

UNIVERSIDAD GALILEO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD –FACISA–

Licenciatura en Química Biológica



“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENCIA DE CARBAPENEMASAS EN *Klebsiella pneumoniae* Y *Escherichia coli* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE GUATEMALA”

AUTOR

Heber José Virula De León

SUPERVISOR

Licda. Sara Ester Barillas

Ciudad de Guatemala 15 de noviembre de 2,023

**MIEMBROS DE HONOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE
LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD GALILEO**

DECANA

Dra. Vilma Judith Chávez de Pop

COORDINADORA ACADEMICA

Licda. Glenda Marina Escalante Paz



Guatemala, 23 de febrero del 2022

Doctora
Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud
Presente.

Señora Dra. Vilma Chávez de Pop:

Por este medio yo: **Heber José Virula De León**, identificándome con número de **carnet 17008409**, me dirijo a usted como estudiante de la carrera de **Licenciatura en Química Biológica**, para solicitar su aprobación de punto de tesis:

"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENCIA DE CARBAPENEMASAS EN *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE GUATEMALA."

Así mismo solicito la aprobación de, Lic, Sara Ester Barillas Aragón quien será asesora del trabajo final arriba mencionado.

Agradeciendo su atención a la presente y en espera de una respuesta afirmativa, me despido de usted

Atentamente,

Heber José Virula De León
Carnet 17008409



Guatemala, 30 de octubre 2,021

**Doctora
Vilma Chávez de pop
Decana
Facultad de ciencias de la Salud
Presente**

Estimada Doctora Chávez

Me complace informarle que he asesorado al estudiante Heber José Virula De León con carnet 1700-8409 en la elaboración de su trabajo de tesis titulado: **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENCIA DE CARBAPENEMASAS EN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* Y *ESCHERICHIA COLI* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE GUATEMALA”**

Después de realizar la revisión del trabajo considero que cumple con todas las normas y requisitos solicitados, por lo tanto, el autor y asesor se hacen responsables del contenido y conclusiones de la misma.

Atentamente,

Licenciada Sara Ester Barillas
Colegiado activo No. 5,573
Químico Biólogo

DEDICATORIA

A Dios: *porque su misericordia ha estado presente en cada área de mi vida, permitiendo alcanzar mis sueños y metas.*

A mis padres: *a quienes admiro, honro y bendigo por amarme incondicionalmente, enseñándome los principios y valores para vivir de manera correcta.*

Licda. Sara Barillas: *su apoyo y asesoría me hicieron mejor profesional, mostrándome nuevas oportunidades, ideas y ejemplos de crecimiento profesional, siendo un pilar importante en el desarrollo del trabajo final de la licenciatura, con mucho agradecimiento espero poder honrar y transmitir su legado.*

Dra. Karolina Arévalo: *por sus conocimientos compartidos, siempre ofreciendo su ayuda y experiencia para iniciar y desarrollar pequeños y grandes proyectos, mostrando que los problemas tienen solución más simple de lo que parece, así mismo, demostrando la dedicación y constancia en la profesión siendo un apoyo y pilar para la salud en Guatemala.*

A mis hermanos: *por ser siempre esa ayuda incondicional y apoyo en todas las áreas de mi vida, estando presentes en los buenos y malos momentos, agradecido por haber compartido los mejores momentos de mi formación a su lado.*

A mis compañeros (a): *fue un placer haber recorrido este camino a su lado, por estar presentes en las mejores experiencias y su ayuda y apoyo en cada curso durante 5 años, espero ver a todos como profesionales laborando y alcanzando sus sueños y metas.*

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| CAPITULO I | 3 |
| MARCO METODOLÓGICO..... | 3 |
| 1.1 Justificación de la investigación..... | 3 |
| 1.2 Planteamiento del problema | 5 |
| 1.2.1. Definición del problema..... | 5 |
| 1.2.2. Delimitación del problema. | 6 |
| 1.2.2.1. Unidad de análisis..... | 6 |
| 1.2.2.2. Tamaño de la muestra. | 6 |
| 1.2.2.3. Ámbito geográfico..... | 6 |
| 1.3. Hipótesis. | 7 |
| 1.4 Objetivos de la investigación. | 8 |
| 1.4.1. Objetivo general. | 8 |
| 1.4.2. Objetivos específicos..... | 8 |
| 1.5. Métodos, técnicas e instrumentos. | 8 |
| 1.5.1 Métodos | 8 |
| 1.5.2 Técnicas..... | 8 |
| 1.5.3 Instrumentos | 9 |
| 1.6. Recursos..... | 10 |
| 1.6.1. Recursos humanos. | 10 |
| 1.6.2. Recursos materiales..... | 10 |
| 1.6.3. Recursos financieros. | 10 |
| CAPITULO II | 11 |
| MARCO TEORICO..... | 11 |
| 2.1 Enterobacterias | 12 |
| 2.2 <i>Escherichia coli</i> | 13 |
| 2.3. <i>Klebsiella Pneumoniae</i> | 14 |
| 3.1 Betalactamasas | 17 |
| 3.1.1 Evolución de las beta-lactamasas | 17 |
| 3.2. Antibióticos | 20 |
| 3.2.1 Antibióticos betalactámicos..... | 20 |

| | |
|--|----|
| 3.2.2 Carbapenémicos | 21 |
| 3.2.2.1 Mecanismo de acción..... | 21 |
| 3.2.2.2. Mecanismo de resistencia bacteriana a betalactámicos..... | 24 |
| 3.2.2.3 Mecanismo de resistencia a carbapenémicos..... | 25 |
| 3.3.3.3. Alteraciones en la permeabilidad..... | 26 |
| 3.3.3.4. Bombas de eflujo | 26 |
| 3.3.3.4.5 Modificaciones del sitio blanco | 27 |
| 3.3.3.4.6. Inactivación por betalactamasas | 27 |
| 3.4. Beta-lactamasas frecuentes en resistencia a carbapenémicos..... | 27 |
| 3.4.1. Beta lactamasas tipo AmpC: | 27 |
| 3.4.2 Beta-lactamasas tipo carbapenemasas | 28 |
| 3.5. Clasificación de las carbapenemasas | 29 |
| 3.5.1. Carbapenemasas de clase A | 29 |
| 3.5.1.1 KPC | 29 |
| 3.5.2. Carbapenemasas de clase B | 31 |
| 3.5.2.1 VIM e IMP | 31 |
| 3.5.2.2. NDM | 31 |
| 3.5.3. Carbapenemasas de clase C | 32 |
| 3.6. Carbapenemasas a nivel mundial..... | 35 |
| CAPITULO III | 38 |
| CARBAPENEMASAS EN GUATEMALA Y SU DISTRIBUCION MUNDIAL..... | 38 |
| CARBAPENEMASAS EN GUATEMALA..... | 39 |
| EPIDEMIOLOGÍA DE ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMES. | 40 |
| DISTRIBUCIÓN Y PREVALENCIA GLOBAL DE LOS GENES DE CARBAPENEMASAS TRANSMISIBLES MAS FRECUENTES EN ENTEROBACTERIAS..... | 42 |
| MBL | 42 |
| OXA | 43 |
| KPC | 43 |
| KPC EN AMERICA LATINA | 43 |
| KPC EN ESTADOS UNIDOS..... | 44 |
| ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADO POR REGIONES..... | 45 |
| AMÉRICA | 48 |

RESULTADOS 52

Discusión de resultados 58

CAPITULO IV 62

APOORTE DE INVESTIGACIÓN 62

CONCLUSIONES..... 63

Bibliografía..... 64

INDICE DE TABLAS

CAPÍTULO I

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Mecanismo básico de acción de los antibióticos | 23 |
|--|----|

CAPÍTULO II

| | |
|--|----|
| Tablas de resultados 1. Descripción de aislamientos microbiológicos por tipo de microorganismo, muestra y servicios. | 53 |
| Tablas de resultados 2. Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a adquisición de resistencia a carbapenémicos en <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 56 |
| Tablas de resultados 3. Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a adquisición de resistencia a carbapenémicos en <i>Escherichia coli</i> | 57 |

ÍNDICE DE FIGURAS.

| | |
|--|----|
| Figura 1. Distribución global de carbapenemasas en enterobacterias por países y regiones..... | 34 |
| Figura 2. Clasificación de las beta-lactamasas | 37 |

INTRODUCCIÓN

Los carbapenémicos se han conocido como los antibióticos de último recurso en la terapéutica, siendo de las familias más versátiles de los antibióticos betalactámicos, sin embargo, a lo largo de los años las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa frente todo tipo de antibióticos, lo cual ocasiona un impacto negativo para el sector de salud (Tzouvelekis et al., 2012).

