



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE  
*ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO

EXTENDIDO

PRESENTADA POR  
SERGIO GUILLERMO LINARES CÉSPEDES

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA

LIMA – PERÚ

2013



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE  
*ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO  
EXTENDIDO**

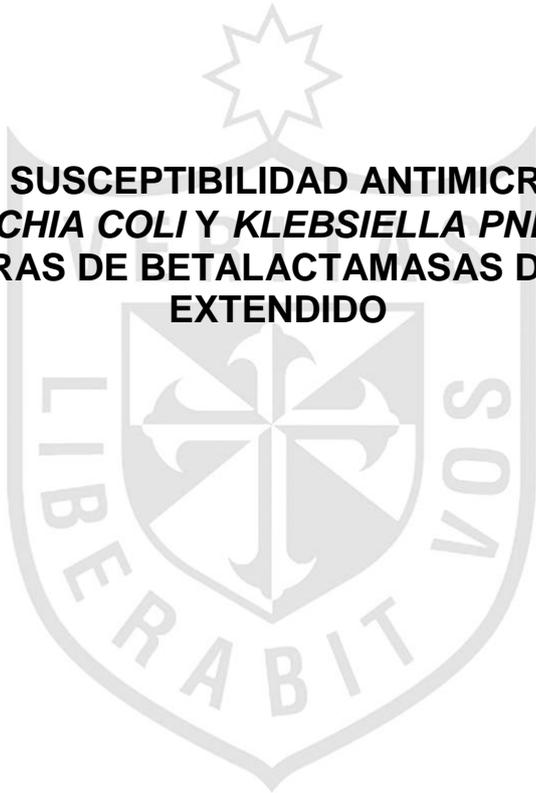
TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTADO POR

**SERGIO GUILLERMO LINARES CÉSPEDES**

LIMA, PERÚ

2013



**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE  
*ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO  
EXTENDIDO**

ASESOR

:

DR. WILFREDO FLORES PAREDES

Médico patólogo clínico – Magíster en epidemiología

MIEMBROS DEL JURADO:

DR. JORGE LUIS SOLARI YOKOTA

DR. HUMBERTO POMA TORRES

DR. RICARDO PAREDES SALAZAR

# ÍNDICE

Página

1. Resumen.....	05
2. Introducción.....	07
3. Material y Método.....	16
4. Resultados.....	20
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones y Recomendaciones.....	35
7. Referencias Bibliográficas.....	38
8. Anexos.....	42



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE).

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se identifica la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* y *K. pneumoniae* en el hospital Guillermo Almenara Irigoyen, con la metodología de microdilución en caldo por puntos de corte del sistema automatizado MicroScan WalkAway (Siemens Medical Solutions Diagnostics) complementado con el método de difusión en discos, basado en los lineamientos del documento M100-S19 del año 2009 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

**Resultados:** Se aislaron 2159 cepas de *E. coli* (38.86 % BLEE) y 513 de *K. pneumoniae* (73.29 % BLEE). La sensibilidad antimicrobiana superior al 90 % de estas bacterias BLEE se observó con amikacina, cefotaxima-ácido clavulánico, carbapenems y piperacilina-tazobactam para *E. coli*, siendo para *K. pneumoniae* el grupo de carbapenems y cefotaxima-ácido clavulánico. Mayor sensibilidad antimicrobiana se observó en muestras de Orina para *E. coli*.

**Conclusiones:** La prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE es alta en el presente estudio. Se conserva la sensibilidad a carbapenems para ambas bacterias, opción terapéutica óptima para infecciones severas ocasionadas por este tipo de bacterias.

## **ABSTRACT**

**Objective:** *To determine the antimicrobial susceptibility profile of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL).*

**Material and Methods:** *A retrospective, descriptive and cross-sectional study. Identifies the antimicrobial susceptibility of E. coli and K. pneumonia at Guillermo Almenara Irigoyen Hospital, with the broth microdilution methodology for cutoffs WalkAway MicroScan automated system (Siemens Medical Solutions Diagnostics) supplemented with disk diffusion method, based on the guidelines of the document M100-S19 2009 Clinical Standards Institute and Laboratory (CLSI).*

**Results:** *2159 strains were isolated from E. coli (ESBL 38.86 %) and 513 K. pneumoniae (73.29 % ESBL). The antimicrobial sensitivity greater than 90 % of ESBL bacteria was observed with amikacin, cefotaxime-clavulanate, piperacillin-tazobactam and carbapenems for E. coli, being for K. pneumoniae carbapenems group and cefotaxime-clavulanate. Increased antibiotic resistance was observed in urine samples for E. coli.*

**Conclusions:** *The prevalence of E. coli and K. pneumoniae ESBL are high. It retains sensitivity to both bacteria to carbapenems, optimal therapeutic option for severe infections caused by these bacterias.*

## I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de cepas resistentes a los antibióticos surgió poco después de iniciado el uso de penicilinas. Ya en 1944 se reportaron cepas de *Staphylococcus aureus* productora de betalactamasas que hidrolizaban la penicilina y la hacían inefectiva. Aunque inicialmente este tipo de resistencia sólo sucedía esporádicamente, se propagó con rapidez. Fue así que, en 1946, el 14 % de los aislados de esta bacteria producían betalactamasas a nivel hospitalario. En 1950 la cifra ascendía al 59%. A fines del siglo pasado, en España, se reportó que el 95 % de las cepas de *S. aureus* eran productoras de betalactamasas.<sup>(1)</sup> La industria farmacéutica desarrolló nuevos fármacos, derivados a partir de los iniciales, para obviar este problema: nuevas penicilinas, cefalosporinas, combinaciones con inhibidores de betalactamasas y carbapenems. Sin embargo, la introducción de estos nuevos fármacos dio lugar a la selección de nuevas cepas resistentes a meticilina (*Staphylococcus aureus* meticilino resistente) u oxacilina.<sup>(1)</sup>

En respuesta a la llamada “tormenta perfecta antimicrobiana”, en donde la rapidez del aumento de la resistencia bacteriana no va a la par con el descubrimiento de nuevos fármacos para combatirlas, en el 2001, a cargo de *Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance*, y posteriormente en el 2004 por intermedio de la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (IDSA), se proponen incentivos para vigorizar la inversión farmacéutica en la investigación y desarrollo de antibióticos; propiciando así mismo, en el 2006; una “lista de choque” para enfatizar sobre la importancia de siete gérmenes de alto riesgo no sólo por su virulencia sino por ser resistentes a la mayoría de antibióticos que disponemos. Estos microorganismos multiresistentes, son el *Staphylococcus aureus* resistente

a oxacilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus spp*, *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(2,3,4)</sup>

Existen descritos siete mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos en las bacterias gram negativas, algunas mediadas por plásmidos. Estos mecanismos incluyen:

- Pérdida de porinas (que reduce el movimiento de la droga a través de la membrana celular): carbapenem
- Presencia de betalactamasas en el espacio periplásmico (que degrada los betalactámicos): betalactámicos e incluye algunos carbapenems.
- Expresión incrementada de bombas de expulsión transmembrana (que expelen la droga de la bacteria antes de que desarrolle su efecto): betalactámicos (meropenem), quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol.
- Presencia de enzimas modificadores del antibiótico (que convierten al antibiótico incapaz de interactuar con su objetivo): aminoglucósidos, ciprofloxacino.
- Mutaciones del sitio diana (impide que el antibiótico actúe en su lugar de acción): quinolonas (DNA girasa y topoisomerasa IV).
- Mutaciones o modificaciones ribosomales (impide que el antibiótico se una a zonas inhibitorias de síntesis de proteínas): tetraciclinas, aminoglucósidos.

