

# CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS. HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO MANUEL FAJARDO. 2021

**Dra. Betty González Pons  
Dr.C. Amílcar Duquesne Alderete**

*Hospital Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo  
Hospital Ortopédico Docente Fructuoso Rodríguez*

**Objetivo:** *caracterizar las bacterias productoras de betalactamasas desde el punto de vista epidemiológico y microbiológico en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”, en La Habana, Cuba, en el año 2021.*

**Material y Métodos:** *se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en los 70 aislados bacterianos que se confirmaron por exámenes microbiológicos como productores de betalactamasas, según tipo de muestra, servicio y susceptibilidad antimicrobiana. Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.*

**Resultados:** *el 51,7% de los gérmenes aislados correspondió a muestras de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos con procesos respiratorios. Enterobacter agglomerans fue la bacteria más identificada (47,1%). Los porcentajes más bajos de resistencia se encontraron en los antibacterianos meropenem, piperacilina con tazobactam y fosfomicina y los más altos con el resto de las penicilinas y las cefalosporinas. De igual manera los aislados a partir de hemocultivos presentaron una mayor resistencia que los que se obtuvieron a partir de otras muestras.*

**Conclusión:** *la elevada resistencia mostrada por los aislamientos estudiados coincide con lo revisado en la literatura. El incremento de las medidas higiénico- sanitarias y el uso racional de los antibióticos son algunas de las medidas más importantes para evitar este fenómeno.*

**Palabras Claves:** *pruebas de sensibilidad antimicrobiana, antibióticos, betalactamasas de espectro extendido.*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las principales causas de muerte a nivel global, con 15 millones (26%) del total de los 57 millones de muertes anuales <sup>(1)</sup>.

La resistencia antimicrobiana (RAM), ocurre cuando existen cambios en las bacterias que provocan que los antibióticos se vuelvan menos efectivos. Dicho fenómeno emerge como una de las amenazas a la salud pública en el siglo XXI y diferentes estudios plantean que pudiera llegar a matar a 10 millones de personas para el año 2050 <sup>(2)</sup>.

En esta contienda repetida entre humanos y bacterias, los humanos utilizan el progreso de la ciencia y la tecnología para desarrollar medicamentos antibacterianos y obtener ventaja, pero con el incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos (capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras bacterias sensibles pertenecientes a la misma especie), las ventajas humanas desaparecen de manera gradual, ya que la dinámica de la aparición de resistencias es mucho más rápida que el descubrimiento de nuevos antibióticos <sup>(3)</sup>.

En la actualidad, el problema más relevante de la resistencia a los antibióticos se observa en el ámbito hospitalario. En el año 2019, mueren 1,27 millones de personas a consecuencia directa de la resistencia antimicrobiana (RAM) por infecciones por patógenos multidrogosresistentes, sobre todo bacilos gramnegativos

nosocomiales, como especies de Enterobacteriales (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii*, y *Pseudomonas aeruginosa*, donde más del 70% de las muertes atribuibles a la RAM se asocian a la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (cefalosporinas y los carbapenémicos), y las fluoroquinolonas <sup>(4)</sup>.

Las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) se definen como aquellas que son causadas por un agente infeccioso o sus toxinas a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario, sin que exista evidencia de infección activa o incubación en el momento de la hospitalización, y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial que se exacerban por la RAM entre los patógenos nosocomiales <sup>(5)</sup>.

En la última década, la infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se convierte en un importante problema de salud pública a nivel global por la diseminación de clones de alto riesgo epidemiológico, con una tendencia ascendente significativa de las IAAS <sup>(6)</sup>.

Entre las infecciones más frecuentes se citan las infecciones del tracto urinario, la infección del torrente sanguíneo, la neumonía asociada a la ventilación mecánica, las infecciones intrabdominales, entre otras, las que cursan con una tasa de letalidad elevada, en su mayoría, en pacientes con enfermedades subyacentes. Las estadías hospitalarias prolongadas, el uso de dispositivos médicos y la exposición a diversos antimicrobianos, constituyen los

principales factores de riesgos para contraer las mismas o favorecer la aparición de resistencia en la microbiota bacteriana autóctona a través del mecanismo de presión selectiva <sup>(7)</sup>.

El manejo terapéutico de las infecciones por BLEE plantea grandes desafíos para la evolución favorable del paciente y el control de infecciones, por las escasas opciones terapéuticas. En este contexto, la OMS publica en el año 2017 una lista de “patógenos prioritarios” entre los que se encuentran *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, los cuales ocupan niveles de prioridad crítica. La lista tiene como objetivo guiar y promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos como parte de las actividades para combatir esta amenaza <sup>(8)</sup>.

La región de América Latina no escapa de esta emergencia de las BLEE con la consiguiente repercusión clínica, epidemiológica, económica y social. La Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud (OMS/ OPS) emiten desde hace varios años alertas epidemiológicas por el incremento acelerado de las BLEE y por su diseminación en la región <sup>(9)</sup>.

En Cuba, se constata un incremento de la incidencia de infecciones por patógenos productores de este mecanismo emergente con marcado ascenso, mientras, la diseminación entre diferentes especies de diferentes géneros de bacilos gramnegativos marca también la emergencia epidemiológica en el país <sup>(10)</sup>.

Por tanto, es imprescindible estudiar este grupo de bacterias ante las escasas o nulas opciones terapéuticas a nivel global y en Cuba <sup>(11)</sup>.