Las carbapenemasas se han descrito ampliamente, ya que actualmente presentan un reto en todo el mundo, su diseminación es global y día con día las bacterias las adquieren por mutaciones en bombas de eflujo y porinas o también por transferencia horizontal. La propagación a través del ambiente es la manera en la cual pueden colonizar todo tipo de superficie, huésped, ambiente, etc. (Suárez y Gudíol, 2009; Moreno et al., 2009).

Las Enterobacterias se han destacado por codificar distintos tipos de enzimas que hidrolizan los anillos betalactámicos, siendo muy versátiles. Así mismo se asocian a una alta tasa de mortalidad y morbilidad por infecciones nosocomiales. Por lo tanto, la búsqueda de distintos factores que puedan ocasionar el desarrollo de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos es fundamental en el diagnóstico de enfermedades (Alcalá, s.f).

Actualmente más del 50% de las infecciones por Enterobacterias presentan carbapenemasas, lo cual se traduce a la reducción de las opciones de tratamientos con antimicrobianos (Toro et al., 2012). La manera en la que adquieren estos diversos mecanismos de resistencia es por distintos tipos de modificaciones en su membrana y receptores para rechazar o minimizar la acción del antimicrobiano (Logan y Weinstein, 2017).

La presente investigación pretende demostrar todo factor predisponente para desarrollar infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos, debido a que su diseminación ha sido amplia alrededor del mundo y en Guatemala, a pesar de que varios estudios demuestran su epidemiología molecular (Morales et al., 2011; Porta, 2011; Puente et al., 2013). Aun no se reportan estudios que demuestran

qué factores se asocian a la resistencia bacteriana a carbapenémicos de dichas bacterias en Guatemala.

Este estudio tiene como objetivo principal identificar los factores de riesgo asociados a la resistencia a carbapenémicos, evaluando las acciones o condiciones que puedan ser predisponente para poder desarrollar un ambiente propicio y de beneficio para las bacterias mencionadas.

Este fin pretende alcanzarse por medio del uso de métodos, técnicas de recolección, apareamiento de datos y comparaciones bibliográficas de estudios similares y de apoyo para poder determinar por medio de múltiples análisis estadísticos (SPSS) las variables en las historias de los pacientes que se asocian a contraer infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos.

CAPITULO I MARCO METODOLÓGICO

1.1 Justificación de la investigación

La resistencia a antimicrobianos se adquiere de forma natural a lo largo del tiempo o bien en su forma más común la cual es por modificaciones genéticas, los organismos que presentan estas modificaciones se pueden encontrar en las personas, animales, alimentos, plantas y el medio ambiente.

De los principales agentes multirresistentes se puede mencionar a *Klebsiella pneumoniae*, la resistencia a su tratamiento ha llevado a utilizar los antibióticos de último recurso (Carbapenémicos) alrededor de todo el mundo, sin embargo, se ha comprobado que estos ya no tienen eficacia frente a más de la mitad de los pacientes que presentan infección por esta bacteria.

Por otro lado, se encuentra *Escherichia coli*, la cual ha causado alarma ya que esta también ha presentado resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación y hoy en día los antibióticos se limitan cada vez más (OMS, 2020).

La resistencia a carbapenémicos por parte de las enterobacterias no es un problema que afecte solamente a un país o continente, sus diversos estudios reportados alrededor del mundo han demostrado que su diseminación afecta de manera global, a pesar de que la frecuencia de los genes y enzimas que se expresan alrededor del mundo pueden variar, pues la prevalencia de estas enzimas sin importar cual predomine se ha logrado diseminar y por ende causar infecciones con pobres resultados por parte de la terapéutica con antimicrobianos. Además, la variabilidad por parte de las mutaciones en Porinas, Bombas de eflujo, y PBP (Proteínas de unión a la penicilina) son las encargadas de los principales mecanismos de resistencia bacteriana, por lo tanto, su modificación puede provocar una respuesta casi nula por parte del fármaco administrado.

El presente estudio, se enfocará en identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección por ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenémicos), debido a que las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones día con día se reduce aumentando la mortalidad y morbilidad. El motivo principal de la investigación es demostrar los factores que tienen significancia estadística para contraer este tipo de infecciones, lo

cual es un recurso de utilidad para la orientación del diagnóstico clínico. La identificación de los factores de riesgo depende de distintas variables que pueden asociar los factores predisponentes a desarrollar la infección, el conocimiento de estos proporciona una herramienta de diagnóstico la cual puede tener un impacto importante en el sector de salud.

1.2 Planteamiento del problema

1.2.1. Definición del problema

En Guatemala, se ha observado una creciente población que adquiere infecciones en donde diversos antimicrobianos ya no pueden ser administrados de manera empírica (auto recetados o recetados por un médico sin previo examen de laboratorio), por el contrario, requieren antibióticos de amplio espectro que usualmente son administrados únicamente en ambientes hospitalarios, como lo son los carbapenémicos (Ministerio de salud pública y asistencia social, 2019).

Las enterobacterias resistentes a carbapenémicos están diseminadas de manera global, afectando principalmente al ambiente hospitalario, siendo un riesgo elevado para los pacientes que se encuentran recluidos. Tomando en cuenta que las personas con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en su mayoría son pacientes hospitalizados o que se les ha administrado tratamiento de manera empírica (Leiva et al., 2017; Cacatzí et al., 2016).

Según los reportes de la OMS (Organización Mundial de la Salud) dentro de los patógenos prioritarios críticos se encuentran las bacterias multirresistentes tales como: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y otras enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia* y *Proteus*, estas tienen alta incidencia en provocar infecciones que son graves y letales en algunos casos (OMS, 2017).

Por otro lado, un diagnóstico correcto para los pacientes no solo evalúa la enfermedad sino también todos los aspectos de su historia clínica ya que estos pueden ser de gran utilidad para orientarse sobre cuál puede ser la causa de la enfermedad y dentro de la historia clínica es donde se evalúan los factores que en investigaciones como en la presente, datos demográficos, exposición previa a antibióticos, utilización de dispositivo en unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria, etc. puedan ser útiles para determinar los factores predisponentes para infecciones por *E.coli* y *K.pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (Carrilho et al., 2017; Restrepo et al., 2015).

1.2.2. Delimitación del problema.

El protocolo aplicado para esta investigación se encuentra bajo los regímenes establecidos por la Universidad Galileo de Guatemala, Laboratorio Clínico del Hospital de Tercer Nivel bajo estudio y servicios electrónicos del mismo.

Esta investigación estará sujeta bajo las directrices del área de microbiología, limitando el estudio a pacientes hospitalizados en la unidad, en donde se recopilarán los perfiles de resistencia de los pacientes mediante una base de datos.

1.2.2.1. Unidad de análisis.

Pacientes hospitalizados en el Hospital de Tercer Nivel de Guatemala, clasificados en casos (resistentes a imipenem y ertapenem) y controles (sensibles a imipenem y ertapenem).

1.2.2.2. Tamaño de la muestra.

Se realizará en una población de 287 pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos que cumplen con los criterios de inclusión.

1.2.2.3. Ámbito geográfico.

Expedientes clínicos electrónicos de pacientes del Hospital de Tercer Nivel bajo estudio.

1.3. Hipótesis.

La hipótesis siguiente expone cuáles son los factores de riesgo asociados a presencia de resistencia a carbapenémicos:

Los resultados por análisis estadísticos univariados y multivariados evidenciarán los factores que tengan significancia estadística para el desarrollo de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, los cuales se podrán asociar a condiciones en donde la diseminación y condiciones del ambiente hospitalario sean propicios para que estas se transmitan, así mismo, pueden verse asociados a procesos de co-infección o procesos invasivos, ya que estas son maneras de colonización eficaz por parte de estas bacterias.

El Número de días de hospitalización, uso previo de cefalosporinas y carbapenémicos son factores de riesgo para contraer *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos.

Así mismo variables como: datos demográficos, tipo de cultivo, tipo de muestra y servicio no son factores de riesgo para contraer *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos.

Comorbilidades como las Cardiovasculares, Renales, Autoinmunes, Hepáticas y del sistema nervioso no son factores de riesgo para contraer *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos.