- Mecanismos metabólicos de bypass: trimetropim (dihidrofolato reductasa), sulfonamidas (dihidropteroato sintasa).
- Mutación en el lipopolisacárido (convierte a la clase de las polimixinas incapaz de unirse a su órgano diana): clase de las polimixinas.<sup>(5)</sup>

El mecanismo más importante y utilizado por *E. coli* y *K. pneumoniae* es la producción de betalactamasas, enzima que degrada el anillo betalactámico, base estructural de las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos.<sup>(5,6)</sup>

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron descritas por primera vez en Alemania (1983) y Francia (1985), siendo el primer microorganismo *Klebsiella spp.*<sup>(6,7,8,9)</sup>. El espectro y número de estas enzimas se ha incrementado drásticamente, de 13 en el año 1970 a 532 en el 2004. Se consideran betalactamasas aquellas enzimas capaces de modificar químicamente el anillo betalactámico que caracteriza a un amplio grupo de antibióticos. Hay tres grupos de bacterias productoras de betalactamasas, de acuerdo a la extensión de tipos de antibióticos comprometidos. Un primer grupo denominadas clásicas o de amplio espectro, que producen resistencia bacteriana a las amino y carboxipenicilinas, pero con sensibilidad a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Un segundo grupo en que las betalactamasas van a ser de espectro extendido (BLEE), es decir, actúan contra todas las cefalosporinas incluyendo las de tercera generación. La sensibilidad de estas bacterias es a los inhibidores de betalactamasas y carbapenémicos. Estas bacterias van a presentar resistencia también a los aminoglucósidos, limitan mucho la eficacia de los betalactámicos y se asocian con una elevada morbimortalidad. El tercer grupo va a estar caracterizado por producir

betalactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas es decir al tazobactam, al ácido clavulánico y al sulbactam. Estas bacterias también van a ser resistentes a amino, ureido y carboxipenicilinas, siendo sensibles a los carbapenémicos y monobactámicos.<sup>(4)</sup>

Las betalactamasas son clasificadas también de acuerdo a dos esquemas generales (Ver anexo): Esquema de clasificación molecular de Ambler y el sistema de clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros. El esquema Ambler divide las betalactamasas en cuatro clases mayor (del A al D). La base de este esquema de clasificación se basa en la homología proteica de la enzima (similitud del aminoácido), y no en las características fenotípicas. Por lo tanto, las Betalactamasas de Clase A, C y D son serinobetalactamasas y las de clase B son metalobetalactamasas. La clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros las divide de acuerdo a su similitud funcional (sustrato y perfil inhibidor). Hay cuatro grupos principales y múltiples subgrupos en este sistema. Esta clasificación tiene mayor relevancia para los microbiólogos y personal de salud, porque considera inhibidores de Betalactamasa y sustrato betalactámico, de importancia clínica. <sup>(6,10)</sup>

### Principales familias de Betalactamasas de espectro extendido

Familia	Grupo funcional	N° de enzimas	Enzimas representativas
TEM	2be	81	TEM- 3, TEM-10, TEM-24
	2ber	11	CMT ( <i>complex mutant</i> TEM) TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	2be	42	SHV-2, SHV-3, SHV-115
CTX-M	2be	113	CTX-M-1, CTX-M-44 a CTX-M-92
PER	2be	7	PER-1 a PER-5
VEB	2be	7	VEB-1 a VEB-7
OXA	2de	18	OXA-11, OXA-14, OXA-15

Para determinar la presencia de betalactamasas se utilizan los estándares dados por la CLSI<sup>(9)</sup>. Se sospecha de la presencia de betalactamasas cuando los aislamientos presentan zonas de inhibición menores que las de la población normal sensible, pero por encima del punto de corte de resistencia estándar para cefalosporinas de espectro extendido o aztreonam, en la prueba de sensibilidad con discos. Se utilizan los siguientes cortes:

Antimicrobiano	CLSI (2009)		CLSI (2010)		EUCAST <sup>1</sup> (2011)	
	S	R	S	R	S	R
Cefuroxima (parenteral)	≤8	≥32	≤8	≥32	≤8	>8
Cefotaxima	≤8	≥64	≤1	≥4	≤1	>2
Ceftazidima	≤8	≥32	≤4	≥16	≤1	>4
Cefepima	≤8	≥32	≤8	≥32	≤1	>4
Aztreonam	≤8	≥32	≤4	≥16	≤1	>4

Puntos de corte de CIM (μ/ml)

Estos diámetros de las zonas de inhibición se deben incrementar en presencia de ácido clavulánico.<sup>(11,12)</sup>

La prevalencia de infecciones por gérmenes que expresan BLEE, varía por área geográfica y servicio de hospitalización. El Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY refiere que las cepas de *Klebsiella* spp en infecciones sanguíneas, entre 1997 y 2002, fue de 43.7 % en América Latina; pero el 21.7 % en Europa y 5.8 %

<sup>1</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

en Estados Unidos.<sup>(14)</sup> En Estados Unidos entre las cepas recuperadas en pacientes de UCI, en el 2001, los fenotipos productores de BLEE fueron del 11.2 % para aislados de *E. coli* y 16.2 % para *Klebsiella* spp.<sup>(13,14)</sup> .

Hawser y colaboradores informaron el resultado de muestras obtenidas de infecciones intraabdominales en Europa, durante el 2008, se halló que el 26.8 % de *E. coli* y el 37.7 % de *K. pneumoniae* fueron BLEEs positivos, teniendo susceptibilidad al ertapenem e imipenem el 100 % de los aislados de *E. coli*. En caso de *K. pneumoniae* la susceptibilidad fue para el ertapenem del 91 % e imipenem del 98 %.<sup>(15)</sup>

Sarma, por su parte, describe la prevalencia y perfiles de susceptibilidad de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes con septicemia hospitalizados en UCI (2870 hemocultivos), durante el 2009. Fueron BLEE positivo el 70.7 % de los aislados de *K. pneumoniae* y el 41.7% de los aislados de *E. coli*. El 5 % de *K. pneumoniae*, mas no de *E. coli*, fueron resistente a carbapenems teniendo una mayor susceptibilidad a meropenem que a imipenem y ertapenem, siendo *in vitro* sensibles a tigeciclina.<sup>(16)</sup>

El primer reporte de resistencia en infecciones nosocomiales en América Latina fue a finales de 1990, en Argentina y Brasil, tal como lo menciona Cristina Cabrera. Los reportes indicaron que cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) tuvieron importancia epidemiológica en hospitales mexicanos, pero el mayor porcentaje de infecciones nosocomiales se debía a infecciones por gérmenes productores de BLEE como *E. coli* en países como Chile, Argentina, Brasil, Perú y Bolivia. Las cepas de *K. pneumoniae* estudiadas producían BLEE en un 27.6 % en México y 47.5 % en Brasil. Hay una pobre distribución de resistencia mediada por BLEE en países sureños latinoamericanos especialmente

*E. coli* y *K. pneumoniae*, a diferencia de países como México y Brasil para estos mismo patógenos. <sup>(7)</sup>