Al tener en cuenta todo lo que se plantea con anterioridad, los autores se plantean como objetivo general caracterizar las bacterias BLEE desde el punto de vista epidemiológico y microbiológico en el contexto de un hospital clínico quirúrgico en La Habana, Cuba.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional descriptivo prospectivo.

Lugar: Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”.

## Artículos Originales

Período: 1ero de enero al 31 de diciembre del 2021

Universo: Todos los aislados bacterianos de muestras de pacientes ingresados que se procesaron en el Laboratorio de Microbiología en el período antes descrito y que cumplieron con los siguientes criterios.

### Criterios de inclusión

Sospecha: Aquellos aislados provenientes de los pacientes ingresados en el hospital, que en la prueba de antibiograma, los discos de antibióticos, que a continuación se detallan con sus cargas respectivas en microgramos ( $\mu\text{g}$ ), tuvieran halos de inhibición en milímetros (mm) iguales o inferiores a:

1. aztreonam: ATM ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 27$  mm.
2. cefotaxima: CTX ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 27$  mm.
3. ceftazidima: CAZ ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 22$  mm.
4. ceftriaxona: CRO ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 25$  mm.
5. cefazolina: KZ ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 14$  mm.
6. cefoxitina: FOX ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 14$  mm.

Confirmación: Aquellos aislados que cumplieran con la sospecha y que además al colocar el disco de augmentin (AUG) ( $30 \mu\text{g}$ ) en el centro de la placa, a una distancia de 25 mm de los discos de ceftazidima y cefotaxima, presentaran un efecto sinérgico caracterizado por un efecto de huevo, de cola de pez o de balón de fútbol americano <sup>(12)</sup>.

Criterios de exclusión: Aislados que no se encontraban en cultivos puros y los cultivos contaminados.

#### Técnicas y procedimientos

##### Técnicas

Las muestras se recibieron en el Laboratorio de Microbiología en condiciones adecuadas (transporte y conservación), se inscribieron en el libro de registro para su posterior procesamiento y se cultivaron en medios de cultivo estándar (agar sangre, agar MacConkey y CLED) para el aislamiento y la identificación bacteriana, según la metodología convencional. El estudio de la resistencia antimicrobiana se realizó a través del método de difusión del disco en agar Mueller-Hinton, mediante la técnica de Bauer y Kirby, según las normas del NCCLS del año 2022 <sup>(13)</sup>.

Las placas de agar Mueller Hinton se inocularon con las cepas sospechosas, a una turbidez equivalente al tubo N.º 0,5 de la escala de Mc Farland.

Para cada aislado se utilizaron dos placas. En la primera se colocaron los discos que se relacionaron con la identificación y la confirmación de las BLEE (ver criterios de confirmación), mientras que, en la

segunda, el resto de los discos que se emplean de manera habitual para la determinación de la susceptibilidad de los gérmenes gram negativos.

1. ampicilina/sulbactam: AMS ( $20 \mu\text{g}$ )  $\leq 11$  mm.
2. piperacilina/tazobactam: TZP ( $110 \mu\text{g}$ )  $\leq 17$  mm.
3. gentamicina: CN ( $120 \mu\text{g}$ )  $\leq 12$  mm.
4. amikacina: AK ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 14$  mm.
5. meropenem: MRP ( $10 \mu\text{g}$ )  $\leq 19$  mm.
6. ciprofloxacina: CIP ( $5 \mu\text{g}$ )  $\leq 15$  mm.
7. tetraciclina: TE ( $30 \mu\text{g}$ )  $\leq 11$  mm.
8. fosfomicina: FOS ( $200 \mu\text{g}$ )  $\leq 12$  mm.

Las placas inoculadas se incubaron a una temperatura óptima de crecimiento de 37 grados centígrados por 18-24 horas. Al concluir este periodo se realizó la lectura de la zona de inhibición con una regla milimetrada y los resultados se reflejaron en los libros de registro de antibiograma.

### Procedimientos estadísticos

Se creó un Modelo Primario de Recolección de Datos (MPRD), y luego se pasaron a una base de datos en formato Access, del paquete Office del programa Windows 2020. Para ello se utilizó una Laptop ASUS. Se emplearon frecuencias absolutas y porcentajes y los datos se tabularon y graficaron en aras de dar salida a los objetivos de la investigación.

### Consideraciones éticas

La investigación se realizó según las normas de Helsinki y cumplió con los principios éticos de la no

maleficencia, la justicia y el respeto a la autonomía del paciente. Las comisiones científicas y de ética del Hospital Manuel Fajardo aprobaron el proyecto.

Al trabajar con los aislados de microorganismos y no de manera directa con los pacientes, no hubo necesidad de la firma del consentimiento informado. La información recopilada en esta investigación, se trasladó a un formato electrónico, en forma de base de datos y se garantizó la confidencialidad de la misma y su utilización solo con fines científicos. Para el trabajo en el laboratorio, se tuvieron en cuenta las prácticas, los procedimientos y los equipos de seguridad que corresponden al nivel de Seguridad Biológica II, según establecen las Resoluciones 38 y 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (Citma) <sup>(14,15)</sup>.

### Limitaciones del estudio

La falta de disponibilidad de los discos de cefuroxima y cefepima durante el estudio, constituyó una de las restricciones, por lo que no se pudieron aplicar a la totalidad de las muestras estudiadas. No disponer en el arsenal diagnóstico de otras pruebas de detección de las BLEE representó otra limitación de la investigación.