1.4 Objetivos de la investigación.

1.4.1. Objetivo general.

Determinar los factores de riesgo relacionados a la resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

1.4.2. Objetivos específicos.

- Determinar el medio de cultivo con mayor frecuencia de resistencia para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.
- Determinar las comorbilidades que presentan un mayor riesgo de resistencias según el microorganismo.
- Determinar si existe diferencia en la estancia hospitalaria en los pacientes que presentaron resistencias o no.
- Determinar si el uso previo de carbapenémicos es un factor predisponente individual para contraer infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

1.5. Métodos, técnicas e instrumentos.

1.5.1 Métodos

El método de investigación se basará en un estudio de casos y controles, observacional, descriptivo, retrospectivo durante el periodo de 2019-2020 y se hará uso del método científico con perspectiva empírica-analítica, ya que se pretende hacer uso de la experiencia del investigador, las fuentes como expedientes clínicos electrónicos y un análisis estadístico para poder determinar las relaciones fundamentales y características para las variables del estudio.

1.5.2 Técnicas

Recolección de datos por medio del sistema informático de MEDI-IGSS y base de datos en sistema MICROSOFT EXCEL 2012.

1.5.3 Instrumentos

Para la determinación de los casos y controles se utilizará el equipo automatizado VITEK®2.

Para la clasificación por servicio y muestra se utilizará Microsoft Excel 2012.

Para el análisis estadístico se utilizará IBM SPSS Statics.

1.6. Recursos.

1.6.1. Recursos humanos.

Estudiante.

Asesores de tesis.

Médico encargado de análisis estadístico.

Médico encargado de redacción.

Médico de asesoría de datos analíticos.

1.6.2. Recursos materiales.

Mobiliario de oficina.

Computadora portátil.

Impresora.

Papelería y útiles de oficina.

Transporte.

Equipo de protección de laboratorio.

1.6.3. Recursos financieros.

| Descripción | Valor |
|--------------------------------|--------------------|
| Computadora portátil | Q 6,000.00 |
| Mobiliario de oficina | Q 2,500.00 |
| Papelería y útiles | Q 1,000.00 |
| Gastos de transporte | Q 2,500.00 |
| Honorario de asesoría de tesis | Q 4,000.00 |
| Examen privado de tesis | Q 1,500.00 |
| Totales | Q 17,500.00 |

CAPITULO II
MARCO TEORICO

2.1 Enterobacterias

Son una familia de bacilos Gram negativo, llamadas así ya que son parte de la microbiota intestinal, orofaringe, tracto genitourinario y la piel, entre los más relevantes a nivel estudio y patologías se encuentran, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, etc. (Fariñas y Martínez, 2013). Se encuentran entre los patógenos humanos más comunes, debido a su capacidad de diseminación en el medio ambiente y cuerpo humano, su propagación puede ser por agua, alimentos y contacto físico, siendo oportunistas en pacientes con inmunidad conservada, tienen un alto índice de aislamiento e infección nosocomial en el ambiente hospitalario, colonizando catéteres, sueros, sondas, ventilación mecánica, agua y antisépticos (Navarro, 2010).

Cuando una persona se infecta con alguna de estas bacterias enteropatógenas, puede ser sintomático o asintomático y en este caso el patógeno se multiplica a nivel intestinal y es excretado en las deposiciones, presentando heces con alta carga bacteriana, desde el punto de vista epidemiológico este es un factor importante, porque la persona al ser asintomática, puede diseminar el patógeno al ambiente, y eventualmente lo puede transmitir por medio de las manos o alimentos y con esto contagiar a otras personas que pueden presentar síntomas, estas enterobacterias tienen la capacidad de causar infecciones fuera del tracto gastrointestinal, un claro ejemplo puede ser la infección urinaria por *Escherichia coli*, como agente patógeno principal, esta bacteria al igual que *Klebsiella* pueden diseminarse a la sangre y provocar infecciones. Las cepas nosocomiales o virulentas en el ambiente se asocian a infecciones como: abscesos, neumonías, meningitis, septicemia, infecciones en heridas, infecciones urinarias e intestinales.

Las enterobacterias tienen un crecimiento rápido en ambientes aerobios y anaerobios, son de las bacterias más grandes ya que miden de 2-4 μm , pueden ser bacilos o cocobacilos, esta familia posee similitudes morfológicas en cuando a su pared celular, membrana celular y estructuras internas, se desarrollan en glucosa o lactosa como única fuente de carbono, son catalasa positivos y oxidasa negativo pero reducen nitratos, en los medios de cultivo se pueden observar colonias lisas, convexas y circulares de bordes definidos en su mayoría, aunque otras especies tienen la capacidad de formar colonias mucoides y brillantes. Poseen distintas variantes que son determinantes para su capacidad de diseminación y

capacidad antigénica, tales como su pared y superficie celulares las cuales son antigénicas y esto es fundamental para diferenciar entre algunos serotipos de las especies con mayor capacidad infecciosa, sus lipopolisacáridos se denominan antígeno O el cual es el más externo del Lipopolisacárido y está formado por unidades polisacáridos repetidas, un mismo microorganismo puede poseer varios antígenos O. Cada género está asociado a grupos antigénicos específicos, como, por ejemplo, en el caso de *Shigella*, la mayoría de sus serotipos comparten uno o más antígenos O con *E. coli*, por otra parte *E. coli* puede tener reacciones cruzadas con especies de los géneros *Klebsiella* y *Salmonella*. “En *E. coli* algunos antígenos somáticos están asociados con fenotipos virulentos específicos, por ejemplo *E. coli* O:111 y O:119 son frecuentemente agentes etiológicos de diarrea aguda en los niños pequeños” (Kunkel, 2001).

Los Bacilos Gram negativo poseen especificidad antigénica la cual depende de la variación en los azúcares formadores de polisacáridos terminales largos, unidos con un polisacárido central y lípido A, los polisacáridos de la superficie tienen la capacidad de formar una cápsula, adherente amorfa la cual se denomina antígeno K, también denominada antígeno de envoltura, por comportarse como si envolvieran a la bacteria. En cultivos y frotis de Gram, la presencia de polisacáridos en estas bacterias puede ser un factor a tomar en cuenta para la identificación bacteriana, ya que se presentan características distintivas las cuales pueden ser de orientación para reconocer la cepa, algunas de las cepas de enterobacterias móviles poseen el antígeno H, el cual se encuentra en las proteínas de los flagelos peritricos, estas son de un solo tipo y se denomina flagelina, es un antígeno termolábil y se destruye por el alcohol, el contenido de aminoácidos y el orden en que estos se encuentran en las flagelinas determina la especificidad de diversos antígenos, muchas de estas también se les identifican las fimbrias, las cuales son proteínas antigénicas y son superficiales, cumplen función de adherencia a superficies.

2.2 *Escherichia coli*

Es un bacilo Gram negativo, móvil, anaerobio facultativo, oxidasa negativo, reduce nitritos, fermenta la glucosa con producción de ácido y gas, con presencia de tres antígenos: Antígeno O: Somático, Antígeno H: Flagelar, Antígeno K: superficie (García, 2014). Es una bacteria que coloniza el intestino del hombre pocas horas después del nacimiento, perteneciente a la microbiota normal del intestino, asociado a una gran variedad de

enfermedades, como septicemia, meningitis y gastroenteritis, es de los principales causantes de infecciones urinarias, y de los microorganismos más conocidos genéticamente (Murray, 2006). Conocido por su capacidad de adquirir varios factores de patogenicidad, debido a que adquiere y transfiere material genético por vía horizontal, así como, la presencia de ciertos genes en el cromosoma que permiten tanto la inserción como la expresión de los genes adquiridos, algunos de los cuales se consideran como responsables de la virulencia del microorganismo (Arribas, 2019).

Posee distintos tipos de adhesinas para adherirse a las células en estas localizaciones y así no se arrastradas por la orina en los casos que coloniza el sistema genitourinario. Una de sus características distintivas es la producción variadas de exotoxinas, las cuales incluye toxina Shiga (Stx-1, Stx-2) estas causan enfermedades a través de los alimentos, Toxina termoestable (STa, STb) y las toxinas termolábiles (LT-I y LT-II), posee hemolisinas las cuales son importantes en la patogenia de la enfermedad producida por *E. coli*, (Murray, 2006). Existen alrededor de seis patotipos de *E. coli*, involucrados en procesos diarreicos, mediante la identificación de factores de virulencia y mecanismos de patogenicidad, *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroinvasora (ECEI), *E. coli* shigatoxigénica (ECST), *E. coli* enteroagregativa (ECEA) y *E. coli* de adherencia difusa (ECAD) y *E. coli* adherente invasora (ECAI). (García, 2006) (Sanjuan, 2019). Se vincula también con la transmisión de resistencia los antibióticos tanto en la comunidad como en hospitales, y se puede destacar la presencia del mecanismo de resistencia AmpC, haciéndola resistente a penicilinas, también posee BLEE, por lo que ha desarrollado resistencia a cefalosporinas (Calvo et al. 2011). “Las enterobacterias que con más frecuencia producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son *E. coli* y *K. pneumoniae*” (Peña y Pujol, 2007). A ambos se les atribuye que constituyen la principal causa de bacteriemia por Gram negativo.