Se ha descrito en Europa la presencia de gérmenes resistente a los antibióticos en infecciones no solo de origen hospitalario sino su preocupante extensión hacia aquellas adquiridas en la comunidad. Se engloba, en este problema, a las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, incluso con incremento progresivo desde el año 2000 al 2005 (variando desde el 0.8 % en el 2000 al 3.5 % en el 2005) pero que aún no se ha descrito en Latinoamérica. Blanquer, en España, realizó un informe epidemiológico de las infecciones de la comunidad por bacterias BLEE que requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos, resaltando el aumento progresivo del aislamiento bacteriano de este tipo de bacterias, hasta alcanzar cifras que llegan al 16.7 % en aislamientos de *K. pneumoniae*; incluso cepas de *E. coli* procedentes de muestras de orina y en heces de portadores sanos de hasta el 7,5 %. Este aumento es evidente, según un análisis retrospectivo de muestras de orina con cultivo positivo para *E. coli*: 0,8 % en 2000–2001; 2,5 % en 2001–2002 así como 2002–2003; y 3,5 % en 2004–2005.<sup>(11)</sup> Los porcentajes de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE, según Tena, son del 3,2 % de las cepas cultivadas en al comunidad. Se observa un incremento de su aislamiento, desde 1,9% en el año 2003 hasta el 4,9 % en el año 2007 <sup>(17)</sup>. La presencia de estas cepas en la comunidad también se han reportado en otros países como Polonia, Francia y el Reino Unido.<sup>(7,8)</sup>

Claudia Wollheim publicó un estudio realizado en Brasil para determinar la prevalencia de *Klebsiella* y *E. coli* productoras de Betalactamasas de clase A e investigar la clonación entre cepas que ocasionan infecciones en la comunidad y nosocomiales. Se colectaron muestras de 354 infecciones nosocomiales y 992

infecciones comunitarias, obtenidas entre el año 2003 al 2006. Se observó que entre las cepas de *K. pneumoniae*, el 74.3 % transfiere los genes de BLEE por conjugación, exhibiendo concomitantemente disminución de la sensibilidad para aminoglucósidos. En este reporte, a diferencia de lo que sucede en países europeos y al norte del continente americano, las infecciones originadas por bacterias que producen BLEE, son básicamente nosocomiales (*E. coli* 6.7 % y *K. pneumoniae* 43.7%, en contraste con un 0.4 % y 2.6 % respectivamente para infecciones comunitarias).<sup>(18)</sup>

En Colombia, Jaime Alberto López Vargas publicó un estudio de resistencia en bacilos gram negativos, realizado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), en ocho hospitales de tercer nivel de atención de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali. Reveló que el 32,6 % de las cepas de *K.pneumoniae* cultivadas en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 29,8 % de aquellas cultivadas en pacientes hospitalizados en otros servicios eran BLEE positivas, predominando las del grupo CTX-M<sup>(19)</sup>. Los datos analizados más recientemente por GREBO (Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá), correspondientes al primer semestre del año 2008, señalan que 20 % de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, pero no se especifica en que porcentaje lo son por la producción de BLEE. Según los datos recolectados por GERMEN (Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín) en el 2008, 22,3 % de las cepas cultivadas en pacientes en UCI fueron productoras de BLEE; mientras que el 20,1 % lo fueron de las cultivadas en pacientes de otros servicios.<sup>(7)</sup>

En Lima, en un estudio donde se evaluó la resistencia bacteriana en el servicio de cuidados intensivos del hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el 2008, se observó que los cultivos positivos para enterobacterias gram negativas fermentadores fue de 17.5 % en total (9.2 % para *E. coli* y 8.3 % para *K. pneumoniae*) y la susceptibilidad para *K. pneumoniae* es de 21 % para ceftazidima, 24.3 % para Aztreonam, 54 % para Cefepime y 100 % para Imipenem y Meropenem.<sup>(20)</sup>

La resistencia a antibióticos por parte de bacterias patógenas es un grave problema mundial. Su control ha sido difícil, pero deben hacerse todos los esfuerzos por realizarlo. Conocer la epidemiología en las diferentes regiones y países constituye una parte importante de este control. Por tanto, a pesar que en la práctica clínica los microorganismos productores de BLEE son identificados frecuentemente, se desconoce su prevalencia exacta y el perfil de susceptibilidad, siendo quizás el mal uso de los antimicrobianos la causa de su selección y diseminación. Considerando que actualmente son un problema mundial con una creciente selección y diseminación, se planteó la realización del presente estudio con el fin de establecer el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *E. Coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en los ambientes de hospitalización y consulta externa y según muestra obtenida para el aislamiento.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

El presente estudio es de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo.

### 2.2 POBLACIÓN

**La población de estudio:** lo conforman todos los aislamientos bacterianos generados desde el laboratorio de microbiología del hospital durante el 2010.

La **Unidad de Análisis** se define como “un aislamiento bacteriano” encontrado en un paciente dado.

Los datos de los aislamientos bacterianos, como identificación y susceptibilidad antimicrobiana, que se reportaron a los diferentes servicios hospitalarios se dividirán en cuatro unidades y cada una de ellas comprende:

**Medicina:** Incluye aislamientos de pacientes hospitalizados de: medicina interna (que a su vez incluye los servicios de medicina 1, medicina 2, medicina 3, medicina 5 y geriatría), cardiología, neumología, gastroenterología, nefrología, reumatología, endocrinología, dermatología, neurología, clínica pediátrica, oncología y hematología clínica.

**Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):** incluye aislamientos de la unidad de cuidados intensivos generales.

**Cirugía:** Incluye aislamientos de pacientes hospitalizados de: cirugía de cabeza y cuello, cirugía cardiovascular, cirugía general (que incluye a su vez al servicio de esófago y estómago, servicio de hígado, servicio de páncreas, servicio de coloproctología y servicio de emergencia y cuidados críticos), cirugía de mano, cirugía de tórax, cirugía pediátrica, cirugía plástica, neurocirugía, traumatología y ortopedia, urología, transplante de hígado y transplante renal.

**Consulta externa:** Incluye aislamientos de pacientes atendidos en los consultorios de urología, consultorio de personal, clínica pediátrica, medicina 1, medicina 2, medicina 3, medicina 5, geriatría, traumatología y ortopedia, reumatología, ginecología, cardiología, gastroenterología, endocrinología, oftalmología, obstetricia, neurología, entre otros.

### 2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La identificación y susceptibilidad antimicrobiana de los aislados bacterianos se realizó principalmente con la metodología de microdilución en caldo por puntos de corte del sistema automatizado MicroScan WalkAway (Siemens Medical Solutions Diagnostics) con paneles convencionales. En algunos casos la susceptibilidad fue complementada con el método de difusión en discos. Para la interpretación de las susceptibilidades, para ambos métodos, se

siguió los lineamientos de interpretación del documento M100-S19 del año 2009 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)<sup>(23)</sup>.

Los sitios de infección se definieron como el lugar de donde se aislaron los gérmenes patógenos tales como: vías respiratorias (aspirados endotraqueales, lavado bronquioloalveolar, lavado bronquial y tubo endotraqueal), catéteres endovenosos, orina, sangre, fluidos (líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, líquido biliar, líquido ascítico), heridas, tejidos y abscesos.

Se calculó la frecuencia de ambos gérmenes en los servicios de hospitalización y consulta externa, así como la distribución porcentual por tipo de muestra cultivada y finalmente se analizó la sensibilidad/resistencia de las bacterias en estudio.

Para la realización del análisis de los datos recolectados, se siguieron los lineamientos y recomendaciones de dos documentos importantes: del artículo *“Recomendaciones europeas para la vigilancia de resistencia antimicrobiana”* del grupo de estudio ESCMID<sup>(24)</sup>, y del reporte *“Análisis de datos acumulados de susceptibilidad antimicrobiana”* del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) <sup>(11,12)</sup>.

