM*** - otras muestras

De los 540 Enterobacterales aislados en el período de estudio, se sospechó la presencia de BLEE y AmpC en 53 y 1 aislamientos bacterianos respectivamente. *Klebsiella pneumoniae* (22%) y *Escherichia coli* (11%), fueron las de mayor producción de BLEE; AmpC se encontró solamente en *Proteus mirabilis* (2%), teniendo en cuenta que *Citrobacter freundii*, *Morganella*

morganii y Serratia marcescens tienen AmpC cromosómico inducible⁽¹³⁾ (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de Enterobacterales productores de BLEE y AmpC según tipo de muestra. Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. La Habana, CUBA. Año 2021

Enterobacteriales	STB*		Sangre		Pus		Orina		CV**		OM***		Total	
	B	AC	B	AC	B	AC	B	AC	B	AC	B	AC	B	AC
Escherichia coli	11	0	2	0	6	0	6	0	0	0	0	0	25 (11%)	0
Citrobacter freundii	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Morganella morganii	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Klebsiella pneumoniae	8	0	6	0	4	0	2	0	0	0	2	0	22 (22%)	0
Serratia marcescens	2	-	0	-	2	-	0	-	0	-	0	-	4 (3%)	-
Proteus mirabilis	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (4%)	1 (2%)
TOTAL	1	1	9	0	13	0	8	0	0	0	2	0	53 (10%)	1 (0,1%)

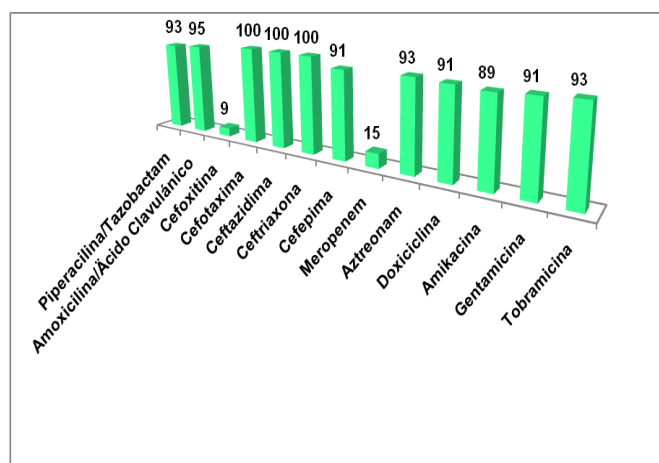
Fuente: Libros de trabajo del Laboratorio de Microbiología. Hosp. Univ. Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. 2021

Leyenda: B - betalactamasas tipo BLEE, AC - betalactamasas tipo AmpC, STB* - secreción traqueobronquial, CV** - catéter vascular, OM*** - otras muestras

Observaciones: Los porcentajes que se expresan para B y AC, son en base al total de Enterobacterales aislados / Tabla 1

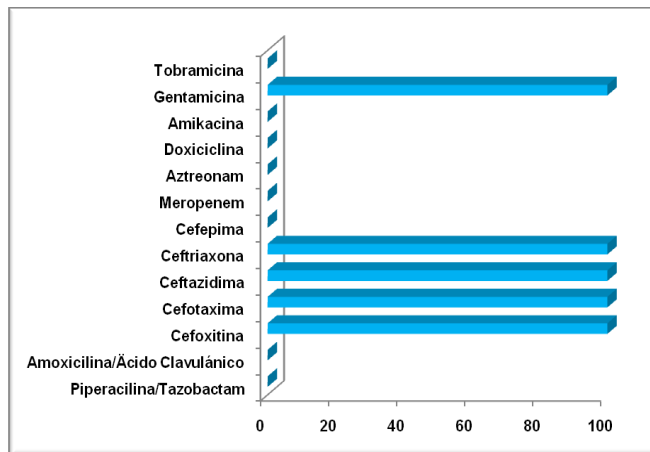
Se encontraron altos porcentajes de resistencia a los antimicrobianos ensayados para todos los Enterobacterales probados productores de betalactamasas; destacándose en las bacterias productoras de BLEE altas cifras de resistencia para la cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona (100%), seguido de amoxicilina/ácido clavulánico (95%) - Figura 1; y 100% de resistencia a la cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y amikacina para las productoras de AmpC - 1 aislamiento bacteriano / Proteus mirabilis. Figura 2.

Figura 1. Porcentajes de resistencia a los antimicrobianos ensayados para los aislamientos bacterianos productores de BLEE. Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. La Habana, CUBA. Año 2021.