2.3. *Klebsiella Pneumoniae*

Caracterizadas en cultivos y frotos de Gram por su prominente capsula de polisacáridos que le confiere el aspecto mucoso, es un bacilo inmóvil Gram negativo, anaerobio facultativo, oxidasa negativa, catalasa positivo, fermenta lactosa y produce gas. Su patogenicidad puede afectar al tracto respiratorio, intestinal y urogenital, es de los

principales causantes de Neumonía lobular primaria adquirida, siendo los alcohólicos y las personas con afectación de la función pulmonar los que tienen un mayor riesgo de presentar esta neumonía, desarrollando un proceso necrótico de los espacios alveolares, y con formación de esputos hemoptísicos, también causantes de infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, septicemia, partes blandas y aparato respiratorio (Murray, 2006). Importante agente causal de las principales causas de enfermedades nosocomiales y de la comunidad, con un alto potencial de morbilidad y mortalidad, más frecuente en unidades de cuidados intensivos pediátricos y servicios quirúrgicos (González et al. 2012). Los factores de riesgo que favorecen una colonización o infección pueden ser: Inmunodepresión de los pacientes, edad (niños y ancianos), realización de procedimiento invasivos, uso de antibióticos y alcoholismo crónico (González, 2015).

Su capsula de polisacáridos le proporciona características como la resistencia a los antibióticos, poseen dos tipos de antígenos en su superficie celular los cuales son: Antígeno O y K, su variación en las distintas cepas es la que proporciona división al organismo en diferentes serotipos sobre la base de la antigenicidad (González, 2015). La diseminación de cepas resistentes a antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* es un problema que va en aumento.

En estudios de países como Uruguay y a nivel mundial, se ha hecho presente una amplia diseminación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), de variados sub-grupos de CTX-M las cuales son conocidas por su resistencia frente a oximinocefalosporinas, pueden aparecer con un mecanismo de resistencia transferible a quinolonas y aminoglucósidos. Una de las preocupaciones tanto a nivel mundial como en este país es la expresión de las carbapenemasas, en plásmidos (como en el caso de las KPN), lo que ha derivado a la transmisión de estos a otras enterobacterias y otros bacilos no fermentadores, además de la asociación de resistencia frente a otros grupos de antimicrobianos (Paciel et al., 2011).

Las especies de *K. pneumoniae* que presentan BLEE son homogéneamente resistentes a penicilinas (Ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina) tienen la capacidad de hidrolizar a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime) y a los monobactámicos, pero no a las cefamicinas. (González, 2015) Según diversos estudios su

capacidad de hidrolizar carbapenémicos como imipenem, meropenem y ertapenem ha ido en aumento, sin embargo, existen casos en los que se han aislado cepas que presentan resistencia a tales antibióticos (Miranda, 2011).

3.1 Betalactamasas

3.1.1 Evolución de las beta-lactamasas

En 1940 se descubrió la resistencia bacteriana por Abraham y Chain, por medio de extractos de *Escherichia coli*, en donde pudieron observar las inactivaciones de soluciones de penicilina y por ello fue por lo que se denominó penicilinasas, durante este año se observó la producción de penicilinasas, correlaciona con la resistencia en cultivos de *Staphylococcus aureus*.

Luego del uso frecuente de Penicilina G, aparecieron las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes (Abarca y Herrera 2001). Más adelante se clasificaron dentro de las betalactamasas y su primer aislamiento fue en 1964 donde se aislaron en cepas de *E. coli* la TEM-1 (Su nombre se debe al paciente que se aisló “Temoniera”), posteriormente SHV-1 (Betalactamasa de espectro extendido variable de sulfhidrilo) y la PSE-1. En la década de 1960 ocurrieron importantes acontecimientos ya que se descubrieron las primeras penicilinas sintéticas, meticilinas y ampicilinas y se desarrollaron las cefalosporinas que hoy en día se conocen como de primera generación, descubriendo alta capacidad bactericida contra los bacilos Gram negativo.

En 1978 las infecciones por Gram negativo aumentan debido a la pérdida de genes productores de porinas como el OmpC, a partir de esta década hasta 1995 se establece una nueva era en donde aparece la cefamicina, carbapenemes, oximino-cefalosporinas, monobactámicos y los inhibidores de betalactamasas como ácido clavulánico, ácido penicilánico y sulfonas (Ayala et al. 2018). Luego aparece un nuevo mecanismo de resistencia donde la hiperproducción de beta-lactamasas específicas de la clase A cromosomal se hacen presentes, con el descubrimiento de un antibiótico monocíclico natural el cual es el monobactam obtenido a partir de bacterias como *Pseudomonas acidophila*, *Agrobacterium sp.*, *Flavobacterium sp.* Y *Chromobacterium violaceum* y la modificación sintética que se ha aplicado a la molécula, genera un nuevo antibiótico que hoy en día tiene gran importancia terapéutica, el aztreonam con actividad aun en presencia de muchas de las beta-lactamasas producidas especialmente por los bacilos Gram negativo, y actividad antipseudomónica, pero sin actividad contra bacterias como Gram positivo y organismos anaeróbicos, luego apareció una nueva molécula de la familia de los carbapenemes, el ertapenem que es producido por *Streptomyces cattleya* y esta fue

estudiada y mejorada hasta producir el imipenem, en el pasado ninguna betalactamasa del grupo A ni C podían causar hidrólisis o inactivación de algunas beta-lactamasas, solamente unas pocas metaloenzimas podían hacerlo (Abarca y Herrera 2001), cinco años después se comienzan a observar mutaciones estructurales por plásmidos las cuales se encargan de la afinidad de las beta-lactamasas a las cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, justo durante esa época *Serratia* y *Enterobacter* presentaron enzimas llamadas carbapenemasas.

En 1983 fue descubierta la primera BLEE (Beta-lactamasa de espectro extendido) la SHV-2 en Alemania. Y siete años después en Francia se reportan variaciones derivadas del TEM; como TEM-3, TEM-4, TEM-8, TEM-15, TEM-25 (García, 2013), alrededor de 8 años la terapéutica con antibiótico había tenido una evolución, pero el uso frecuente e inadecuado para tratar las infecciones con estos antibióticos de nueva generación, las bacterias comensales y patógenas habían sido expuestas a alrededor de 6 clases nuevas de agentes beta-lactámicos de los cuales, se obtenían de origen natural por *Streptomyces* (Carbapenemes, cefamicinas y clavams) otros como el monobactam que es sintético y los semisintéticos como Oximino-betalactámicos, (sulfonas del ácido penicilánico) así mismo las bacterias desde el principio de los tiempos al igual que todos los organismos vivos puede adaptarse a su ambiente y sobrevivir o morir, y por eso es que al someter a las bacterias a diferentes tipos de antibióticos, mutaron y transfirieron a través de plásmidos los genes necesarios para crear resistencia frente a estos nuevos compuestos betalactámicos.

En 1988 se reportó el brote de cepas resistentes a cefoxitina, ceftibuteno y a combinaciones de cefotaxima, ceftazidima y aztreonam por parte de *Klebsiella pneumoniae*, lo lograron presentando plásmidos que codificaban beta-lactamasas tipo cefalosporinasas MIR-1, durante ese año en Japón emergen los plásmidos que determinan metalobetalactamasas que hidrolizan carbapenemes (Abarca y Herrera 2001).

