

Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas

Phenotypic characterization of gram negative bacilli with extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases

Lisbeth Teresa Castro^{1*}, María Inés Torres², Luz Maribel Castañeda³, Diana Paola López⁴, Carlos Fernando Prada⁵

¹Magíster en Microbiología; docente asistente, Universidad de Boyacá; investigadora, Grupo de Investigación de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Tunja, Colombia.

²Magíster en Ciencias Biológicas; docente asociada, Universidad de Boyacá; investigadora, Grupo de Investigación de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Tunja, Colombia.

³Bacterióloga, Hospital Regional de Chiquinquirá, Chiquinquirá, Colombia.

⁴Bacterióloga y laboratorista clínica, Servicio Social Obligatorio, Universidad de Boyacá; investigadora, Grupo de Investigación de Bacteriología y Laboratorio Clínico (GRIB), Tunja, Colombia

⁵ Doctorado en Genética; docente asistente, Universidad de Boyacá; investigador y líder, Grupo de investigación de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Tunja, Colombia.

*Correo electrónico: gribac@uniboyaca.edu.co

..... Fecha de recibido: 17 – 07 – 15 Fecha de aceptación: 10 – 11 – 15

Citar este artículo así:

Castro LT, Torres MI, Castañeda LM, López DP, Prada CF. Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Revista Investig. Salud Univ. Boyacá. 2015;2:116-130

RESUMEN

Introducción: La resistencia bacteriana de los bacilos Gram negativos tiene un importante impacto económico y social en salud pública. Ha incrementado la morbilidad y la mortalidad en los últimos años, conllevando incremento de costos en salud; es un hecho significativo que orienta la implementación de acciones de prevención y estudio, mediante la identificación de los perfiles regionales como estrategia de vigilancia y contención de la resistencia.

Objetivo: Caracterizar fenotípicamente la resistencia en cepas de bacilos Gram negativos aislados de infecciones, en un centro hospitalario de segundo nivel en el departamento de Boyacá, Colombia.

Métodos: Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal. La identificación bacteriana y las pruebas de sensibilidad se determinaron mediante el método automatizado VITEK®. Los fenotipos de resistencia a β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, se confirmaron siguiendo la metodología del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Resultados: Se procesaron 458 cultivos durante cuatro meses, de los cuales 298 fueron negativos y 160 mostraron aislamientos bacterianos positivos; 127 eran procedentes de urocultivo. El patógeno prevalente fue *Escherichia coli*. De las cepas de estudio, se confirmó el fenotipo β -lactamasa en 11 aislamientos y uno para el fenotipo β -lactamasa/carbapenemasa.

Conclusiones: Los hallazgos del presente estudio evidencian que *E. coli* es el microorganismo predominante a partir de los aislamientos que presentan un fenotipo multirresistente. La identificación de este tipo de cepas bacterianas, que son una amenaza en el ambiente hospitalario y el comunitario, amerita un cambio en las estrategias de contención de la multirresistencia; igualmente, los resultados identifican el panorama epidemiológico regional.

Palabras clave: farmacorresistencia bacteriana, infecciones bacterianas, betalactamasas, salud pública.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance has a big impact economically and socially, great public health importance among which the extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases,

have increased morbidity and mortality in the last years, significant fact that guides the implementation of prevention and control through national and international monitoring.

Objective: To characterize phenotypically the resistance of Gram negative bacilli strains isolated from infections in a second level hospital in the department of Boyacá, Colombia.

Methods: A descriptive transversal study was conducted. Bacterial identification and susceptibility testing were determined through an automated method, VITEK®; resistance phenotypes extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases were confirmed following standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: Four hundred and fifty eight cultures were processed during four months, 298 were negative, and 160 with positive bacterial isolates; 127 were isolated from urine culture, *Escherichia coli* was the prevalent pathogen. From strains of the study 11 beta-lactamase phenotype isolates and one beta-lactamase/carbapenemase phenotype were confirmed.

Conclusions: The findings of this study show that *E. coli* is the predominant organism from isolates which show a phenotype with multiple antibiotics resistance. The identification of this kind of bacterial strains proposes a change in the strategies of containment of multidrug resistance, being a threat in the hospital and community environment; the results also identify the regional epidemiological overview.