Para el análisis estadístico de los datos, estos se tomaron de la base de datos del sistema LabPro que utiliza el sistema automatizado, luego se pasaron al programa Excel para corregir errores o inconsistencias, se completó datos demográficos faltantes con el sistema de gestión hospitalario y se depuraron datos de muestras

para estudio de portadores, de control de calidad y ambientales. Luego los datos se introdujeron en el programa estadístico SPSS versión 15.0, se agruparon los datos en servicios, según tipos de muestras y de especies bacterianas, siguiendo las recomendaciones de los documentos mencionados anteriormente. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba *Chi cuadrado* o prueba exacta de Fisher con el fin de conocer su significancia estadística.



### III. RESULTADOS

**TABLA 1**

PREVALENCIA DE LOS AISLADOS DE *E. COLI* PRODUCTORES DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO SEGÚN SERVICIO DE PROCEDENCIA

Servicios	Aislados de <i>Escherichia coli</i>		
	Total N	BLEE + n	%
Emergencia adulto	372	150	40,3
Urología	300	113	37,7
Nefrología	232	80	34,5
Clínica pediátrica	125	43	34,4
Emergencia pediátrica	116	27	23,3
Medicina interna 1	81	29	35,8
Ortopedia y traumatología	70	29	41,4
Cardiología	57	21	36,8
Medicina interna 2	57	33	57,9
Reumatología	55	13	23,6
Otros servicios	694	301	
	2159	839	<b>38.86</b>

Del total de muestras positivas a *E. coli*, se obtiene una prevalencia total del 38.86 % de cepas productoras de BLEE, siendo las mayores según servicio: 57,9 % (33/57) en medicina interna 2; 41,4 % (29/70) en ortopedia y traumatología; 40,3 % (150/372) en emergencia adulto; 37,7 % (113/300) en urología; el 36,8 % (21/57) en cardiología.

**TABLA 2**

PREVALENCIA DE LOS AISLADOS DE *K. PNEUMONIAE* PRODUCTORES DE  
 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO SEGÚN SERVICIO DE  
 PROCEDENCIA

Servicios	Aislados de <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	Total N	n	BLEE + %
Emergencia adulto	67	50	74,6
Nefrología	52	34	65,4
Urología	52	32	61,5
UCI	46	34	73,9
Medicina interna 1	32	27	84,4
Clínica pediátrica	23	14	60,9
Neonatología	22	20	90,9
Cardiología	19	13	68,4
Medicina interna 2	16	15	93,8
Medicina interna 3	16	11	68,8
Otros servicios	168	126	
	513	376	<b>73.29</b>

Del total de muestras positivas a *K. pneumoniae*, se obtuvo una prevalencia de cepas productoras de BLEE del 73.29 %; siendo las mayores según servicios: 93,8% (15/16) en medicina interna 2; 90,9 % (20/22) en neonatología; 84,4 % (27/32) en medicina interna 1; 74,6 % (50/67) en emergencia adulto y 73,9 % (34/46) en UCI.

**TABLA 3**

PREVALENCIA DE LOS AISLADOS DE *E. COLI* Y *K. PNEUMONIAE*  
PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS SEGÚN CONSULTORIOS  
EXTERNOS

Consultorio externo	Aislados de Consulta Externa					
	<i>E coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	Total N	BLEE + n	%	Total N	BLEE + n	%
Medicina	1195	481	40,3	276	209	75,7
Cirugía	633	244	38,5	134	90	67,2
Pediatría	250	78	31,2	56	42	75,0

Del total de aislados de *E. coli*, las prevalencias de BLEE, según consulta externa, fueron: 40,3 % (481/1195) en medicina; 38,5c% (244/633) en cirugía y 31,2 % (78/250) en pediatría. Respecto a las muestras positivas a *K. pneumoniae* BLEE, las prevalencias fueron: 75,7 % (209/276) en medicina; 75,0 % (42/56) en pediatría y 67,2 % (90/134) en cirugía.

**TABLA 4**

**SENSIBILIDAD DE AISLADOS DE *E. COLI* SEGÚN SERVICIOS DE HOSPITALIZACIÓN**

Servicios	Nº de cepas	BLEE + (%)	% de sensibilidad ( <i>E. coli</i> )																						
			Amikacina	Amox/A Clav	Amp/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefazolina	Cefepima	Cefotaxima/A Clavulánico	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Nitrofurantoina	Pip/Tazo	Tetraciclina	Ticar/A Clav	Tobramicina	Trimet/Sulfa
Emergencia adulto	372	40,3	95	61	17	15	18	58	73	97	23	73	63	56	98	100	99,7	31	29	68	95	36	73	55	27
Urología	300	37,7	92	63	19	14	8	61	76	96	9	79	61	62	100	99,7	100	18	19	78	95	26	74	49	22
Nefrología	232	34,5	93	65	21	16	12	61	77	97	15	79	68	57	99	100	100	23	24	70	96	36	80	54	30
Clínica pediátrica	125	34,4	96	60	19	15	9	62	74	99	13	77	68	65	99	100	100	51	51	77	91	33	73	60	29
Emergencia pediátrica	116	23,3	100	70	28	22	22	77	90	96	22	84	81	76	100	100	100	67	66	69	93	37	77	72	31
Medicina interna 1	81	35,8	98	64	15	11	17	63	78	96	22	78	61	61	98	100	100	31	31	69	96	30	75	58	22
Ortopedia y traumatología	70	41,4	93	62	27	19	14	56	75	99	20	79	59	59	95	100	100	30	29	69	93	38	73	55	36
Cardiología	57	36,8	96	67	26	25	13	65	78	99	18	0	72	66	100	100	100	28	31	79	93	52	70	63	37
Medicina interna 2	57	57,9	93	64	7	7	21	42	56	99	33	63	48	40	100	100	100	15	18	50	93	22	61	48	19
Reumatología	55	23,6	92	79	31	24	13	79	75	99	13	83	77	73	100	100	98,2	48	39	77	100	41	87	70	29

Para las drogas ampicilina/sulbactam, ampicilina, aztreonam, cefoxitina, ciprofloxacina, levofloxacina, tetraciclina y trimetropin/sulfametoxazol, los fenotipos de sensibilidad para *E. coli* fueron menores a 50 %. Las sensibilidades mayores del 95 % se presentaron en los derivados del carbapenem y cefotaxima/a. clavulánico.

**TABLA 5**

**SENSIBILIDAD DE AISLADOS DE *K. PNEUMONIAE* SEGÚN SERVICIOS DE HOSPITALIZACIÓN**

Servicios	Nº de cepas	BLEE + (%)	% de sensibilidad ( <i>K. pneumoniae</i> )																					
			Amikacina	Amox/A Clav	Amp/Subactam	Aztreonam	Cefazolina	Cefepima	Cefotaxima/A Clavulánico	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ertapenem	Imipenen	Meropenem	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Nitrofurantoina	Pip/Tazo	Tetraciclina	Ticar/A Clav	Tobramicina	Trimet/Sulfa
Emergencia adulto	67	74,6	82	25	12	9	27	46	94	28	28	27	24	100	100	98,5	18	28	18	56	21	33	24	43
Nefrología	52	65,4	90	33	17	8	31	50	89	15	38	40	29	94	100	100	35	42	27	69	42	40	42	40
Urología	52	61,5	79	36	17	4	37	52	96	15	50	40	31	98	100	100	17	31	21	57	29	38	31	42
UCI	46	73,9	78	24	0	15	18	28	85	50	24	18	17	98	100	100	17	46	9	67	20	30	19	32
Medicina interna 1	32	84,4	85	22	9	3	13	25	88	38	19	13	12	100	100	100	9	44	28	69	28	22	25	25
Clínica pediátrica	23	60,9	96	35	4	17	26	48	91	22	44	39	31	95	100	100	48	61	22	73	39	35	39	44
Neonatología	22	90,9	87	14	5	5	9	13	99	55	14	9	9	99	100	100	32	37	14	64	28	14	13	50
Cardiología	19	68,4	100	42	16	0	21	42	90	37	32	31	31	100	100	100	26	48	16	64	37	37	36	21
Medicina interna 2	16	93,8	87	25	6	0	12	18	80	25	13	12	7	100	100	100	13	31	13	62	13	25	18	19
Medicina interna 3	16	68,8	74	38	25	0	31	49	95	19	31	31	25	100	100	100	31	50	13	62	31	50	38	57