## RESULTADOS

Se estudiaron 70 aislados que cumplieron los criterios de la investigación. El análisis de los mismos permitió a los autores arribar a los resultados que a continuación se presentan.

Con relación a la distribución de las muestras estudiadas según servicio de procedencia, se pudo

evidenciar que más de la mitad de las muestras procedían del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para un 57,1%, seguido por los servicios clínicos con un 28,6% y los servicios quirúrgicos con un 14,3%.

Al analizar el tipo de muestra, se constató que las respiratorias predominaron con 40, para un 57,1%, seguidos por las urinarias con 22 (31,4%), las sanguíneas con 5 (7,1%) y las secreciones con 3 (4,4%).

Por último, cabe destacar que *E. agglomerans* (47,1%) y *E. coli* (30,0%) fueron los gérmenes que se diagnosticaron con mayor frecuencia. Le siguieron en orden *Acinetobacter sp.* (11,4%), *Pseudomonas sp.* (8,5%), *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* con (1,5%), cada uno.

A continuación se muestran los porcentajes de resistencia de las diferentes bacterias BLEE según los diferentes servicios y el tipo de muestra. La descripción de los resultados se realiza a expensas de las diferentes familias de antibióticos.

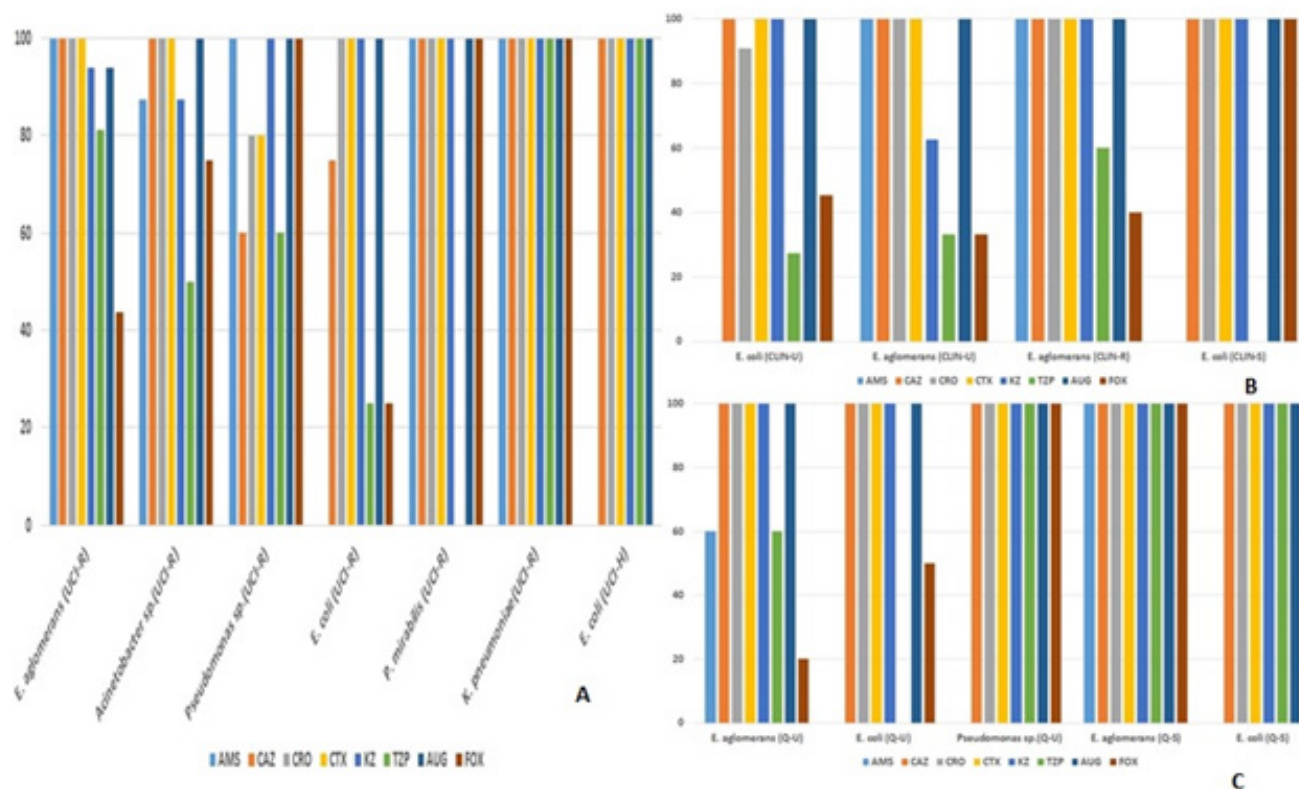
Los resultados de los Betalactámicos se grafican en la figura 1, que muestra el porcentaje de resistencia de los aislados estudiados, según los servicios y los tipos de muestras.

En los servicios de la UCI (A) las muestras respiratorias de todas las bacterias BLEE aisladas (*E. agglomerans*, *Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*) mostraron valores de resistencia a los Betalactámicos iguales o mayor al 50%, excepto *E. coli* para ampicilina/sulbactam (0,0%), para piperacilina/tazobactam y cefoxitina (25,0%) y *P. mirabilis* para ceftriaxona y piperacilina/tazobactam (0,0%). En los hemocultivos se aislaron *E. agglomerans* y *E. coli*. De dichos aislados, la mayoría mostró un 100% de resistencia excepto *E. agglomerans* para piperacilina/tazobactam y cefoxitina (33,3%) y *E. coli* para ampicilina/sulbactam y cefoxitina (0,0%).