Key words: Bacterial drug resistance, bacterial infections, beta-lactamases, public health.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias, microorganismos unicelulares procariontes, son los organismos más abundantes del planeta; en su mayoría, son beneficiosos para la supervivencia de los ecosistemas y solo unas pocas producen enfermedades infecciosas en los seres vivos. En el ser humano se encuentran como flora normal, pero, según el equilibrio de los mecanismos inmunológicos del huésped y la presión de varios factores

sobre la bacteria, se revierte su condición de inocuas y llegan a ser patógenas, transmitirse de persona a persona o mediante elementos inanimados, y ser responsables de infecciones asociadas a la atención en salud. Sin embargo, la mayoría de las interacciones entre humanos y sus microorganismos no se traducen en una infección (1).

Estas infecciones se han convertido en un problema de salud pública de impacto económico y social, que generan aumento en el número de servicios médicos y su complejidad, incremento de los costos directos e indirectos en salud, introducción de técnicas innecesarias e invasivas para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, y uso extensivo y frecuente de agentes antimicrobianos cada vez más potentes que favorecen el surgimiento de cepas multirresistentes, incluso, cuando son utilizados apropiadamente en el ambiente hospitalario y en la comunidad (2). Además, se debe tener en cuenta que el incremento de los costos para su tratamiento, se deriva a las entidades prestadoras del servicio, el sistema, la familia y el paciente. El fracaso terapéutico conlleva riesgos en materia de atención médica, por ejemplo, en tratamientos como los antineoplásicos, las intervenciones quirúrgicas y el trasplante de órganos, entre otros (3-6). La resistencia antimicrobiana a nivel mundial se reporta desde la década de los 30; después del uso de la penicilina en la primera guerra mundial, cuando surgieron las primeras bacterias resistentes que expresan enzimas del tipo de las β -lactamasas, en la década del 60 se amplió con la aparición de cepas con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (7-9). En la última década se ha observado a nivel mundial un progresivo incremento de la resistencia antimicrobiana en diferentes géneros bacterianos, como el de la tuberculosis (18 %) y, en América Latina y el Caribe,

más de 51 % de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (10). Al tiempo que la industria farmacéutica trabaja cada día en la fabricación de nuevos antibióticos para contrarrestar la acción de las bacterias, se generan clones multirresistentes con riesgo potencial a nivel intrahospitalario y extrahospitalario, lo cual potencia el problema de salud pública (10).

Existe una expansión territorial de prevalencia de las distintas cepas con fenotipo BLEE, observándose cambios del ámbito clínico en el que se aíslan, así como el surgimiento de cepas que expresan simultáneamente varios tipos de BLEE (11). En diversos estudios de vigilancia epidemiológica se muestra una importante dispersión de las enterobacterias productoras de BLEE; su magnitud lo ha convertido en un problema de salud pública, dado que la codificación plasmídica favorece su diseminación entre cepas de la misma especie e, incluso, de especies diferentes. La aparición de cepas resistentes y multirresistentes constituye uno de los mayores problemas en los hospitales de todo el mundo, puesto que dificultan el tratamiento de las enfermedades infecciosas y deterioran la economía y la calidad de vida de las personas (12).

La resistencia surge con la aparición y el desarrollo de las β -lactamasas y, posteriormente, las cefalosporinas en los años 60. Estas enzimas inactivadoras de betalactámicos fueron ampliando su espectro: penicilinasas,

cefalosporinas, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y después de espectro extendido y, más recientemente, las carbapenemasas (13). Es así como las BLEE han dificultado el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas por presentar resistencia a la gran mayoría de los betalactámicos y altas tasas de resistencia a antimicrobianos de otras familias. El perfil de multirresistencia a antibióticos que expresan estas cepas productoras de BLEE, ocasiona un problema terapéutico importante, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario (11,14). Las BLEE han emergido como el principal problema en pacientes hospitalizados y en la comunidad, y son las principales responsables de infecciones de las vías urinarias, septicemia, neumonía adquirida en el hospital, abscesos intraabdominales, e infecciones del sistema nervioso central y las relacionadas con dispositivos médicos, entre otras (15-20).

En cuanto a las carbapenemasas, representan la familia más versátil, entre las cuales las de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) tienen el mayor potencial de diseminación debido a su localización en plásmidos (21). La producción de carbapenemasas es un mecanismo de resistencia de gran importancia en bacilos Gram negativos, observándose que los aislamientos productores, en general, resultan resistentes no solo a imipenem y meropenem, sino también, a otros antibióticos β -lactámicos utilizados (22).