En 1991, Se descubrió la SHV-6 (derivado de betalactamasa TEM con alta afinidad por el ácido clavulánico) aislada a partir de sangre de neonatos en *Escherichia coli* resistente, luego dos betalactamasas de espectro extendido son descritas, OXA-11 y la OXA-14, aisladas a partir de *Pseudomona aeruginosa*, con un alto grado de resistencia contra

ceftazidima, pero no a aztreonam, a partir de este mismo microorganismo se descubrió la enzima PER-1 la cual tenía resistencia a ambos antibióticos, reportadas en París y Turquía, luego en Estambul se reportaron en cepas de *Salmonella sp.* A partir de 1999 se observó que en la familia de *Enterobacteriaceae*, se crea una resistencia adquirida a múltiples antibióticos, ya no solo los beta-lactámicos sino también a quinolonas. Las primeras betalactamasas descritas fueron identificadas primero en *Klebsiella pneumoniae*, en Francia, seguido Estados Unidos, y finalmente en el resto de Europa, reportada por mutaciones principalmente en infecciones nosocomiales, por eso se creía que este tipo de resistencia era exclusivo de las infecciones nosocomiales de pacientes que por diversos factores podían desarrollarla o adquirirla, pero actualmente las cepas multirresistentes se encuentran en pacientes ambulatorios (Ayala et al. 2018).

“El estudio SMART, realizado en 28 países, que reunió 6156 cultivos de infecciones intraabdominales por bacilos gramnegativos, mostró una prevalencia en el caso de microorganismos productores de BLEE de 17% para *K. pneumoniae* y 10% para *E. coli*” (Ayala et al. 2018).

La multirresistencia o sea la capacidad de las bacterias de sintetizar beta-lactamasas, es un problema para el tratamiento de infecciones bacterianas, ya que actualmente se están limitando las opciones terapéuticas. Su acelerada mutación, descontrolado uso de antibióticos y exposición frente a factores predisponentes a contraer infección por bacterias productoras de beta-lactamasas puede ocasionar un aumento en la mortalidad y morbilidad a nivel mundial (Toro, 2012).

3.2. Antibióticos

Los antibióticos son sustancias químicas producidas a partir de distintas especies de microorganismos como bacterias, hongos, actinomicetos, etc. A lo largo de la historia del desarrollo por la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces se ha manipulado la formación de estas sustancias químicas producidas por microorganismos o bien se han sintetizado por métodos de laboratorio, con el fin de detener el crecimiento bacteriano y por ende la infección en los pacientes, destruyendo a los microorganismos. Estos compuestos difieren en sus propiedades físicas, químicas (estructurales) y farmacológicas. Para fines prácticos en su taxonomía los antibióticos se han sido clasificados en clases y subclases (Jackson, 1998).

La terapia antibiótica no representa un método de curación que sea del todo efectivo para todas las infecciones, es un arma importante contra las enfermedades e infecciones y muchas de las veces la resistencia a los antibióticos no es predecible en un gran número de casos, por lo que el médico debe basarse en su experiencia clínica para la selección inicial del tratamiento empírico, para la identificación de cepas sensibles o resistentes existen pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro*, que orientan para saber que agentes quimioterápicos seleccionar contra los agentes etiológicos de las enfermedades y así poder administrar la dosis y tratamiento adecuado. La selección de un antibiótico y su efecto en el paciente se ven influidos por una variedad de factores relacionados entre sí, tales como las propiedades farmacocinéticas del fármaco, la toxicidad, la enfermedad y la situación clínica del paciente (Murray, 2006).

3.2.1 Antibióticos betalactámicos

La característica más distintiva es la presencia del anillo betalactámico, y este determina su mecanismo de acción contra las bacterias, inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias, pueden ser administrados vía oral o parenteral, tienen una actividad lenta, comportándose como un bactericida. La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos, modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a las estructuras que reciben los nombres de Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, Monobactámicos e inhibidores de betalactamasas (Suárez y Gudiol, 2009).

Entre los grupos más importantes y numerosos de antibióticos betalactámicos son las Penicilinas y cefalosporinas las cuales fueron de las primeras opciones terapéuticas en utilizar, sin embargo, durante las últimas décadas se ha ampliado este grupo con los monobactámicos y carbapanemes, otra incorporación a esta agrupación son los inhibidores de betalactámicos, que se utilizan en conjunto con otros antibióticos (Bolós, 2002).

3.2.2 Carbapenémicos

Incluye a los carbapenémicos como imipenem, meropenem, ertapenem, biapenem y doripenem y estos son compuestos de amplio espectro de acción entre los antibióticos y resistencia a las beta-lactamasas, son altamente potentes frente a bacterias Gram negativo y Gram positivo, utilizadas en tratamiento en donde hay sospecha de algún patógeno multiresistente, en terapia de numerosas infecciones nosocomiales graves, y bacterias multiresistentes Gram negativo productoras de betalactamasas de amplio espectro y espectro extendido (Monge, 2013).

Los carbapenémicos al igual que los demás betalactámicos presentan gran afinidad con estructuras y enzimas que son parte del ensamblaje del peptidoglucano las bacterias Gram negativo o positivo poseen peptidoglucano que es una estructura básica de 10 a 65 residuos disacáridos formados por moléculas de N-acetilglucosamina que alternan con moléculas de N-acetilmurámico, y estas cadenas están entrelazadas entre sí mediante puentes peptídicos que confieren a las bacterias una cubierta estable y rígida, enzimas específicas que pertenecen a la familia de las serina proteasas se encargan de catalizar la formación de las cadenas y puentes, estas enzimas denominadas PBP (proteínas de unión a la penicilina) según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas, cada antibiótico betalactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP (Murray, 2006).

3.2.2.1 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción, al igual que otros betalactámicos es su capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano de la síntesis de la pared bacteriana, pero puede presentar una baja eficacia cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales se pueden incluir: enzimas que hidrolizan al antibiótico, expulsión del antibiótico mediante bombas de eflujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco (Pérez, 1998), las bacterias al adquirir este tipo de mecanismos de evasión

pueden causar multiresistencias y en el caso de cocos Gram positivo la resistencia se da principalmente por producción o adquisición de nuevas PBP, resistentes a carbapenémicos (Monge, 2013).

Los carbapenémicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular al momento que ocurre la transpeptidación, acoplándose directamente a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominados PBP, la pared celular de la bacteria se debilita y esto provoca su lisis, razón por la cual se clasifican dentro de los bactericidas (Martínez et al. 2010). Este mecanismo de acción varía frente a bacterias Gram negativo y Gram positivo y debido a la poca cantidad de peptidoglucano por parte de los Gram positivo y que no poseen membrana externa es más fácil acceder, y en Gram negativo más complicado, la forma de acceder de los antibióticos en estas es por medio de porina de la membrana externa. (Monge, 2013). El éxito de los antibióticos carbapenémicos frente a muchos bacilos Gram negativo es por la elevada afinidad por múltiples PBP, especialmente las de alto peso molecular 1a, 1b, 2 y 3, de las cuales depende la unión y por ende su capacidad bactericida (Martínez et al. 2010).

Tabla 1. Mecanismo básico de acción de los antibióticos

| Mecanismo básico de acción de los antibióticos | |
|---|--|
| <i>Antibiótico</i> | <i>Acción</i> |
| INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR | |
| <i>Penicilina</i> | Unión a PBP y enzimas encargadas de la síntesis de peptidoglucanos. |
| <i>Cefalosporina</i> | |
| <i>Cefamicina</i> | |
| <i>Carbapenémico</i> | |
| <i>Monobactámico</i> | |
| <i>Inhibidor de Beta-lactamasas</i> | Unión a betalactamasas y evita la inactivación del Beta-lactámico |
| <i>Vancomicina</i> | Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos |
| <i>Isoniacida</i> | Inhiben la síntesis de ácido micólico |
| <i>Etionamida</i> | Inhibe la síntesis de arabinogalactano |
| <i>Etambutol</i> | |
| <i>Cicloserina</i> | |
| <i>Polimixina</i> | Inhibe la membrana bacteriana |
| <i>Bacitracina</i> | Inhibe la membrana citoplasmática bacteriana y transporta precursores de peptidoglucanos |
| INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS | |
| <i>Aminoglucósido</i> | Provoca liberación prematura de cadenas de péptidos aberrantes en el ribosoma 30s |
| <i>Tetraciclina</i> | Bloquea la elongación polipeptídica en el ribosoma 30s |
| <i>Oxazolidona</i> | Bloquea el inicio de la síntesis proteica en el ribosoma 50s |
| <i>Macrólido</i> | Bloquean la elongación polipeptídica en el ribosoma 50s |
| <i>Clindamicina</i> | |
| <i>Estreptograminas</i> | |
| INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO NUCLEICO | |
| <i>Quinolona</i> | Unión a la subunidad β de la ADN girasa |
| <i>Rifampicina</i> | Bloquean la transcripción uniéndose a la ARN polimerasa ADN dependiente |
| <i>Rifabutina</i> | |
| <i>Metronidazol</i> | Rotura del ADN bacteriano |
| ANTIMETABOLITOS | |
| <i>Sulfonamidas</i> | Inhibe la dihidropteroato sintetasa y bloquea la síntesis de ácido fólico |
| <i>Dapsona</i> | Inhibe la dihidropteroato sintetasa |
| <i>Trimetoprin</i> | Inhibe la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ácido fólico |

Murray, P. (2006). Mecanismo básico de acción de los antibióticos. [Tabla 1]. Recuperado de: Microbiología Médica.