En el caso de los Servicios Clínicos (B), en las muestras urinarias se aislaron *E. coli* y *E. agglomerans*, los que evidenciaron porcentajes de más del 60% de resistencia, excepto *E. coli* para ampicilina/sulbactam (0,0%), piperacilina/tazobactam (27,3%), y cefoxitina (45,4%);



**Figura 1.** Porcentaje de resistencia de los aislados estudiados a los Betalactámicos según los servicios y los tipos de muestras.



Fuente: MPRD

Leyenda: E. agglomerans: Enterobacter agglomerans, E. coli: Escherichia coli, P. mirabilis: Proteus mirabilis, K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae, AMS: ampicilina/sulbactam, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, KZ: cefazolina, TZP: piperacilina/tazobactam, AUG: augmentin, FOX: cefoxitina, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, CLIN: Clínicos, Q: Quirúrgicos, R: Muestras Respiratorias, H: Hemocultivo, U: Muestras Urinarias, S: Muestras de Secreciones, A: Servicios de Cuidados Intensivos, B: Servicios Clínicos, C: Servicios Quirúrgicos.

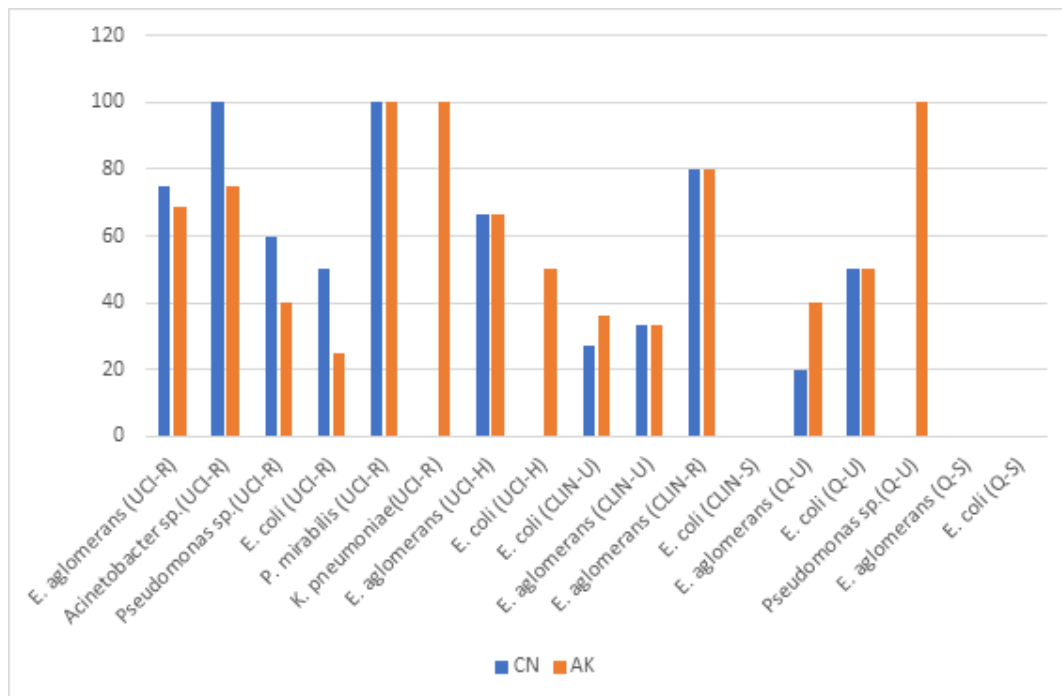
E. agglomerans para piperacilina/tazobactam y cefoxitina (33,3%). En las muestras respiratorias, E. agglomerans mostró porcentajes de resistencia entre 60-100%, excepto para cefoxitina (40,0%). En las muestras de secreciones, E. coli evidenció porcentajes de resistencia del 100%, excepto para ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam (0,0%).

En los servicios quirúrgicos (C), las muestras urinarias de los aislados, mostraron porcentajes de resistencias entre 50-100% para E. agglomerans, E. coli y Pseudomonas sp. excepto E. agglomerans para cefoxitina (20,0%), E. coli para ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam (0,0%) y Pseudomonas sp. a ampicilina/sulbactam (0,0%). Con respecto a las muestras de secreciones, todos los aislados (E. agglomerans y E. coli) mostraron 100% de resistencia excepto E. coli a ampicilina/sulbactam y cefoxitina (0,0%).

La figura 2 representa el porcentaje de resistencia de los aislados estudiados a los Aminoglucósidos, según los servicios y los tipos de muestras.

Al realizar el análisis correspondiente, en las muestras respiratorias de la UCI de todas las bacterias BLEE aisladas, se evidenció entre un 50-100% de resistencia, excepto Pseudomonas sp. para amikacina (40,0%), E. coli para amikacina (25,0%) y K. pneumoniae para gentamicina (0,0%). En los hemocultivos los aislados mostraron resistencias entre 50-66,7%, excepto E. coli para gentamicina (0,0%).

**Figura 2.** Porcentaje de resistencia de los aislados estudiados a los Aminoglucósidos según los servicios y los tipos de muestras.



Fuente: MPRD.