Dada la preocupación mundial sobre el tema, en la cumbre entre la Unión Europea y los Estados Unidos (2011), se establecieron las recomendaciones en materia de resistencia a los antibióticos y se organizó un grupo de trabajo internacional sobre resistencia antimicrobiana: *Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance* (TATFAR). Este enfoca sus estudios hacia: el uso terapéutico apropiado de los antimicrobianos en la comunidad médica y veterinaria; la prevención y la atención sanitaria de las infecciones resistentes a los fármacos asociadas a la comunidad, y las estrategias para la mejora de la canalización de nuevos fármacos antimicrobianos (23). Estas estrategias son adaptadas por iniciativas nacionales y motivan a la investigación regional de los perfiles de resistencia.

Por lo expuesto, y dado el interés por identificar los perfiles de resistencia regional, se caracterizaron fenotípicamente los aislamientos con resistencia de tipo β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas aislados en las infecciones asociadas a la atención en salud en un centro hospitalario de segundo nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, para caracterizar fenotípicamente la resistencia de las cepas de bacilos Gram negativos aislados de infecciones asociadas a la atención en salud,

en un centro hospitalario de segundo nivel del departamento de Boyacá.

Se incluyeron todos los bacilos Gram negativos con fenotipo de resistencia BLEE y carbapenemas aislados de dichas infecciones, durante los meses de junio, julio, noviembre y diciembre de 2014. Se procesaron las cepas codificadas con información sobre tipo de muestra y servicio, no se tuvo acceso a las historias clínicas ni información sobre los pacientes.

La identificación bacteriana (método automatizado) se hizo por el sistema de tarjeta GN 21341 y, las pruebas de sensibilidad, por el sistema de AST N 271 (Equipo VITEK 2®, compact 15, Biomeriëux Ltda). Siguiendo la guía M100-S23 del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), se determinó el fenotipo de resistencia, BLEE o carbapenemas, de las cepas aisladas de diferentes muestras clínicas.

En cuanto al manejo de las cepas, en el centro hospitalario fueron aisladas, codificadas y enviadas al laboratorio de la Universidad de Boyacá, en medio de transporte Aimes con carbón activado, siguiendo el protocolo de envío y transporte de muestras basado en la guía de la Organización Mundial de la Salud. Se hizo la prueba de tamización de las enterobacterias aisladas, utilizando la cepa *K. pneumoniae* ATCC 700603, como control positivo, y la cepa *E. coli* ATCC 25922, como control negativo. Los sensidiscos empleados fueron

cefotaxime (CTX30), ceftazidime (CAZ30), cefepime (FEP30), ceftriaxona y aztreonam (ATM30). Se llevó a incubación por 24 horas a 37 °C y se interpretaron los halos de inhibición. Este se confirmó con la prueba de sinergia de doble disco (test confirmatorio de BLEE - CLSI) utilizando cefotaxime más ácido clavulánico (CTXCLA) – cefotaxime (CTX) y ceftazidime más ácido clavulánico (CAZCLA) – ceftazidime. El resultado positivo se interpretó por un aumento mayor o igual a 5 mm en el halo de la cefalosporina en combinación con el ácido clavulánico (24).

La producción de carbapenemasas en las enterobacterias se confirmó mediante el test de Hodge modificado; se examinaron la cepa *K. pneumoniae* BAA-1705 (control positivo) y la cepa *K. pneumoniae* BAA-1706 (control negativo), según los estándares del CLSI del 2013 M100-S23 (24). Se hizo la suspensión de *E. coli* ATCC 25922 en solución salina según la escala McFarland 0,5 y, después, una dilución 1:10 de la cual se hizo una inoculación en medio de Mueller-Hinton. En el centro de la placa se utilizó un sensidisco de ertapenem (10 µg) o meropenem (10 µg); se hizo una estría diagonal con la cepa del control positivo, la del control negativo y la de la muestra. Se consideró positivo al observar una invaginación del halo de inhibición alrededor de la cepa probada, es decir, la cepa sospechosa era productora de carbapenemasa.

Se hizo el análisis descriptivo determinando las frecuencias absolutas y relativas, utilizando SPSS®, versión 21. El estudio se clasificó como investigación sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Boyacá. Se manejó información codificada y solo se dio acceso a los datos sobre la muestra y el servicio.