En cuanto a *Klebsiella pneumoniae* para los diferentes servicios analizados, se observa que para las drogas amikacina, cefepima, cefotaxima/ a. clavulánico, piperacina/tazo, ertapenem, meropenem e imipenen, los fenotipos de sensibilidad para *K. pneumoniae* fueron mayores a 50 %. Para estos tres últimos, las sensibilidades fueron mayores al 95 % en todos los servicios.

**TABLA 6**

SENSIBILIDAD DE AISLADOS DE *E. COLI* Y *K. PNEUMONIAE* DE CULTIVOS SEGÚN CONSULTORIOS EXTERNOS.

Consultorio externo	Nº de cepas	BLEE + (%)	% de sensibilidad																							
			Amoxicilina	Amox/A Clav	Amp/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefazolina	Cefepima	Cefotaxima/A Clavulánico	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Nitrofurantoina	Pip/Tazo	Tetraciclina	Ticar/A Clav	Tobramicina	Trimet/Sulfa	
<i>E. coli</i>	Medicina	1195	40.3	94	63	18	15	15	58	72	97	18	74	62	55	90	99	99	30	27	70	95	35	73	56	27
	Cirugía	633	38.5	93	64	19	14	13	59	75	97	17	78	63	54	79	99	100	29	24	71	94	28	74	50	25
	Pediatría	250	31.2	98	63	23	17	14	67	79	97	18	78	72	68	100	100	100	30	57	73	92	34	74	64	32
<i>K. pneumoniae</i>	Medicina	276	75.7	82	30	14	0	7	24	42	92	26	28	26	22	99	100	99	22	38	19	60	29	34	30	39
	Cirugía	134	67.2	80	37	13	1	8	28	46	95	29	42	33	27	99	100	100	25	40	14	61	32	39	34	39
	Pediatría	56	75.0	91	25	4	0	11	20	32	97	39	30	25	22	100	100	100	41	48	16	66	39	25	27	50

Los fenotipos de sensibilidad de *E. coli* en los servicios de consulta externa son similares. Se observa que para las drogas ampicilina/sulbactam, ampicilina, aztreonam, cefoxitina, ciprofloxacina, levofloxacina, tetraciclina y trimetropin/sulfametoxazol, los fenotipos de sensibilidad para *E. coli* fueron menores a 50 %.

Los fenotipos de sensibilidad de *K. pneumoniae* en los servicios de consulta externa son similares. Se observa que para las drogas amoxicilina/a. clavulánico, ampicilina/sulbactam, ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefepima, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoina, tetraciclina, ticarcilina/a. clavulánico, tobramicina y trimetropin/sulfametoxazol, los fenotipos de sensibilidad para *K. pneumoniae* fueron menores a 50 %.

**TABLA 7**

**SENSIBILIDAD DE AISLADOS DE *E. COLI* SEGÚN TIPO DE MUESTRA**

Muestras	Nº de cepas	% de sensibilidad ( <i>E. coli</i> )																							
		BLEE + (%)	Amikacina	Amox/A Clav	Amp/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefazolina	Cefepima	Cefotaxima/A Clavulánico	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftioxona	Cefuroxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Nitrofurantoina	Pip/Tazo	Tetraciclina	Ticar/A Clav	Tobramicina	Trimet/Sulfa
BLEE positivo	838	-	90,2	40,1	4,5	1,7	4,8	0	0	98	20,2	0	0	0	99,0	98,7	99,2	7,5	9,7	65,4	91,2	19,2	58,0	31,7	17,8
BLEE negativo	1320	-	96,7	77,7	28,3	23	20,5	90,7	98,2	96,6	18	96,4	95,4	86,6	99,2	98,9	98,7	43,6	45,8	72,7	96,4	41,4	83,6	70,5	32,9
Urinario	1930	36,4	95	64,5	20,9	15,8	11,5	62,1	76,0	97,4	12,9	78,2	66,0	58,9	99,2	99	99,9	30,1	32,3	76,8	94,6	33,5	74,8	56,8	26,8
No urinario	119	58,8	93	54,6	5,0	6,7	31,9	37,0	51,3	96,6	66,4	48,7	42,9	35,3	98,3	100	100	26,9	31,1	-	94,1	26,9	63,9	46,2	30,3
En sangre	62	67,7	95	45,2	0,0	6,5	43,5	22,6	56,5	95,2	71,0	45,2	37,1	27,4	100,0	98	100	25,8	27,4	-	88,7	32,3	67,7	46,8	27,4
En herida	48	50,0	81	47,9	2,1	4,2	50,0	35,4	52,1	89,6	70,8	56,3	45,8	35,4	97,9	100	100	18,8	16,7	-	91,7	20,8	60,4	33,3	27,1

Los aislados urinarios de *E. coli* son más sensibles a los diferentes antibióticos en comparación con los aislados no urinarios, de sangre y de herida; con diferencias estadísticas significativas. Las tasas más bajas de sensibilidad están en muestras de herida.

De todas las muestras testeadas, la amikacina, cefotaxima/a. clavulánico, piperacilina/tazobactam y los derivados del carbapenem presentan mayor sensibilidad que los demás antibióticos, con diferencia estadística significativa. Esta susceptibilidad antimicrobiana es mayor para el imipenem, meropenem y ertapenem.

**TABLA 8**

**SENSIBILIDAD DE AISLADOS DE *K. PNEUMONIAE* SEGÚN TIPO MUESTRA**

Muestras	Nº de cepas	% de sensibilidad ( <i>K. pneumoniae</i> )																							
		BLEE + (%)	Amikacina	Amox/A Clav	Amp/Subbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefazolina	Cefepima	Cefotaxima/A Clavulánico	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Nitrofurantoina	Pip/Tazo	Tetraciclina	Ticar/A Clav	Tobramicina	Trimet/Sulfa
BLEE positivo	376	-	77,7	15,4	1,9	0,0	1,3	0	0	93,9	33,2	0	0	98,9	98,4	98,7	11,7	30,9	-	54,5	18,4	18,4	13,6	30,6	
BLEE negativo	136	-	95,6	74,3	36,8	0,7	27,2	84,6	93,4	89,7	22,8	92,6	92,6	81,6	97,8	98,5	97,8	59,6	65,4	-	83,1	63,2	77,9	75,7	64,0
Urinario	369	71,3	83	30,1	15,2	0,0	3,8	26,6	42,5	92,4	11,9	32,5	30,1	24,9	98,9	100	99,7	23,0	36,9	-	60,7	29,3	34,4	29,8	39,3
No urinario	60	81,7	82	28,3	0,0	1,7	18,3	10,0	26,7	90,0	71,7	26,7	16,7	11,7	96,7	100	100	23,3	46,7	-	60,0	30,0	31,7	28,3	31,7
En sangre	58	74,1	86	37,9	1,7	0,0	22,4	24,1	44,8	96,6	84,5	29,3	24,1	25,9	100,0	100	100	34,5	51,7	-	70,7	39,7	36,2	37,9	46,6
En tracto respiratorio inferior	26	80,7	73	34,6	0,0	0,0	15,4	15,4	34,6	92,3	76,9	26,9	15,4	11,5	96,2	100	100	23,1	46,2	-	65,4	26,9	30,8	19,2	42,3

De los aislados de *K pneumoniae*, según el tipo de muestra obtenida, no existe una tendencia de mayor sensibilidad a los diferentes antibióticos.