Fuente: Libros de trabajo del Laboratorio de Microbiología. Hosp. Univ. Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. 2021

Figura 2. Porcentajes de resistencia a los antimicrobianos ensayados para Proteus mirabilis - productor de de AmpC. Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. La Habana, CUBA. Año 2021



Fuente: Libros de trabajo del Laboratorio de Microbiología. Hosp. Univ. Clínico - Quirúrgico Gral. Calixto García. 2021

DISCUSIÓN

Debido al uso constante de antibióticos es frecuente encontrar en los hospitales microorganismos multirresistentes. Esta problemática mundial tiene mayor connotación en hospitales Clínico - Quirúrgicos y es favorecida en las Unidades de Cuidados Intensivos por las características de los pacientes que son atendidos: estadía prolongada en su gran mayoría, la realización de procedimientos invasivos y el uso de drogas antimicrobianas de amplio espectro. Otros factores que inciden son los relacionados con el huésped como la inmunosupresión y la presencia de comorbilidades; pero, además, no se puede dejar de mencionar a nivel bacteriano la transferencia de genes de resistencia^(7,12). Para abordar este fenómeno se necesita un enfoque multidisciplinario y cumplimiento de los Programas para un Uso Racional de Antimicrobianos⁽¹²⁾.

En el presente estudio los valores de resistencia a las cefalosporinas para los Enterobacterales probados productores de betalactamasas, son similares a la prevalencia de resistencia a ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima y cefepima reportada por Azim et al.⁽¹⁴⁾ en un estudio realizado en 23 aislamientos obtenidos de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en Arabia Saudita (100%) y por Tekeli et al.⁽¹⁵⁾ en 10 aislamientos de pacientes hospitalizados en Turquía (100%).

Asimismo, estudios de caracterización de aislamientos intrahospitalarios de Klebsiella pneumoniae realizados en Cuba han relevado altos porcentajes de resistencia a las cefalosporinas (100%)⁽¹⁶⁾. Una de las posibles causas puede deberse al empleo extensivo de estos antimicrobianos en hospitales (cefalosporinas de tercera generación fundamentalmente) lo cual genera una presión selectiva que favorece la aparición de mutantes productores de betalactamasas que actúan sobre los antibióticos betalactámicos, lo que representa un problema terapéutico por el perfil de multirresistencia que expresan.

Otro hallazgo importante en esta investigación es el considerable aumento en el número de aislamientos de Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli resistentes a amikacina. Este hallazgo difiere de lo reportado por varios autores en México y Egipto, quienes han reportado bajos niveles de resistencia^(17,18) que pudiera estar relacionado con el uso de este antimicrobiano en el tratamiento de primera línea de varios procesos infecciosos (respiratorios, urinarios e intra-abdominales) en el hospital en que fue realizado.

La proporción de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes al meropenem encontrados (15 %) no concuerda con las tasas de resistencia descritas en Turquía por Tekeli et al.⁽¹⁵⁾(100%) y en Egipto por Rasha et al.⁽¹⁶⁾ en muestras de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria; pero concuerda con lo reportado por algunos autores en México⁽¹⁷⁾. Los aislamientos de algunos Enterobacteriales de interés clínico resistentes al meropenem limitan evidentemente las opciones terapéuticas en pacientes con sepsis grave.

Los hallazgos de multirresistencia es un fenómeno preocupante que impone intervenciones urgentes para su control, pues esto limita además la efectividad de la terapia empírica. En la práctica clínica las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian con estadías hospitalaria más largas, mayor uso de antimicrobianos, recursos sanitarios, peor pronóstico y mayor mortalidad⁽¹⁹⁾.

En el presente trabajo predominaron los aislamientos bacterianos productores de BLEE dentro de los Enterobacteriales estudiados, sin embargo, solo se encontró 1 aislamiento de *Proteus mirabilis* productor de AmpC; coincidiendo con Abdalhamid et al.⁽²⁰⁾, en Arabia Saudita, donde se confirma que las técnicas fenotípicas habituales tienen baja sensibilidad de detección de esta enzima. En la actualidad no se conoce con exactitud la prevalencia de betalactamasas tipo AmpC a nivel mundial debido a que los Laboratorios de Microbiología no poseen una técnica estandarizada como método de confirmación, por tal razón la alternativa es la biología molecular que permite identificar los genes que circulan a nivel hospitalario o de comunidad⁽²⁰⁾.

Las infecciones producidas por microorganismos productores de betalactamasas - BLEE y AmpC - constituyen un reto a la hora de instaurar una terapia antibiótica correcta que no favorezca el desarrollo de resistencia por otros mecanismos. Las opciones de tratamiento son limitadas, recomendándose los carbapenémicos de forma general como antibióticos de elección^(16,19).

La resistencia mediada por BLEE y AmpC ha incrementado su presencia incluso en el medio extrahospitalario, y con frecuencia se encuentran aislamientos bacterianos resistentes colonizando o infectando a individuos procedentes de la comunidad o atendidos en instituciones sanitarias de cuidados crónicos. Esta característica epidemiológica amplía el campo de actuación para evitar su diseminación y probablemente se erija como nuevo factor predictivo de infección por estos microorganismos⁽¹⁹⁾.