RESULTADOS

Durante el período de muestreo, en el laboratorio de la institución prestadora de salud (IPS) se procesaron 458 cultivos, de los cuales 298 fueron negativos; los 160 cultivos restantes fueron aislados y analizados.

Con respecto a la procedencia de la infección según el servicio del hospital, se determinó que 25 % (n=40) correspondía al servicio de consulta externa, 58,8 % (n=94) al de urgencias, 8,1 % (n=13) al de medicina interna, 3,8 % (n=6) al de cirugía, 3 % (n=5) al de ginecología y 1,3 % (n=2) al de pediatría. Por otro lado, la muestra con mayor demanda de cultivo fue la orina (urocultivo) con el 79,39 % (n=127), seguida de otras secreciones (herida, úlcera, seno, pene, miembros inferiores, dedo, mano, umbilical, fístula anorrectal) con 18,1 % (n=29), líquidos y piezas anatomopatológicas (líquido sinovial de rodilla y hueso) con 1,88 % (n=3), y un dispositivo (marcapaso) con 0,63 % (n=1).

En el análisis descriptivo, se identificaron los géneros y especies bacterianas, se determinaron la frecuencia y el porcentaje en todos los cultivos, así como su relación con el tipo de muestra y servicio que hizo la solicitud. Se identificaron 140 aislamientos de bacilos Gram negativos, en los cuales se identificaron 11 cepas con fenotipo de resistencia (tabla 1). *Escherichia coli* fue el patógeno prevalente, aislado principalmente de las muestras de orina y del servicio de consulta externa; otros patógenos identificados fueron *K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 1. Aislamientos de bacilos Gram negativos

Bacilos Gram negativos	% de aislamiento n=140 cultivos
<i>Escherichia coli</i>	80,7 (n=113)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,0 (n=7)
<i>Proteus vulgaris</i>	1,4 (n=2)
<i>Proteus mirabilis</i>	3,6 (n=5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,1 (n=3)
<i>Serratia marcescens</i>	2,1 (n=3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,7 (n=1)
<i>Morganella morganii</i>	0,7 (n=1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,1 (n=3)
<i>Pseudomonas luteola</i>	0,7 (n=1)
<i>Pseudomonas putida</i>	0,75 (n=1)

En cuanto al perfil de sensibilidad de las cepas de fenotipo BLEE, se evidenció un alto porcentaje de fenotipos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, lo cual conlleva hacer la

confirmación (tabla 2). Las cepas identificadas como *E. coli*, además de presentar un fenotipo resistente a los carbapenémicos, también mostraron resistencia a antibióticos de amplio espectro, como la gentamicina y amikacina (tabla 3).

Tabla 2. Perfil de resistencia de BLEE

Interpretación (%)	Amp	Am/Sul	Cefa	Cefu	CefuAxetil	Cefo	Ceft	Cef	Cefe
Resistente	100	91	100	100	100	100	63,6	90,9	81,8
Sensible	-	-	-	-	-	-	18,2	9,1	9,1
Intermedia	-	-	-	-	-	-	9,1	-	-
Sin reporte	-	-	-	-	-	-	9,1	-	-

Amp: ampicilina; Sul: sulbactam; Cefa: cefalotina; Cefu: cefuroxima; Cefo: cefotaxima; Ceft: ceftazidima; Cef: ceftriaxona; Cefe: cefepima

Tabla 3. Perfil de resistencia de carbapenemasas

Interpretación (%)	ET	MER	AK	GC	CIP	NOR	NT	SXT
Resistencia	9,1	27,3	-	54,5	63,6	63,6	45,5	63,6
Sensibilidad	63,6	63,6	100	36,4	18,2	36,4	36,4	36,4
Intermedia	-	9,1	-	9,1	18,2	-	18,2	-
Sin reporte	27,3	-	-	-	-	-	-	-

ET: ertapenem, MER: meropenem, AK: amikacina, GC: gentamicina, CIP: ciprofloxacina, NOR: norfloxacina, NT: nitrofurantoína, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol

En el laboratorio de la institución, se identificaron 17 cepas resistentes según el resultado de las pruebas de sensibilidad; estas se procesaron para la tamización y la confirmación,

excluyéndose seis cepas por no tener el fenotipo de resistencia BLEE o de carbapenemasas. Se confirmó el fenotipo BLEE en los 11 aislamientos de las cepas de estudio por

medio de la prueba de difusión con disco, utilizando una cefalosporina de tercera generación sola y la combinación de la cefalosporina con el inhibidor. En las cepas con fenotipo BLEE, se observó el efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de espectro amplio y el ácido clavulánico, lo cual confirmó la resistencia; en la cepa resistente a los carbapenémicos, la confirmación se hizo

con la prueba modificada de Hodge. En las 11 cepas analizadas, la muestra predominante fue la orina, seguida de la secreción de úlceras; por otro lado, *E. coli* fue el microorganismo más prevalente, seguido de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (tabla 4). El servicio que presentó mayor número de cepas resistentes fue el de consulta externa.

Tabla 4. Origen de la muestras con cepas de fenotipo BLEE

Género y especie	Frecuencia %	Consulta externa	Servicio		Muestra	
			Medicina Interna	Urgencias	Orina	Sec. Úlcera
<i>Escherichia coli</i>	72,72 (n=8)	45,45 n=5	0	27 (n=3)	72,7 (n=8)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (n=1)	0	0	9 (n=1)	9 (n=1)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,18 (n=2)	0	9 (n=1)	9 (n=1)	0	18,18 (n=2)
Total de aislamientos	100 (n=11)	45,45 n=5	9 (n=1)	45,45 (n=5)	81,8 (n=9)	18,18 (n=2)

Sec: secreción

De igual forma, de los aislamientos se obtuvo una cepa que presentaba resistencia a ertapenem y meropenem, indicativa de fenotipo BLEE / CBP-KCP. El fenotipo de esta cepa se confirmó con la prueba de Hodge.

DISCUSIÓN

Las cepas productoras de BLEE se consideran un importante problema debido a la multirresistencia y sus implicaciones en brotes intrahospitalarios por la tendencia a diseminarse rápidamente. Es por esto que se

pueden relacionar como marcadores clínicos importantes; el conocimiento de su incidencia y origen juega un papel importante en la selección de las estrategias de control y tratamiento.

Los resultados de este estudio en relación con la especie predominante y la muestra clínica, presentan similitud con los de estudios recientes. En 2010, en Perú, se reportaron 59 aislamientos productores de BLEE, de urocultivos (86,4 %) y hemocultivos (13,6%).

En este mismo estudio, las enterobacterias aisladas fueron *E. coli* (61 %) y *K. pneumoniae* (39 %) (25). Se ha demostrado que las infecciones urinarias son una importante causa de sepsis en el ámbito hospitalario y la segunda causa de consulta de asistencia médica comunitaria, y corresponden a cerca del 40 % de las consultas de urología (17). Esto implica la coexistencia de diferentes microorganismos con fenotipo de resistencia y en número suficiente para causar, o no hacerlo, síntomas clínicos. Este tipo de cepas son responsables de 80 % de las infecciones asociadas a la atención en salud; *E. coli* es el microorganismo que ocupa el primer lugar en los aislamientos de pacientes con esta afección (16,26). Los resultados del presente estudio concuerdan con los de estudios previos, dado que el 72,7 % (n=8) de los aislamientos resistentes se obtuvieron de muestras de orina.

De igual forma, los hallazgos respecto a *E. coli* multirresistente son similares a los determinados en estudios a nivel nacional. Así, por ejemplo, en la ciudad de Valledupar, la frecuencia de BLEE y betalactamasas inducibles (AmpC) en enterobacterias aisladas en los servicios de consulta externa de un hospital de tercer nivel durante un semestre, fue del 31,5 % y, en urgencias, de 21,23; y la procedencia de la infección fue de la orina en el 50 % y de secreciones de heridas en el 32,19 %. Por otro lado, también muestra que *E. coli* es el microorganismo de mayor

prevalencia (58,9 %), seguido de otras enterobacterias productoras de BLEE (12,3 %), como *K. pneumoniae* (27).