Leyenda: *E. agglomerans*: *Enterobacter agglomerans*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, CN: gentamicina, AK: amikacina UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, CLIN: Clínicos, Q: Quirúrgicos, R: Muestras Respiratorias, H: Hemocultivo, U: Muestras Urinarias, S: Muestras de Secreciones.

En las muestras urinarias de los servicios clínicos se evidenciaron valores de resistencias bajos, entre 27,3 y 36,3%. Por otra parte, en las muestras respiratorias *E. agglomerans* mostró una resistencia de 80% para ambos aminoglucósidos testados. En las muestras de secreciones, *E. coli* no mostró resistencia.

Con respecto a los servicios quirúrgicos, en las muestras urinarias *E. agglomerans* evidenció un 20% de resistencia para gentamicina y de 40% para amikacina. Para *E. coli* se obtuvo un 50% para ambos antibióticos. En el caso de *Pseudomonas sp.* no se observó resistencia a gentamicina

y un 100% para amikacina. En las muestras de secreciones no se evidenció resistencia en los aislados diagnosticados.

El aztreonam, fue otro de los antimicrobianos testados. En las muestras respiratorias de la UCI de todas las bacterias BLEE aisladas, se encontró entre 60-100% de resistencia. En los hemocultivos, la resistencia alcanzó un 100%.

En las muestras urinarias de los servicios clínicos, los aislados mostraron entre 80-100% de resistencia, las muestras respiratorias un 80% y las de secreciones un 100%.

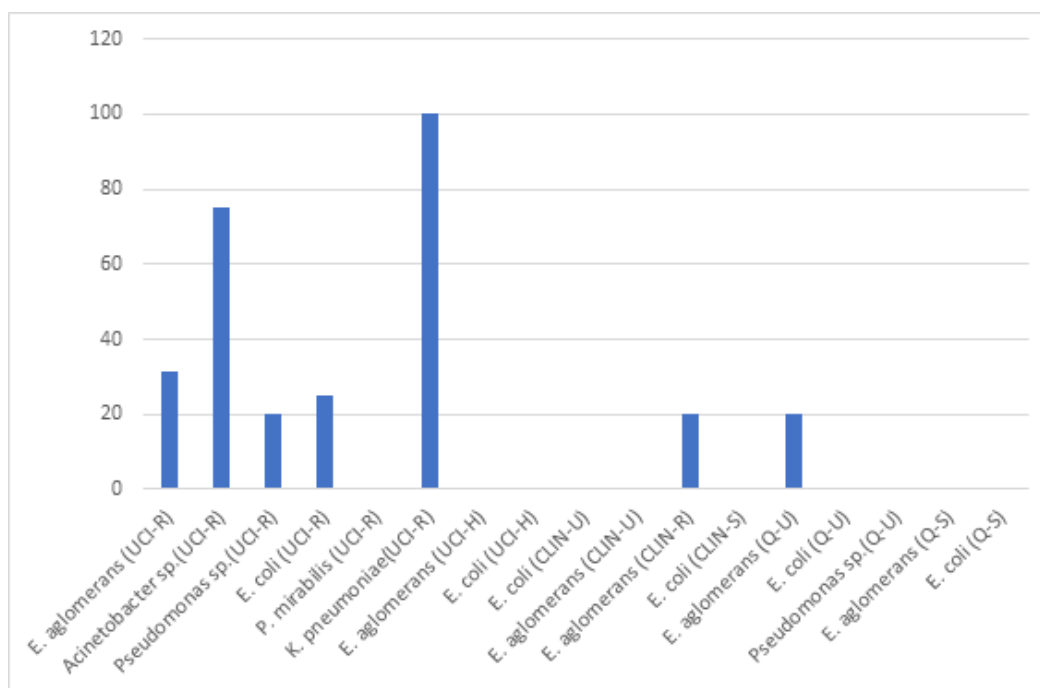
En las muestras urinarias de los servicios quirúrgicos, se encontró de 50-100% de resistencia y en las muestras de secreciones un 100%.

En la figura 4 se evidencia el porcentaje de resistencia de los aislados estudiados al meropenem según los servicios y los tipos de muestras.

En las muestras respiratorias de la UCI de todas

## Artículos Originales

Figura 4. Porcentaje de resistencia de los aislados estudiados al meropenem según los servicios y los tipos de muestras.



Fuente: MPRD.

Leyenda: *E. agglomerans*: *Enterobacter agglomerans*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, CLIN: Clínicos, Q: Quirúrgicos, R: Muestras Respiratorias, H: Hemocultivo, U: Muestras Urinarias, S: Muestras de Secreciones.

las bacterias BLEE aisladas, predominaron los bajos porcentajes de resistencia (entre 0-31,3%) excepto para *Acinetobacter sp.* (75%) y *Klebsiella sp.* (100%). En los hemocultivos no se obtuvo resistencia. En los servicios clínicos no se reportó resistencia en los aislados de las muestras urinarias y de secreciones, mientras que en las muestras respiratorias se encontró un 20%.

En las muestras urinarias de los servicios quirúrgicos, *E. agglomerans* mostró un 20% de resistencia.