Por todo lo anterior, el Laboratorio de Microbiología desempeña un papel determinante en la confirmación molecular de los fenotipos de resistencia^(16,19). Sería interesante realizar futuras investigaciones que incluyan una muestra más amplia con otras especies que incluyan la presencia de betalactamasas.

Fuentes de financiamiento:

Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico General Calixto García. La Habana, CUBA

Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Guanabacoa. La Habana, CUBA

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01.-Antequera A, Sáez C, Ciudad M, García MJ, Moyano B, Rodríguez P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Rev Chilena Infectol.* 2020; 37(3):295-303. doi: 10.4067/s0716-10182020000300295
- 02.-Martin A, Fahrback K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenems resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to Enterobacteriaceae: results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(7):150. doi: 10.1093/ofid/ofy150
- 03.-Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, et al. Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. *Revista Cuarzo.* 2018; 24(2):13-19. doi: 10.26752/cuarzo.v24.n2.349
- 04.-Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017; 23(1):48. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.003
- 05.-OMS-OPS. Alerta Epidemiológica: emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. 2021[Citado el 28 de agosto del 2022] Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
- 06.-Wang S, Zhao S, Xiao S, Gu F, Liu Q, Tang J, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Escherichia coli* causing bloodstream infections in three hospitals in Shanghai, China. 2016; 11(1):14. doi: 10.1371/journal.pone.0147740
- 07.-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 BLEE en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2018; 35(1):62-7. doi: 10.17843/rpmesp.2018.351.3601
- 08.-Monté-Cerero L, Martínez-Casanueva R. Microorganismos aislados de pacientes ingresados. Hospital "Salvador Allende", La Habana. Febrero a junio de 2015. *Rev Haban Cienc Méd [Internet].* 2017 [Citado el 28 de agosto del 2022]; 16(4):552-563. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v16n4/rhcm07417.pdf>
- 09.-Quiñones-Pérez D, Betancourt-González Y, Carmona-Cartaya Y, Pereda-Navales N, Álvarez-Valdivia S, Meiji Soeaung, et al. *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos. *Rev Cubana Med Trop [Internet].* 2020 [Citado el 28 de agosto del 2022]; 72(3):605. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v72n3/1561-3054-mtr-72-03-e605.pdf>
- 10.-Monté-Cepero L, Martínez-Casanueva R. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de La Habana. *Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet].* 2021[Citado el 28 de agosto del 2022]; 58:412. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hie/v58/1561-3003-hie-58-e412.pdf>
- 11.-Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; CLSI; 2020 www.nih.gov. pk > wp-content > uploads > 2021/02 > CLSI-2020
- 12.-Jiménez-Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Pública.* 2019; 43:e65. doi: 10.26633/RPSP.2019.65
- 13.-Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter [Internet].* 2012 [Citado el 28 de Agosto del 2022]; 25(2):89-99. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/25/2/seral.pdf>
- 14.-Azim NSA, Nofal MY, AlHarbi MA, Al-Zaban MI, Somily AM. Molecular diversity, prevalence and antibiotic susceptibility of pathogenic *Klebsiella pneumoniae* under Saudi condition. *Pak J Biol Sci.* 2019; 22(4):174-179. doi: 10.3923/pjbs.2019.174.179
- 15.-Tekeli A, Dolapci I, Evren E, Oguzman E, Karahan ZE. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* coproducing KPC and NDM-1 carbapenemasas from Turkey. *Drug Resist.* 2020; 26(2):118-125. doi: 10.1089/mdr.2019.0086
- 16.-Quiñones-Pérez D, Carmona-Cartaya Y, Zayas-Illas A, Abreu-Capote M, Salazar-Rodríguez D, García-Giro S, et al. Resistencia antimicrobiana

- en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y producción de B-lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2014 [Citado el 28 de agosto del 2022]; 66(3):386-399. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v66n3/mtr07314.pdf>
- 17.-Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública Mex*. 2020; 62(1):42-49. doi: 10.21149/10543
- 18.-Khairy Rasha, Mahmoud Mahmoud, Shady Raghda, Esmail Mona. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: Concomitant analysis of antimicrobial resistant strains. *Int J Clin Pract*. 2020; 74(4):e13463. doi: 10.1111/ijcp.13463
- 19.-Yu H, Han X, Quiñones Pérez D. La humanidad enfrenta un desastre: la resistencia antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [Citado el 28 de agosto del 2022]; 20(3). Disponible en: <https://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3850>
- 20.-Abdalhamid B, Alunayan S, Shaikh A, Elhadi N, Aljindan R. Prevalence study of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in Enterobacteriaceae lacking inducible AmpC