En este estudio se evidenció que, en la mayoría de los casos, *E. coli* era proveniente de consulta externa y de los servicios de urgencia, dato que posiblemente muestra la circulación de los clones y, por lo tanto, el panorama del comportamiento de la resistencia. Este comportamiento se podría originar, en gran medida, por el tratamiento antibiótico de infecciones de forma empírica e indiscriminada, práctica frecuente en la comunidad en el ambiente extrahospitalario. Esto genera un incremento acelerado de la resistencia a distintos antibióticos, principalmente en las bacterias que son residentes habituales del cuerpo. De otra parte, el estudio de estas cepas y su evolución frente a la resistencia, brinda información para las decisiones de tratamiento, lo que se proyecta como una estrategia para la disminución de la morbilidad y los costos en la atención en los centros hospitalarios (11,28).

La identificación de una cepa resistente a los carbapenémicos genera alerta al considerar las posibilidades terapéuticas en infecciones resistentes, pues es un mecanismo que se encuentra asociado a alteraciones de las porinas (29); este hallazgo indica que cepas de *E. coli* asociadas con infección urinaria amplían el problema de las infecciones adquiridas en comunidad con los fenotipos BLEE y KPC.

El origen de esta resistencia posiblemente estaría relacionado con el uso indiscriminado y no regularizado de antibióticos de bajo y amplio espectro. Los perfiles observados en las cepas son similares a los presentados en la revisión sistemática de estudios en Colombia (30,31), lo que indica la necesidad de continuar caracterizando la resistencia en la región, de manera que se tomen decisiones respecto a las posibilidades terapéuticas.

En el presente estudio se evidencia una relación importante entre el número de cepas y el organismo predominante (*E. coli*) en muestras de orina. Esto coincide con los hallazgos del estudio en la ciudad de Villavicencio (32), en el cual se analizaron 29.451 registros de identificación bacteriana y pruebas de sensibilidad durante cinco años, predominando *E.coli* aislada de muestras de orina y de los servicios de consulta externa y urgencias. Asimismo, estas cepas mostraron su resistencia a cefalosporinas de tercera y, en algunos casos, de cuarta generación, hallazgo similar en las cepas analizadas en Cartagena, en donde se hizo un estudio en infecciones urinarias producidas por *E. coli* (33) y se reportó el porcentaje más alto asociado con la resistencia aciprofloxacina y al trimetoprim; de 90 muestras caracterizadas, 7 presentaron fenotipo BLEE.

Por otra parte, en este estudio se indagó

sobre los factores asociados a dicha resistencia; mostró asociación de la infección con la historia de hospitalizaciones recientes, suspensión del tratamiento e infecciones recurrentes, además de la sensibilidad encontrada a cefalosporinas en aquellos pacientes sin hospitalización previa, provenientes de consulta externa. Por lo tanto, se evidenció un incremento importante en la resistencia a múltiples antibióticos, hallazgo similar reportado por otros autores en esta población (34,35).

Entonces, observando los diferentes estudios, se hace necesario el fomento de los mecanismos de comunicación de alertas o hallazgos sobre multirresistencia por parte de las entidades de salud y los grupos de investigación, que provee conocimiento básico sobre el comportamiento de las cepas y su relación con las prácticas de uso de los antibióticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A la Universidad de Boyacá, ente responsable de la financiación del estudio en su totalidad. Los investigadores expresan su agradecimiento a la Institución Prestadora de Servicios del municipio de Chiquinquirá y a

todas las personas que contribuyeron de una u otra forma en este proyecto.

REFERENCIAS

1. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449:811-8.
2. Bisso-Andrade A. Resistencia bacteriana y el desarrollo de nuevos antimicrobianos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2012;25:160-2.
3. Vera O. Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos. *Revista Médica La Paz*. 2012;18:73-81.
4. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1223-30.
5. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:109-15.
6. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4085-91.
7. Reich F, Atanassova V, Klein G. Extended-spectrum β -lactamase–and AmpC-producing enterobacteria in healthy broiler chickens, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1253.
8. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76.
9. Ahmed OB, Omar AO, Asghar AH, Elhassan MM, Al-Munawwarah A-M, Arabia S. Prevalence of TEM, SHV and CTX-M genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. urinary isolates from Sudan with confirmed ESBL phenotype. *Life Sci J* 2013;2:10.
10. WHO/OPS. Alerta epidemiológica: Transmisión de bacterias multirresistentes tipo NDM en servicios de atención de salud, 2012. Consultado el 30 de enero de 2015. Disponible en: <http://antimicrobianoscomar/ATB/wp-content/uploads/2013/01/OPS-Alerta-epidemiológica-por-Transmisión-de-bacterias-multirresistentes-tipo-NDM-en-servicios-de-atención-de-salud-19-12-2012.pdf>.
11. García-Hernández AM, Vázquez EG,