De las muestras testeadas con amikacina, cefotaxima/a. clavulánico y los derivados del carbapenem, presentan en promedio sensibilidades mayores al 80 % que los demás antibióticos, siendo diferentes estadísticamente significativos.

#### IV. DISCUSIÓN

La información de patrones de resistencia local, de los patógenos más prevalentes en regiones y unidades específicas es necesaria para el desarrollo de guías de tratamiento locales. Está demostrado que la selección incorrecta del tratamiento empírico inicial incrementa la mortalidad de los pacientes, el costo y la estancia hospitalaria. Slama describió que las infecciones por gérmenes fármaco resistentes, estaban asociados a una mortalidad atribuible del 6.5 %, los pacientes con dichas infecciones, tenían el doble de riesgo de fallecer que los pacientes no infectados, prolongando la estancia hospitalaria en 11 días promedio.

La administración del antibiótico adecuado en los primeros cinco días, en pacientes con infecciones por gérmenes que producen BLEE, disminuye el riesgo de mortalidad del 63.6 % al 14.1 % ( $p=0.001$ ), disminuyendo la estancia hospitalaria de 24 a 14 días ( $p=.027$ ); por lo que esta elección debe basarse en una guía epidemiología local e institucional, no solo teniendo en cuenta la prevalencia de las bacterias sino incluyendo sus patrones de susceptibilidad y resistencia, que permitirá la selección antibiótica empírica correcta y la vigilancia epidemiológica constante para optar medidas de control, preventivas y correctivas.<sup>(13,20,21)</sup>

El número de bacterias resistentes y la diversidad de mecanismos moleculares de resistencia han aumentado rápidamente en los últimos años, pero el desarrollo de nuevos y efectivos antibióticos no ha sido el suficiente.<sup>(3,4,22)</sup> Los factores más importantes relacionados con la aparición de resistencia bacteriana son: el uso en

pacientes graves e inmunocomprometidos por largos periodos, la dosis y la duración inadecuada de la terapia antimicrobiana, el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes circulantes en las diferentes áreas o instituciones de salud y la elevada utilización de antibióticos de amplio espectro sobre todo en áreas relativamente limitadas como unidades de cuidados intensivos. (1,20)

Por diversos estudios existentes se conoce que la presión selectiva causada por el uso constante de de cefalosporinas y quinolonas, contribuye con la aparición y la diseminación de resistencia antimicrobiana. Se describe con el uso de las cefalosporinas de primera generación un OR de 2.38 (P=0.02), llegando a ser de 4.52. (P=0.01) si se asocia al uso de las de tercera generación. Asimismo, según el análisis de correlación lineal realizado por Bermejo con respecto al uso de quinolonas y la resistencia originada en *K. pneumoniae*, se halló un coeficiente de correlación de 0.86 (p=0.0027) (23).

Adicionalmente se mencionan, como factores de riesgo asociados para adquirir infecciones por bacterias BLEE en infecciones comunitarias, el uso reciente de antibióticos (OR:1.5, p=0.02), la hospitalización reciente (OR:2.9, p<0.001), edad mayor a 65 años (OR:3.7, p<0.001), sexo masculino (OR:3.7), admisión previa a un centro de cuidado por enfermería (OR:8.28, p=0.01), tiempo de permanencia antes de adquirir la infección (OR:3.05, p=0.004) (9,23).

Las infecciones por gérmenes que expresan BLEE son un problema de salud pública con proporciones alarmantes de prevalencia en latinoamérica, que alcanza tasas preocupantes en Colombia, Guatemala, Perú, México, Venezuela, Ecuador, Argentina, Chile, Panamá y Brasil. La producción de BLEE en estos

países mostró importantes variaciones uno de otros, con rangos entre 5 % y 73 %.<sup>(24)</sup> En el presente estudio se observó altos porcentajes de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, incluso por encima de lo descrito a nivel mundial y latinoamericano: 38.86 % de expresión de BLEE para *E. coli* y 73.29 % para *K. pneumoniae* en las muestras obtenidas de pacientes hospitalizados. Si tomamos en cuenta los aislados de *E. coli* de muestras sanguíneas (hemocultivos), las cifras llegan al 67.7 %; y de las muestras obtenidas de vía respiratoria de *K. pneumoniae* llegan a un valor alarmante del 80.7 %; incluso servicios de hospitalización en los que se puede observar que el 90.3 % de las cepas son BLEE positivas (Medicina 2 para *Klebsiella pneumoniae*), y 57.9 % si tomamos en cuenta los aislados de *E. coli* para el mismo servicio. Estas cifras distan mucho de lo descrito a nivel mundial y latinoamericano como Colombia (36.2 % de cepas de *K. pneumoniae* de los pacientes de UCI y 29.8 % de los pacientes hospitalizados), Brasil (6.7 % en *E. coli*, y 43.7 % en *K. pneumoniae*), incluso encima de cifras descritas en México que llegan al 27.6 %.<sup>(8,18,19,24)</sup>

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos BLEE son limitadas, ya que presentan resistencia a cefalosporinas (incluidas tercera y cuarta generación, excepto cefamicinas), penicilinas de amplio espectro y aztreonam; además, con frecuencia, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, siendo el fenómeno de resistencia cruzada muy frecuente. Talbot describió, que de aislados de *Klebsiella oxytoca* obtenidos en su estudio, 56% fueron resistentes a los aminoglucósidos, trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y quinolonas. Esto fue confirmado en un segundo reporte en el que se menciona que de 91 aislados

de *Klebsiella* BLEE, 84 % fue resistente a gentamicina, 70% resistente a TMP-SMX, 60 % a piperacilina-tazobactam y 51 % a ciprofloxacino.<sup>(2)</sup> En el presente estudio se observó que los porcentajes de resistencia cruzada fueron mayores para las quinolonas (88.3% a ciprofloxacino); 69,4 % a trimetropim/sulfametoxazol; 45,5 % a piperacilina-tazobactam y 22,3 % a amikacina de los aislados de *K. pneumoniae*. Tomando en cuenta los aislados de *E. coli*, fueron resistentes el 92.5 % a ciprofloxacino; 82.2 % a trimetropim/sulfametoxazol; 8.8 % a piperacilina/tazobactam y 9.8 % a amikacina.

Dentro de las opciones terapéuticas podemos mencionar:

- Amikacina: Con una sensibilidad para *E.coli* BLEE del 90.2%, llegando al 95% de los aislados urinarios, presenta como mecanismo de resistencia la mutación cromosómica a nivel ribosomal mediada por plásmidos. Tiene un mayor riesgo de nefrotoxicidad al ofertarse por más de 5 días en paciente crítico. Existe el “fenómeno de co-resistencia” donde los plásmidos que transportan las BLEE, también contienen genes que confieren resistencia a varios antimicrobianos dentro los cuales son más frecuente los aminoglicósidos como se mencionó anteriormente. <sup>(2,24)</sup>
- Cefalosporina/inhibidor de betalactamasa: Para los fármacos de asociación betalactámico/inhibidor de betalactamasa como piperacilina/tazobactam, con una sensibilidad del 91.2% para *E. coli* BLEE en el presente estudio, no se cuenta con datos de estudios prospectivos que hayan examinado su eficacia.