3.2.2.2. Mecanismo de resistencia bacteriana a betalactámicos

La resistencia en cualquier microorganismo se define como la capacidad de resistir la acción de un fármaco antimicrobiano, la resistencia puede adquirirse por mutaciones de genes o por adquisición de genes de resistencia por transferencia genética, lo hace para poder sobrevivir, adaptarse y convivir con otros microorganismos (Moreno et al. 2009).

Generalmente las bacterias adquieren resistencias a los betalactámicos, a través de tres mecanismos generales:

- Evitando la interacción entre el antibiótico y la molécula diana de PBP. (presente solo en Gram negativo), (Murray, 2006).
- Modificando la unión del antibiótico a la PBP (alteraciones en las PBP, mutaciones, hiperexpresión y modificación de afinidad), (Suárez, 2009).
- Hidrolizando el antibiótico por betalactamasas (Pérez, 1998), (presente en tanto en Gram positivo como negativo, uno de los principales mecanismos ubicados en cromosomas o plásmidos bacterianos) (Murray 2006).

La resistencia puede aparecer como consecuencia de una modificación del antibiótico, betalactámico que se une a la PBP, lo cual puede llevarse a cabo a través de:

- Una sobreproducción de PBP.
- Adquisición de una nueva PBP.
- Modificación de una PBP, ya existente por recombinación.

Se han descrito más de 200 Beta-lactamasas (enzimas que puede producir la bacteria para inactivar a los antibióticos) estas pueden ser específicas para penicilinas (penicilinasas), cefalosporinas (cefalosporinasas) o carbapenémicos (carbapenemasas), (Murray, 2006) y algunas otras poseen un amplio espectro BLEE (Beta-lactamasas de amplio espectro) las cuales poseen resistencia a muchos de los antibióticos betalactámicos con capacidad de inactivar a las aminopenicilinas, carboxipenicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, también al aztreonam pero no inactivan a las cefamicinas o carbapenémicos (Calvo, 2011), lo han logrado por el desarrollado de algunas mutaciones puntuales sencillas de algunos genes que codifican estas enzimas que se clasifican como:

Clase A: Enzimas serma con actividad preferentemente penicilinasas.

Clase B: Metaloenzimas con actividad preferentemente cefalosporinasas.

Clase C: Cefalosporinasas cromosómicas de bacterias Gram negativo.

Clase D: Enzimas serinas que hidrolizan oxaciclina.

Ubicadas en plásmidos que pueden transferirse de un microorganismo a otro, lo cual es preocupante para los tratamientos antimicrobianos, ya que las bacterias pueden mutar para producir nuevas formas de resistencia a antibióticos, limitando las opciones terapéuticas (Murray, 2006) (Suárez, 2009) (Pérez, 1998).

3.2.2.3 Mecanismo de resistencia a carbapenémicos

La resistencia a carbapenémicos es poco frecuente, generalmente se debe a alteraciones en la permeabilidad, expulsión (bombas eflujo), inactivación por beta-lactamasas o a modificaciones de las proteínas dianas PBP, los mecanismos ya mencionados son responsables de la resistencia de las bacterias Gram negativo y el último de las Gram positivo (Monge 2013). Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico, para que este pierda su funcionalidad (Logan y Weinstein, 2017).

La capacidad de poseer este tipo de beta-lactamasas es por codificación en el cromosoma bacteriano o presencia en elementos genéticos móviles. En los Gram negativo generalmente la resistencia suele ser consecuencia de la asociación de varios mecanismos, la resistencia en la mayoría de los casos es cruzada, pero hay excepciones, como por ejemplo en las cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a imipenem y resistentes a meropenem y doripenem, de *Proteus*, *Morganella-Providencia* o *P. aeruginosa*, resistentes a imipenem y sensibles a los otros carbapenems o de cepas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp*. o *Citrobacter spp*. resistentes a imipenem y meropenem y sensibles a doripenem. Su variado tipo de expresión de carbapenemasas lleva a la necesidad de realizar una prueba de sensibilidad bacteriana para enterobacterias para un correcto diagnóstico (Martínez, 2010).

3.3.3.3. Alteraciones en la permeabilidad

El transporte de monosacáridos, disacáridos, nucleósidos etc. En las bacterias Gram negativo se debe a estructuras llamadas porinas, las cuales se encuentran en la membrana externa (Iañez, 2003), los carbapenémicos utilizan las porinas para llegar a su sitio blanco ante la presión de selección que ejercen, se han desarrollado mutaciones por cepas bacterianas que generan porinas alteradas no funcionales o una expresión disminuida de estas, por lo tanto los carbapenémicos se ven en dificultad para unirse a las porinas y por ende disminuye su efecto, esto al ser un mecanismo de defensa y supervivencia de la bacteria, se pueden generar cepas con fenotipos de resistencia, generalmente la pérdida funcional de las porinas para la acción del antibiótico no confiere una resistencia franca, solo actúa elevando los valores de concentración inhibitoria mínima (Monge, 2013) (Logan, 2012).

3.3.3.4. Bombas de eflujo

Se encuentran en microorganismos Gram positivo, Gram negativo y eucariotas, tanto las células bacterianas y eucariotas poseen múltiples sistemas de transporte en la membrana involucrados en múltiples funciones que son de vital importancia para el ingreso de nutrientes, excreción de sustancias tóxicas y mantenimiento de homeostasis, pueden ser específicas para un sustrato o también pueden transportar una amplia variedad de compuestos, existen diferentes tipos de bombas de eflujo para distintas cepas, reconocen un número considerable de compuestos farmacológicos, debido a que la identificación del sustrato está basado en las propiedades físico-químicas y no en las propiedades químicas definidas (Marchetti, 2011).

Su función con fármacos y otros compuestos químicos no deseados es expulsar del citoplasma y del espacio periplasmático bacteriano compuestos tóxicos para el organismo, tales como detergentes, solventes orgánicos y antibióticos, utilizando un contra-transporte iónico a partir de una fuente de energía como el ATP, su papel en la resistencia a antibióticos es que tienen bombas de eflujo específicas para algunos fármacos, a partir de su codificación en plásmidos los cuales pueden ser transmisibles o en cromosoma bacteriano, pero el problema más grande surge cuando el microorganismo expresa bombas de eflujo inespecíficas en donde puede existir una resistencia cruzada a múltiples fármacos en una sola bomba (Monge, 2013) (Gonzales, 2015).

3.3.3.4.5 Modificaciones del sitio blanco

Los carbapenémicos tienen la capacidad de unirse a las PBP, que son proteínas de unión, necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan a estas enzimas con gran afinidad a estos, las bacterias tienen la capacidad de alterar estas proteínas de unión disminuyendo su afinidad por los betalactámicos sin afectar su función dentro de la célula y lo realizan modificando sus PBP, de modo que no se fijan al antibiótico (Moreno, 2019) (Monge 2013).

3.3.3.4.6. Inactivación por betalactamasas

Las betalactamasas son enzimas producidas por las bacterias con el fin de hidrolizar a los anillos betalactámicos de los antibióticos, las carbapenemasas que hidrolizan a los carbapenemes se denominan carbapenemasas (Abarca y Herrera, 2001).

3.4. Beta-lactamasas frecuentes en resistencia a carbapenémicos

De esta gran familia de enzimas existen dos tipos que han demostrado predominar en aislamientos, presentando resistencia a carbapenémicos y estas son:

3.4.1. Beta lactamasas tipo AmpC:

Son serin-betalactamasas pertenecientes al grupo 1 en la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros, codificada por los genes blaAmpC, su función principal es actuar como cefalosporinas, su expresión es adaptada por genes cromosomales en los bacilos Gram negativo (Periche, 2018), aunque su expresión es baja, pero puede ser inducible si se expone a estímulos tales como una exposición frente a antibióticos betalactámicos o a otro tipo de estímulos, está ligado a la vía de reciclaje de la pared celular.