- Torres AH, Ruiz J, Yagüe G, Martínez JAH, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011;24:57-66.
12. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011;28:648-56.
13. Morejón M. Situación actual de la resistencia bacteriana. Medisan. 2011;15:568-72.
14. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cuba Med. 2013;52:272-80.
15. Alarcón NC, González JFS, Sarabia RLO, Sánchez JS, Rosas MR. Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido producidas por *Escherichia coli* de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad de Chilpancingo, Guerrero, México. Rev Tlamati. 2014;5:14-23.
16. Suárez B, Milián Y, Espinosa F, Hart M, Llanes N, Martínez ML. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. Rev Cuba Med. 2014;53:3-
17. Agostinho A, Renzi G, Haustein T, Jourdan G, Bonfillon C, Rougemont M, et al. Epidemiology and acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a septic orthopedic ward. Springer Plus. 2013;2:91.
18. Rosa F, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. Infection. 2011;39:555-61.
19. Fankhauser C, Schrenzel J, Prendki V, Ris F, Schiffer E, Gastmeier P, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing-Enterobacteriaceae (ESBL-E) carriage on admission at Geneva University Hospitals (HUG). Antimicrob Resist Infect Control. 2015;4(Suppl.1):120.
20. Elaldi N, Gozel MG, Kolayli F, Engin A, Celik C, Bakici MZ, et al. Community-acquired CTX-M-15-type ESBL-producing *Escherichia coli* meningitis: Acase report and literature review. J Infect Dev Ctries. 2013;7:424-31.
21. Gamboa LG, Mena AP, Lugo J, González JB, Zabala I, Morales E. Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. Kasmera. 2015;42:89-104.
22. Gonzales-Escalante E, Metalo- β -lactama-

- sas: ¿el fin de los β -lactámicos? Revista Peruana de Epidemiología 2012;16:01-08. Fecha de consulta: 7 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://redalyc.org/articulo.oa?id=203125431002>. Fecha de consulta: 7 de diciembre de 2015.
23. Árias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009;360:439-43.
 24. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
 25. Escalante-Montoya JC, Síme-Díaz A, Díaz-Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Epidemiol*. 2013;17:1-6.
 26. Medina MAR, Arcos AR, Bello JBR, Weber FR. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia *in vitro* de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y nitrofurantoina. *Med Int Mex*. 2012;28:434-9.
 27. Morales GI, Contreras CCB, Ruiz TJL. Enterobacterias aisladas en un centro hospitalario de la ciudad de Valledupar y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido y betalactamasas inducibles. *Biociencias*. 2012;6:33-40.
 28. González-Vélez AE, Pérez CD-A, Robustillo-Rodela A, Pita-López MJ, Cornejo-Gutiérrez AM, Pedrero-Pérez P, et al. Tendencia de la prevalencia de bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido en un hospital universitario de Madrid. *Med Clin*. 2013;141:8-12.
 29. Cifuentes M, García P, San Martín P, Silva F, Zúñiga J, Reyes S, et al. Primer caso de detección de blaKpc en Chile: desde Italia a un hospital público de Santiago. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29:224-8.
 30. Lastra V, Rivas LM, Silva F, Ulloa MT, Pinto ME, Vidal M. Detección de serinocarbenemasas de clase A y otros mecanismos de resistencia enzimática a β -lactámicos en cepas de enterobacterias con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos, aisladas de pacientes de un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:682-8.
 31. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2014;34:180-97.

32. Pérez N, Pavas N, Rodríguez I. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*. 2011;15:147-54.
33. Cález CM, Coronado JAA. Factores asociados a la susceptibilidad antibiótica de *Escherichia coli* en pacientes con infección de vías urinarias de la ciudad de Cartagena (tesis). Cartagena: Universidad de Cartagena; 2011.
34. Saavedra SY, Duarte C, González MN, Realpe ME. Characterization of isolates of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* from seven Colombian provinces. *Biomédica*. 2014;34:217-23.
35. Amado NY, Fajardo HD, Ramírez RY, González GI. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013. *Salud y Sociedad*. 2015;1:54-60.