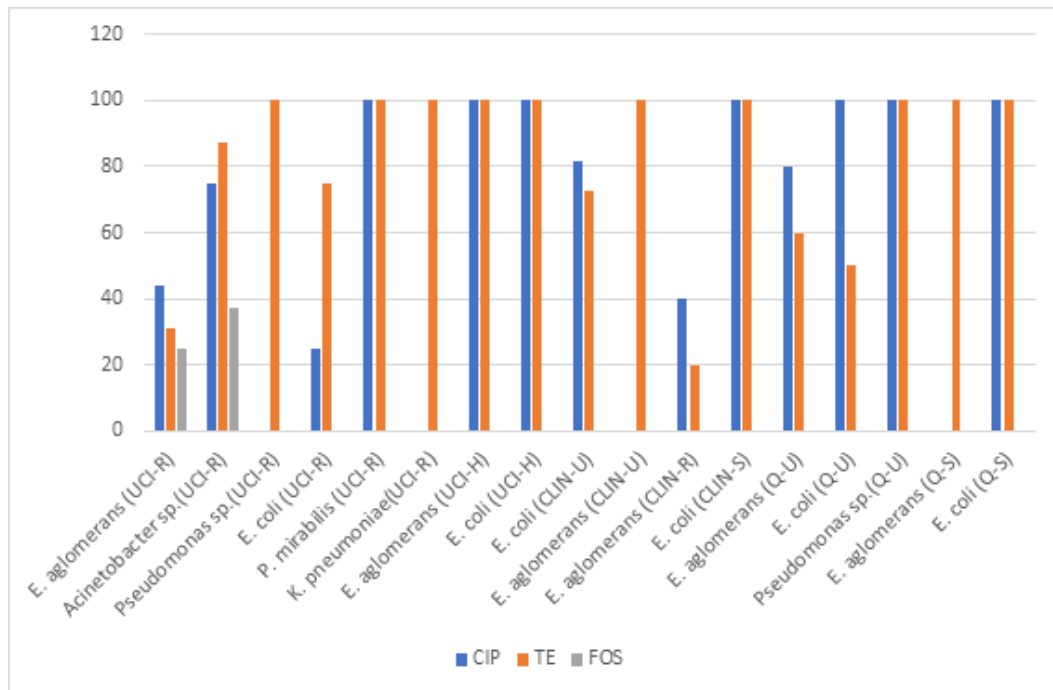
En la figura 5 se observa el porcentaje de resistencia de los aislados estudiados a la ciprofloxacina, la tetraciclina y la fosfomicina, según los servicios y los tipos de muestras. Cada antimicrobiano se describirá por separado.

La ciprofloxacina es el representante de las quinolonas en esta investigación. En las muestras respiratorias de la UCI, la resistencia de todas las bacterias BLEE aisladas estuvo por debajo del 50%, excepto *Acinetobacter sp.* (75%) y *P. mirabilis* (100%). En los aislados de los hemocultivos se encontró un 100% de resistencia. En las muestras urinarias de los servicios

clínicos, se encontró un 81,8% para *E. coli* y no se halló resistencia para *E. agglomerans*. En las muestras respiratorias *E. agglomerans* mostró un 40% de resistencia. En las muestras de secreciones, *E. coli* no ostentó sensibilidad. En las muestras urinarias de los servicios quirúrgicos se determinó una resistencia entre 80-100% en los aislados diagnosticados, mientras que en las muestras de secreciones, *E. agglomerans* no exhibe resistencia y *E. coli* por su parte, mostró un 100%.

En el caso de la tetraciclina, en los aislados de las muestras respiratorias de la UCI se determinó una resistencia que fluctuó entre 75-100%, excepto para *E. agglomerans*; con un 31,3%. En los hemocultivos, los gérmenes

**Figura 5.** Porcentaje de resistencia de los aislados estudiados a la ciprofloxacina, la tetraciclina y la fosfomicina según los servicios y los tipos de muestras.



Fuente: MPRD.

Leyenda: E. agglomerans: Enterobacter agglomerans, E. coli: Escherichia coli, P. mirabilis: Proteus mirabilis, K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae, CIP: ciprofloxacina, TE: tetraciclina, FOS: fosfomicina, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, CLIN: Clínicos, Q: Quirúrgicos, R: Muestras Respiratorias, H: Hemocultivo, U: Muestras Urinarias, S: Muestras de Secreciones.

aislados evidenciaron un 100% de resistencia. En las muestras urinarias de los servicios clínicos los aislados tuvieron entre 72,7-100% de resistencia y en las muestras respiratorias E. agglomerans reflejó un 20%. En las muestras de secreciones E. coli obtuvo un 100% de resistencia. En los aislados de las muestras urinarias en los servicios quirúrgicos, se halló entre 50-100% de resistencia y en las muestras de secreciones un 100%.

Para la fosfomicina, de manera general, se obtuvieron valores bajos de resistencia. En los aislados de las muestras respiratorias de la UCI, se encontró un 25% de resistencia en para E. agglomerans y un 37,5% para Acinetobacter sp. No se determinó resistencia en las demás muestras y servicios estudiados.

## DISCUSIÓN

Lim y colaboradores 16 estiman la carga de la RAM como elevada en seis patógenos bacterianos en Tailandia en el 2010, cuatro de ellos objeto de esta investigación (Acinetobacter spp., E. coli, Klebsiella spp. y Pseudomonas spp.). Por su parte, Temki y colaboradores 17 describen una alta incidencia de E. coli y de K. pneumoniae resistentes a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenémicos en 193 países en el año 2014.

En aislamientos de E. coli, el alto nivel de resistencia a cefazolina es un buen predictor de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido mediada por producción de BLEE. En general, el mismo fenómeno se observa para aislamientos de P. mirabilis y K. pneumoniae. De ellos, se puede determinar que el 20% de los aislamientos son productores de BLEE<sup>(18)</sup>.