Bacterias como *Escherichia coli* presentan un gen ampC cromosomal el cual se expresa de manera constitutiva. Por otro lado, se han evidenciado mutaciones en las cajas -35 y -10 y en los segmentos inter. Cajas de las regiones promotoras (8.35.50.52) lo cual hace que se genere un promotor con más afinidad y más fuerte que desencadena una sobre expresión de AmpC, por lo tanto, mutaciones en los promotores desencadenan que la ARN polimerasa se pueda unir con más exactitud y afinidad al ADN, provocando una mayor

síntesis de ARNm, con lo cual ocurrirá la expresión de beta- lactamasas con más facilidad (Rojas, 2005).

En especies como *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* realizan una transferencia horizontal de los genes ampC hacia bacterias como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella ssp*, a través de plásmidos que poseen los componentes para esta inducción (Calvo et al. 2011) (Rojas, 2005).

El papel de la expresión de esta enzima es adquirir una resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, cefamicinas, e inhibidoras de betalactamasas pero presentan baja afinidad a los carbapenem, (Puente et al., 2013) pero cuando la bacteria se somete a estímulos puede ocurrir una sobreproducción de esta enzima, la vía de reciclaje del peptidoglucano, es la vía de inducción para producción de AmpC, los antibióticos betalactámicos produce perturbaciones en la pared ya que es su sitio blanco y por lo tanto las bacterias actúan liberando su mecanismo de defensa que es la producción de beta-lactamasas, y la bacteria cierra las porinas, dejando una baja cantidad de antibiótico en el espacio periplásmico y permite que la enzima hidrolice el antibiótico y cree una resistencia. Actualmente se sabe que las bacterias portadoras de genes ampC en plásmidos tienen la capacidad a diferencia de otros Gram negativo de producir de forma constitutiva y en gran cantidad esta enzima. (Abarca y Herrera, 2001) (Rojas, 2005).

3.4.2 Beta-lactamasas tipo carbapenemasas

Pertenecientes a las betalactamasas, la producción de carbapenemasas puede basarse en cromosomas o plásmidos, su clase molecular se asocia con la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y/o carbapenémicos, son de las más versátiles con un amplio espectro, que hidrolizan los anillos betalactámicos de los antibióticos beta-lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de beta-lactamasas) clasificadas en clase A (penicilinasas), D (Oxaciclinas) y B (Metaloenzimas), en la clasificación de Ambler, Siendo A (corresponde a más del 50% de aislamientos en enterobacterias) y D enzimas que incluyen B-lactamasas con un residuo de serina en su sitio activo, a esto se debe su nombre de Serin-betalactamasas. La clasificación B posee uno o dos iones zinc como su cofactor enzimático, denominándose como Metallo-betalactamasas (Oliver, 2004; Moreno, 2013).

3.5. Clasificación de las carbapenemasas

3.5.1. Carbapenemasas de clase A

Estas pertenecen a la clasificación 2f de la clasificación mundial de Bush e incluye 5 grupos principales; SME (Enzima *Serratia marcescens*), IMI (Beta-lactamasa hidrolizante de imipenem), NMC (No Metalo-enzima Carbapenemasa), KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa) y GES/IBC (Guiana de Espectro extendido), (Nicolau y Oliver, 2010).

Los grupos SME, IMI y NMC son principalmente de codificación cromosómica y nunca se han detectado en géneros de bacterias como *Pseudomonas*, estas poseen una gran capacidad hidrolítica contra imipenem pero no tanto contra meropenem y a diferencia de las metalobetalactamasas presentan resistencia a aztreonam, pero no a las cefalosporinas de tercera generación, también presentan inhibición contra el ácido clavulánico. El grupo SME se ha identificado solo en *Serratia marcescens*, y las IMI y NMC-A solo en *Enterobacter*. Teniendo acción de hidrolisis sobre carbapenemes, oximino- β -lactámicos y cefamicinas (Nicolau y Oliver, 2010; Moreno, 2013).

3.5.1.1 KPC

Es la enzima más común en este grupo, siendo de los más importantes a nivel de estudio y riesgos asociados en el ámbito de salud, descrito en *Klebsiella pneumoniae* por primera vez de ahí sus iniciales, “En 1996 se realizó el primer aislamiento productor de KPC en Carolina del Norte (Estados Unidos) y en Colombia en el año 2005, se encontró la variante KPC-2, lo que convirtió a este caso en uno de los primeros aislamientos reportados en Latinoamérica.” (Moya, 2015.). A lo largo de los años se ha descrito desde KPC-1 hasta KPC-10 principalmente en enterobacterias alrededor del mundo, las carbapenemasas tipo KPC son plasmídicas en todos los casos estudiados, teniendo gran capacidad de hidrolisis en anillos betalactámicos y aun 10 veces menor capacidad catalítica sobre carbapenemes y monobactámicos en comparación con los otros betalactámicos, a lo largo del tiempo los productores de KPC se han extendido a nivel mundial, con la aparición de brotes en diferentes países europeos y en América del Sur. (Leiva et al., 2017, Moya 2015; Arnold 2011; Tzouvelekis, 2012).

Las carbapenemasas tipo GES/IBC que fueron descritas y descubiertas casi en paralelo, GES descubierta a partir de *Klebsiella pneumoniae* e IBC-1 a partir de *Enterobacter cloacae*, Aunque su hallazgo no es tan frecuente en comparación con las otras

carbapenemasas, a pesar de la existencia de 12 variantes de GES, solo 4 de ellas tienen actividad hidrolítica contra carbapenemes (GES, 2, 4, 5, 6) (Nicolau y Oliver 2010).

3.5.2. Carbapenemasas de clase B

También conocidas como MBL (Metallo-betalactamasas) y consideradas de las importantes de la clasificación debido a su acción hidrolítica, cantidad de variantes y diseminación mundial (Limbagó et al. 2011), difieren de las demás clases también por la presencia de iones Zn en su sitio activo, los genes que codifican para este tipo de enzimas se encuentran tanto en cromosomas como en plásmidos. Siendo las clases VIM (Codificado-integrón Verona Metallo-β-lactamasas), NDM e IMP las que destacan en este grupo, VIM e IMP son las más extendidas y detectadas (Nicolau y Oliver, 2010).

Existen al menos 9 tipos de MBL adquiridas, aunque las más comunes se encuentran en la familia VIM (con 25 tipos descritos), IMP, GIM (Imipenemasa Alemana), SIM (Seoul imipenemasa) y NDM, teniendo acción sobre los antibióticos beta-lactámicos, excepto Aztreonam y se debe a que la afinidad de estas enzimas sobre los monobactámicos es muy baja, guardan relación con KPC debido a que MBL pueden producir otro tipo de beta-lactamasas, y es por esto que a pesar de que no tienen la capacidad de hidrolizar el aztreonam a menudo se pueden identificar enzimas BLEE que si son capaces de hidrolizarlo (Leiva et al., 2017; Oliver y Nicolau, 2010).

3.5.2.1 VIM e IMP

Las enzimas IMP tienen este nombre debido a que las bacterias que las poseen tienen resistencia al imipenem, estas al igual que las VIM fueron aisladas por primera vez en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, pero actualmente tienen una mayor prevalencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Los genes que codifican para estas enzimas son *bla* IMP y *bla* VIM se transfieren horizontalmente ya que están insertados en integrinas, y algunos de estos integrones están ubicados en plásmidos conjugativos. Su propagación ha sido global y, la resistencia a los carbapenémicos relacionada con la producción de beta-lactamasas IMP y VIM se ha convertido en una preocupación (Calvo, 2011; Oliver y Nicolau, 2010; Tzouvelekis 2012; Lee, 2003).

3.5.2.2. NDM

Presenta muchos subtipos, siendo NDM-1 el más frecuente y descrita por primera vez en cepa de

K. pneumoniae, reportadas por primera vez en el año 2008 diseminándose de manera mundial, en América Latina los primeros casos reportados de bacterias portadoras de NDM fue en Guatemala en el año 2011 en pacientes pediátricos (Morales et al. 2011), “Un estudio completo de 2012 a 2014 de 38,266 aislados de enterobacterias recolectados de 40 países que abarcan todos los continentes habitados encontró que la incidencia global de la presencia de MBL es baja (0.5%, 163 / 38,266), pero la diseminación es alta (85%, 34/40 países). *bla* NDM- 1 fue el gen más en Enterobacteriaceae” (Kaźmierczak, 2015), esto quiere decir que las MBL tienen una alta diseminación a partir del gen *bla* NDM-1.