La Susceptibilidad *in vivo* depende de diversos factores como: especificidad enzimática, es decir, BLEE derivadas de TEM son más susceptibles a

piperacilina/tazobactam que las derivadas de SHV; los regímenes de administración del fármaco; el aumento de cepas con mutaciones en porinas; y la existencia de actividad influenciada por el “efecto inóculo”, si bien menor que la de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, es mayor que en el caso de los carbapenemes (a mayor inóculo bacteriano, mayor es el MIC y por ende mayor la probabilidad de fracaso clínico). Todo lo descrito origina la obtención de aproximadamente 50 a 55% de respuesta clínica favorable en el paciente crítico, por lo que no es una opción adecuada a pesar de su susceptibilidad *in vitro*. (24,25)

- Carbapenems: hoy por hoy y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias gramnegativas BLEE son los carbapenemes, siendo imipenem el más estudiado hasta ahora. Sus moléculas son altamente estables a la hidrólisis por betalactamasas y parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas productoras de BLEE en ensayos *in vitro*. Ertapenem, a pesar de no tener actividad frente *P. aeruginosa*, presenta en estudios preliminares una eficacia clínica semejante a imipenem frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, a lo que se une su cómoda administración (una vez al día por vía intramuscular o intravenosa). (6,25)

En el presente estudio se observa una sensibilidad del 98.7 % para imipenem, 99.2 % para meropenem y 99.0 % para ertapenem si tomamos en cuenta los cultivos de *E. coli*; y del 98.7 %, 99.2 % y 98.9 %, respectivamente, para los cultivos de *K. pneumoniae*.

Hay que tener en cuenta las implicancias que origina su uso en enterobacterias en relación a la resistencia que podría generar en gram negativos no fermentadores como *Pseudomona aeruginosa*. Carmeli demostró que el uso prolongado de diversos agentes antipeudomonales genera resistencia por parte de esta bacteria a los carbapenems (HR para imipenem es de 44,  $p=0.001$ , HR 0.8 para ceftazidima,  $p=0.7$ ; HR: 9.2 para ciprofloxacino,  $p=0.04$ ), por lo que su uso en enterobacterias generaría la aparición de *Pseudomona aeruginosa* resistente. Por lo tanto, son una buena opción para el tratamiento de los pacientes con infecciones comunitarias con sospecha de ser causadas por estas bacterias productoras de BLEE y en las que no existen factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa*.<sup>(24,26)</sup>

La prevención de la aparición de resistencias bacterianas es un tema complejo y el diseño de una adecuada política de antibióticos es uno de los factores más influyentes. Ésta incluye varias estrategias que apuntan a la reducción global del consumo de antibióticos y la disminución selectiva de los mismos. Evitar la presión selectiva indiscriminada con un antibiótico o clase de antibióticos es lo recomendado por las autoridades en la materia. La elección que se hace del antibiótico tiene importancia en el desarrollo de resistencias. En la elección de las terapias empíricas es conveniente usar los antimicrobianos predeciblemente activos frente a los patógenos causales probables y los que mejor cumplan los ratios *PK/PD*. Una vez conocido el agente causal lo racional es seleccionar el o los antibióticos con el espectro más reducido para evitar daños colaterales sobre la flora comensal y cumplir además con el objetivo epidemiológico de reducir las tasas de resistencia endémica.

Debemos ser conscientes de que la administración de cualquier antibiótico tiene una repercusión ecológica, con trascendencia clínica, epidemiológica y social, y que este aspecto, al igual que otros, debe ser tomado en cuenta a la hora de prescribir un antimicrobiano. Evitar la diseminación de infecciones por gérmenes que expresen BLEE, especialmente en el caso de *E. coli*, supone un gran reto, ya que el escenario sobre el que actuar va más allá del ámbito hospitalario y se sitúa en la comunidad, donde existen gran número de “portadores sanos” y donde los reservorios y mecanismos de transmisión son más difíciles de identificar y controlar.<sup>(24)</sup> La primera medida para controlar la diseminación de enterobacterias BLEE es pensar en su existencia y educar a los sanitarios en cuanto a la necesidad de racionalizar el uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación, y de fluoroquinolonas. Esta característica epidemiológica amplía el campo de actuación para evitar la diseminación y, probablemente, se erija como nuevo factor predictivo de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE junto con el ya conocido uso previo de antibióticos.

#### IV. CONCLUSIONES

- La prevalencia en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de cepas de *E. coli* BLEE es del 38.86 % y de *Klebsiella pneumoniae* del 73.29 %.
- En hospitalización, las prevalencias de *E. coli* BLEE, según servicio de origen fueron: 57,9 % (33/57) en medicina interna 2; 41.4 % (29/70) en ortopedia y traumatología; 40.3 % (150/372) en emergencia adulto; 37.7 % (113/300) en urología; 36.8 % (21/57) en cardiología.
- En hospitalización, la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, según servicio de origen resultó: 93.8 % (15/16) en medicina interna 2; 90.9 % (20/22) en neonatología; 84.4 % (27/32) en medicina interna 1; 74.6 % (50/67) en emergencia adulto y 73.9 % (34/46) en UCI.
- Para todos los consultorios, un promedio del 32 % de las cepas de *E. coli* expresaron BLEE; siendo las prevalencias de acuerdo al servicio: 40,3 % (481/1195) en medicina; 38,5 % (244/633) en cirugía y 31,2 % (78/250) en pediatría.
- Respecto a las muestras positivas a *K. pneumoniae* BLEE, las prevalencias en consulta externa fueron: 75,7 % (209/276) en medicina; 75,0 % (42/56) en pediatría y el 67,2 % (90/134) en cirugía.
- Los antibióticos con sensibilidad mayores al 90% de cultivos de *Escherichia coli* BLEE en muestras obtenidas de pacientes hospitalizados son: amikacina (90,2 %), piperacilina-tazobactam (91,2 %), cefotaxima-ácido clavulánico (98 %) y carbapenems (imipenem 98,7 %; meropenem 99,2 %; ertapenem 99 %)

- Los antibióticos con sensibilidad mayores al 90% de cultivos de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en muestras obtenidas de pacientes hospitalizados son: cefotaxima-ácido clavulánico (93.9 %) y carbapenems (imipenem 98,4 %; meropenem 98,7 %; ertapenem 98.9 %)
- De acuerdo a las muestras obtenidas, los aislados urinarios de *Escherichia coli* son más sensibles a los diferentes antibióticos en comparación con los aislados no urinarios, de sangre o de herida, con diferencias estadísticas significativas. Las tasas más bajas de sensibilidad a los antibióticos están en muestras de herida.
- No existe una tendencia de mayor sensibilidad de *K. pneumoniae* a los diferentes antibióticos, con respecto a la muestra obtenida para el aislamiento bacteriano.
- Los carbapenems son la elección terapéutica para infecciones críticas ocasionadas por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido, ideal en pacientes sin factores de riesgo de infección por *Pseudomona aeruginosa*.