Para cefoxitina, en el caso de algunas bacterias



## Artículos Originales

como *Klebsiella* spp, o *Proteus* spp resistentes a la misma, que se aíslan en esta investigación, se sugiere la presencia de un posible mecanismo enzimático de resistencia por impermeabilidad <sup>(18)</sup>.

Dentro de las bacterias Gram negativas, las principales con resistencia antimicrobiana incluyen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a las cefalosporinas. La diseminación global de las mismas en la comunidad desde los años 2000 representa una gran amenaza. En años recientes, aumenta de manera paulatina la resistencia a los carbapenémicos, un ejemplo de ello lo constituyen las cepas multirresistentes de las bacterias ya mencionadas con anterioridad, las cuales se convierten en un gran reto para la salud pública <sup>(19,20)</sup>. Navon y colaboradores <sup>(21)</sup>, reportan cifras de resistencia de *K. pneumoniae* entre el 50-60% a las fluoroquinolonas, a las cefalosporinas de tercera generación y a los aminoglucósidos.

En estudios en China, la tasa de resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos más comunes fluctúa entre 40-80%. La mitad de estas infecciones afecta a pacientes de edad media y sin comorbilidades, con tasas de mortalidad que pueden llegar hasta un 40% <sup>(22,23)</sup>.

Puziak y colaboradores describen tasas de resistencia en aislados de *P. aeruginosa* que van desde un 72,7% para las fluoroquinolonas hasta un 85,0% para piperacilina/tazobactam <sup>(24)</sup>. Por otra parte, en el estudio de Peña y colaboradores <sup>(25)</sup>, se demuestra que las tasas de resistencia son mayores en los aislados obtenidos de hemocultivos, que en aquellos procedentes de muestras respiratorias.

*A. baumannii* tiene una gran resistencia a penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y carbapenémicos. Este fenómeno aumenta en Europa, Asia y América del Sur <sup>(26)</sup>.

Las estrategias de intervención, para enfrentar el desafío de la RAM, propuestas por el Centro Europeo para la prevención y control se resumen en cinco principales categorías. La primera, la constituyen las medidas de prevención de la infección, las cuales incluyen programas tanto a nivel hospitalario como comunitario <sup>(27)</sup>.

La segunda categoría es la vacunación, ya que los programas de vacunación son una estrategia importante y el desarrollo de vacunas es crucial para los patógenos que de manera ordinaria tienen vacunas <sup>(28)</sup>.

Tercero, reducir la exposición a los antibióticos en animales y plantas al ser una importante vía potencial para disminuir el riesgo en humanos <sup>(29)</sup>, aunque aún existen controversias al respecto <sup>(30,31)</sup>.

Cuarto, minimizar el uso de antibióticos, cuando sea necesario, para mejorar la salud humana, como es el caso de las infecciones virales. Para este propósito, se debe construir una infraestructura que permita a los clínicos diagnosticar la infección de manera que los antimicrobianos puedan disminuirse o cesar cuando sea pertinente <sup>(32)</sup>.

Quinto, el mantenimiento de inversiones en el desarrollo de nuevos antibióticos y para garantizar el acceso de antibióticos de segunda línea en áreas que así lo requieran. En las pasadas décadas, la inversión en antibióticos a nivel mundial, es pequeña, si se compara con la que se hace en otras materias de salud pública con igual o menor impacto <sup>(33)</sup>. Dada la importancia global de la RAM, se necesitan con urgencia más políticas al respecto.

El establecimiento de los puntos de corte de susceptibilidad clínica (sensible, intermedio y resistente) radica sobre todo en la actividad in vitro de un antibiótico contra una muestra bacteriana, combinada con algunos parámetros farmacológicos, por ejemplo la sangre y la concentración del antibiótico en los diferentes sitios, entre otros. Por lo tanto, cuando se trata a una bacteria resistente a un antibiótico, la interpretación de los patrones de susceptibilidad puede variar de acuerdo al escenario clínico y a la disponibilidad de opciones de tratamiento. Por

ejemplo, la concentración de CN que se alcanza en la orina puede ser alta para tratar una infección del tracto urinario bajo causado por un organismo reportado como resistente a CN 13.

La OMS reconoce que la diseminación de la RAM es un asunto urgente que requiere un plan de acción global y coordinado para contrarrestarlo. La información que se maneja hoy en día sobre la carga de la misma en diferentes países es vital, y de tratarse,

su persistencia pudiera llevar a que muchos patógenos bacterianos sean mucho más letales en el futuro de lo que son en la actualidad<sup>(34)</sup>.

Los autores concluyen que la elevada resistencia mostrada por los aislamientos de bacterias BLEE en esta investigación, coincide con lo revisado en la literatura y abogan por el incremento de todas las medidas para evitar esta problemática, que van desde el uso racional de antibióticos, hasta las medidas de higiene y desinfección adecuadas para contribuir a disminuir este fenómeno en todos los posibles niveles de atención de salud, por la alta repercusión del mismo, tanto a nivel social como económico y humano.