## RECOMENDACIONES

- Se requiere un estudio en profundidad de los patrones clínico-epidemiológicos en las bacteriemias por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE que permita estructurar protocolos, tanto para prevenir la diseminación de la resistencia por BLEE, como para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.



## VI: FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Jessica M. Avellaneda Mariscal. *Estudio de la resistencia a los antimicrobianos en el centro médico naval de Enero a Diciembre del 2000.* Tesis de Grado Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2000.
2. Talbot GH, Bradley J et al. *Bad bugs no drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious disease Society of America.* Clin Inf Dic. 2006; 42: 657 -668.
3. Infectious Diseases Society of America. *Bad bugs. no drugs: as antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews.* Infectious Diseases Society of America. 2004.
4. Brad Spellberg. Robert Gidos. David Gilbert. John Bradley, Helen W. Boucher, W. Michael Scheld. John G Bartlett. and John Edwards, Jr. *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America.* Clinical Infectious Diseases 2008; 46:155-64.
5. Anton Y. Peleg M. B., B.S., M.P.H., and David C Hooper M. D. *Hospital-Acquired Infections due to Gram-Negative Bacteria.* N Engl J Med 2010; 362:1804-13.
6. David L. Paterson and Robert A. Bonomo. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases: a Clinical Update.* Clinical Microbiology Reviews. Oct 2005, p.657-685.
7. Cristina E. Cabrera et al. *Epidemiology of nosocomial bacteria resistant to antimicrobials.* Colomb Med 2011; 42: 117-25.
8. J Blanquer et al. *Infecciones comunitarias que requieren ingreso a UCI.* Med Intensiva. 2010; 34(6):388-396

9. Ronen Ben Ami et al. *A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients*. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:682-90.
10. L. Drieux, F Brossier, W. Sougakoff and V. Jarlier. *Phenotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl.1):90-103.
11. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Nineteenth Informational Supplement*. CLSI document M100-S19 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
12. CLSI *Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline - Third Edition*. CLSI document M39-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009
13. Thomas G Slama. *Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay*. Indiana University School of Medicine. *Critical Care* 2008, 12(Suppl 4):S4 (doi 10.1186)
14. Jan M. Bell, Mohsen Chitsaz, John D Turnidge, Mary Barton, Luke J. Walters and Ronald N Jones. *Prevalence and Significance of a Negative Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) Confirmation Test Result after a Positive ESBL Screening Test Result for Isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Results from the SENTRY Asia-Pacific Surveillance Program*. *Journal of Clinical Microbiology*. May 2007. p. 1478-1482.
15. Stephen P Hawser, Samuel K. Bouchillon, Daryl J Hoban, Robert E. Badal, Rafael Canto and Fernando Baquero. *Incidence and Antimicrobial Susceptibility of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in Community- and Hospital-Associated Intra-*

- Abdominal Infections in Europe: Results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. July 2010, p. 3043-3046.
16. JB Sarma, PK Bhattacharya, D Kalita. M Rajbangshi. *Multidrug-resistant Enterobacteriaceae including metallo-P-lactamase producers are predominant pathogens of healthcare-associated infections in an Indian teaching hospital Indian*. *Journal of Medical Microbiology*. 2011. Volume : 29 Issue : 1. Page : 22-27.
17. Daniel Tena et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):36-42
18. Claudia Wollheim, Ivani Maria F Guerra. Vania D conté, Sheila P Hoffman, et al. *Nosocomial and community infections due to class A Extended-spectrum B-lactamase (ESBLA)-producing Eschehchia coli and Klebsiella spp. in southern Brazil*. *Braz J Infect Dis* 2011;15(2):138-143].
19. Jaime Alberto López Vargas. Lina Maria Echeverri Toro. *K. pneumoniae: ¿la nueva "superbacteria"? Patogenicidad. epidemiología y mecanismos de resistencia*. *IATREIA / VOL 23/No 2*. 157-165. Junio. 2010.
20. Enrique Luis Paz Rojas, Darío Ponce de León Pandolfi, Rafael Ramírez Ponce. *Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos*. Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. *Acta Med Per* 25(3) 2008.

21. Mitchell J Schwaber and Yehuda Carmeli. *The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy*. Critical Care 2009,13:106 (doi:10.1186/cc7136).
22. Theoklis E. Zaoutis. *Antibiotic Resistance: Who Will Pay the Bills?* Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1185-6.
23. Joaquín Bermejo et al. *Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de Klebsiella pneumoniae productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido*. Rev Chil Infect 2006; 23 (4): 316-320.
24. García-Hernández Ana M<sup>a</sup>. *Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales*. Rev Esp Quimioter 2011;24(2):57-66.
25. Kenneth S. Thomson and Ellen Smith Moland. *Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum effect in test with Extended-Spectrum B-Lactamase-producing Enterobactereaceae*. Antimicrobial agents and Chemotherapy. Dec. 2001. p 3548-3554.
26. Anthony D. Harris et al. *Risk Factors for Imipenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa among Hospitalized Patients*. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:340–5
27. Mariana Ofner-Agostini et al. *Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals*. Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 20 No 3 Autumn 2009. |

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*GERMEN AISLADO: Betalactamasa de espectro extendido*

*Escherichia coli* (    )

*Klebsiella pneumoniae*(    )

**SERVICIO DE ORIGEN**

<i>Medicina</i>		<i>Cirugía</i>		<i>Pediatría</i>		<i>Ginoce- obstetricia</i>		<i>UCI</i>		<i>Consulta Externa</i>	
-----------------	--	----------------	--	------------------	--	--------------------------------	--	------------	--	-----------------------------	--

**MUESTRA CULTIVADA**

<i>ORINA</i>	<i>PUNTA DE CATETER</i>
<i>SANGRE</i>	<i>LIQUIDO SINOVIAL</i>
<i>SECRECION BRONQUIAL</i>	<i>SECRECION DE HERIDA</i>
<i>LIQUIDO ASCITICO</i>	<i>OTROS</i>

**SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA**

Antibiótico	Sensible	Resistente
Gentamicina		
Tobramicina		
Ciprofloxacino		
Levofloxacino		
Trimetoprim- sulfametoxazol		
Nitrofurantoina		

Antibiótico	Sensible	Resistente
Ampicilina		
Ampicilina- sulbactam		
Imipenem		
Meropenem		
Piperacilina. Tazobactam		
Ticarcilina- ácido Clavulanico		
Amikacina		

## CLASIFICACIÓN DE LAS BETALACTAMASAS.

Sistema Bush-Jacoby-Medeiros	Subgrupos Mayores	Sistema Ambler	Principales Atributos
Grupo 1 Cefalosporinas		C (Cefalosporinas)	Usualmente cromosomal, resistencia a todas las betalactamasas excepto carbapenems, no inhibida por clavulánico.
Grupo 2 Panicilinasas (ácido clavulánico susceptible)	2 <sup>a</sup>  2b 2be 2br 2c 2e 2f 2d	A (Serina betalactamasa) A A A A A D (Oxacilin betalactamasa)	Staphylococo penicilinasas  Espectro ampliado – TEM-1, TEM-2, SHV1.  Espectro extendido – TEM-3-160, SHV-2-101  TEM Resistente inhibidor (IRT)  Hidrólisis Carbenicilina  Cefalosporinasas inhibida por clavulánico  Carbapenemasas inhibida por clavulánico  Hidrólisis cloxacilina (OXA)
Grupo 3 Metalobetalactamasa	3a 3b 3c	B Metalobetalactamasa B B	Carbapenemasa dependiente de zinc
Grupo 4		No clasificado	Enzimas misceláneas, no secuenciadas.