## Bibliografía

1. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance: summary. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. Hendriksen RS, Munk P, Njage P, van Bunnik B, McNally L, Lukjancenko O, et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nature Communications* [Internet]. 2019 [citado 13 Sep 2022];10 (1):1124. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08853-3>.
4. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 2022 [citado 6 Mar 2022];399(10325):629-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621027240>.
5. Resistencia a los antimicrobianos Washington, D.C. United States: Pan American Health Organization; 2021 [citado 25-03-2022] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>.
6. Hernández M, Ruiz P, Cantón R, Gómez A, Candel FJ, Jesús F, et al. Colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas durante el proyecto europeo r-gnosis: epidemiología, estructura poblacional y caracterización molecular: Universidad Complutense de Madrid; 2018. [citado 7 Mar 2022] Disponible en: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/5d1ffb2f2999521e412de442>
7. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2014 [citado 7 Mar 2022];32:41-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14701739>
8. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Actualización Epidemiológica, Carbapenemasas tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) (7 marzo 2014). Washington, D.C. United States: Pan American Health Organization; 2014.
10. Quiñones D. Alerta epidemiológica: emergencia de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1 en Cuba. *BOLIPK* [Internet]. 2014 [citado 18 Mar 2022];24(09):64. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2014/03/bol09-14.pdf>.
11. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level: interim practical manual supporting implementation of the Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2019.
12. Perozo M, Armindo J, Castellano G, Maribel J. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera*. [online]. jun. 2009;37(1): [citado 22 Marzo 2010].25-37. Disponible en la World Wide Web: [http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222009000100004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222009000100004&lng=es&nrm=iso).
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 32nd Edition CLSI Supplement. M100 (ISBN 978.1-68440.134-5[Print]; ISBN 978.1-68440-135-2 [Electronic]), USA2022.
14. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 38. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. *Gaceta Oficial República de Cuba*. 2006 [Citado 29 Jul 2018];56:[aprox. 3p.]. Disponible en <http://www.orasen.cu/wp-content/uploads/2015/03/Resolucion-38-06.pdf>.
15. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 103. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética. La Habana: CITMA; 2002 [Citado 29 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/insat/r-103-2000-citma.pdf>.
16. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, Wuthiekanun V, Thamlikitkul V, Hinjoy S et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *eLife*. 2016; 5: e18082.
17. Temkin E, Fallach N, Almagor J, Gladstone BP, Tacconelli E, Carmeli Y. Estimating the number of infections caused by antibiotic-

## Artículos Originales

- resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2018; 6: e969–79.
18. Protocolo de trabajo. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Whonet Argentina. Caba, octubre 2021.
19. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol*. 2018;61:185–188. doi:10.1016/j.meegid.2018.04.005.
20. CARSS. 2019 National bacterial resistance monitoring report; 2019.
21. Navon Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017, 41:252-75. 10.1093/femsre/fux013.
22. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020, 19:1. 10.1186/s12941-019-0343-8.
23. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017, 7:483. 10.3389/fcimb.2017.00483.
24. Puzniak L, DePestel DD, Srinivasan A, Ye G, Murray J, Merchant S, et al. A combination antibiogram evaluation for *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory and blood sources from intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63:e02564-18. 10.1128/AAC.02564-18.
25. Juan C, Peña C, Oliver A. Host and pathogen biomarkers for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis*. 2017, 215:S44-51. 10.1093/infdis/jiw299.
26. Jamal S, Al Atrouni A, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Osman M. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*, with a special focus on its epidemiology in Lebanon. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018, 15:154-63. 10.1016/j.jgar.2018.05.022
27. Organisation for Economic Co-operation and Development, European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance: tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. Paris: OECD Publications, 2019.
28. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115:12896-901.
29. Van Boeckel TP, Pires J, Silvester R, Zhao C, Song J, Criscuolo N, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low-and middle-income countries. *Science*. 2019; 365 (6459):eaaw1944. doi:10.1126/science.aaw1944.
30. Wu G, Day MJ, Mafura MT, Nunez Garcia J, Fenner JJ, Sharma M, et al. Comparative analysis of ESL-positive *Escherichia coli* isolates from animals and humans from the UK, the Netherlands and Germany. *Plos One*. 2014; 9(9):e108834.doi:10.1371/journal.pone.0108834.
31. Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al. Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in different hosts. *Science*. 2013; 341:1514-17.
32. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387:176-87.
33. WHO. World Health Organization; Geneva: 2019. 2019 antibacterial agents in clinical improvement: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline.
34. WHO. Antimicrobial resistance. 2021. <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed Feb 23, 2021).

---

## Abstract

**Objective:** to characterize betalactamase of extended spectrum bacteria since the epidemiologic and microbiologic point of view in the microbiology laboratory of “Comandante Manuel Fajardo” Clinic and Surgical Hospital, in Havana, Cuba, in 2021.

**Material and Methods:** An observational, descriptive and prospective study was performed in 70 bacterial isolates that were confirmed by microbiological exams as betalactamase producers, according to type of sample, service and antimicrobial susceptibility. Results were presented in absolute and relative frequencies.

**Results:** 57,1% of the isolated germs belonged to patients admitted in intensive care units with respiratory processes. *Enterobacter agglomerans* was the most identified bacteria (47,1%). The lowest percentages of resistance were found in the antibacterial meropenem, piperacillin with tazobactam and fosfomicin, and the highest with the rest of the penicillin and cephalosporin. The isolates from blood cultures presented a higher resistance than the ones obtained from other samples.

**Conclusion:** The high resistance showed by the studied isolates coincide with the revised literature. The increase of the sanitation measures and the rational use of antibiotics are some of the most important measures to avoid this phenomenon.

**Key words:** antimicrobial sensitivity tests, antibiotics, betalactamases of extended spectrum.