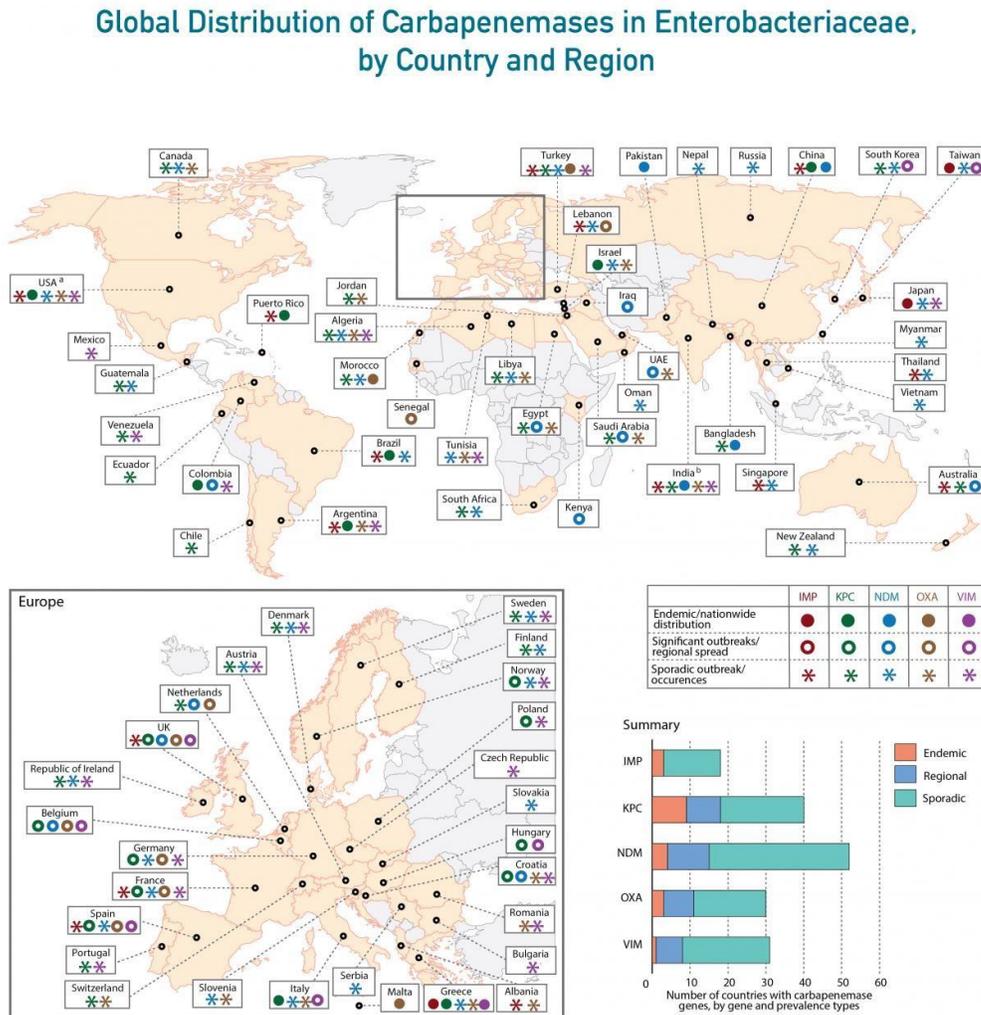
Se ha observado una resistencia adquirida ya no solo en cepas de *K. pneumoniae* sino también en cepas de otras enterobacterias como *E.coli* y *Enterobacter cloacae*. Actualmente se presenta cierta preocupación frente a esta resistencia bacteriana en especies como *K. pneumoniae* siendo una de las bacterias que frecuentemente se relacionan y causan infección a casos de infecciones nosocomiales, y *E. coli*, la cual posee una forma de transmisión mucho más versátil, debido a la propagación por contacto directo entre humanos portadores de cepas de *E. coli* multirresistentes productoras de NDM-1 (Potter, 2016; Nordmann 2011).

3.5.3. Carbapenemasas de clase C

Denominadas Oxaciclina, y difieren de las carbapenemasas de clase A por su capacidad hidrolítica frente a Oxaciclina y cloxaciclina además de la penicilina, la primera OXA (Oxacilinasas) que se logró aislar que notaron que presentaba actividad carbapenemasa, inicialmente fue denominada ARI-1 y, posteriormente, renombrada como OXA-23, descrita en el año 1993 a partir de una cepa de *A. baumannii*. Desde esa época, la diversificación se ha vuelto considerablemente amplia, y las nuevas variantes se han podido clasificar en nueve subfamilias, se dividen según la homología de su secuencia, variantes como OXA-23, OXA-40, OXA-51, OXA-58 Y OXA-48 han sido identificadas en bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, al comparar su actividad carbapenemasa con otras se considera con una baja afinidad, pero se incrementa si existe la presencia de otros mecanismos de resistencia (bombas de eflujo o disminución de permeabilidad, modificación del sitio blanco y cambios en las porinas) (Oliver y Nicolau, 2010; Potter et al., 2016; Calvo et al. 2011).

“Las betalactamasas de clase D están aumentando en frecuencia global más que las carbapenemasas de Clase A y B” (Bakthavatchalam 2016). A nivel mundial las cepas portadoras de OXA-48 han presentado resistencias frente a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aisladas por primera vez a partir de una cepa de *K. pneumoniae* en Turquía 2003, su distribución en todo el mundo incluye a países de Europa, en la parte sur en el este del Mar Mediterráneo y África, y se ha evidenciado que los principales portadores de OXA-48 son principalmente en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. (Nordmann, 2011).

Figura 1. Distribución global de carbapenemasas en enterobacterias por países y regiones.



Adapted from references: [8, 20, 22, 28, 30, 36, 46, 48, 50, 53, 61, 90-92].
 Abbreviations: KPC, Klebsiella pneumoniae carbapenemase; Metallo- β -Lactamases (MBL) - VIM, Verona Integron-encoded MBL; IMP, active on imipenem MBL; NDM, New Delhi MBL; OXA, Oxacillinase-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamases
^a KPC are endemic in some U.S. states.
^b OXA mainly refers to OXA-48, except in India, where it refers to OXA-181.

Logan y Weinstein. (2017). Distribución global de las carbapenemasas en enterobacterias por país y región [Figura 1]. Recuperado de https://academic.oup.com/jid/article/215/suppl_1/S28/3092084

3.6. Carbapenemasas a nivel mundial

En el año 1980 se reportó el primer caso de carbapenemasas a partir de *Aeromonas hydrophila* en Japón, fue la primera enzima capaz de generar resistencia a imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem, luego en 1982 se reporta la carbapenemasa tipo Seoul imipenemasa (SME-1) a partir de *Serratia marcescens* en Londres, en el año 1984 en California se aisló *Enterobacter cloacae* con (IMI-1), en 1990 a partir de *Enterobacter cloacae* se aisló una NMC-A, en 1996 una noticia mundial se dio a conocer cuando en un hospital de Carolina del Norte se aisló la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, y su diseminación se hizo posible cuando ocurrió un brote en el año 2001 en hospitales de New York y New Jersey, al ser hospitales muy concurridos las cepas virulentas se diseminaron alrededor de 27 estados del país, y durante este tiempo también se reportaron casos alarmantes en países latinoamericanos como; Argentina, Colombia, Uruguay, Brasil, Puerto Rico, Bolivia, etc. (García, 2012).

Territorios Como Hong Kong, Sur este asiático y Singapur comenzaron a surgir reportes de bacterias productoras de carbapenemasas en el año 2000, en Europa se aisló la primera variante de IMP-2 a partir de *Acinetobacter baumannii*, y los reportes de IMP en países como Estados Unidos, Canadá y Brasil aumentaron. La aparición de una de las enzimas que siguen siendo un problema a nivel mundial y de las que más se aíslan se reportó por primera vez en el año 1999 en Italia, la (VIM-1) la segunda familia de metalobetalactamasas, a partir de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* La tercera familia de metalobetalactamasas aislada fue Sao Paulo metalo-beta- lactamasa (SPM-1) En Brasil, a partir de *Pseudomonas aeruginosa*. En 2008 se reportó una nueva metalobetalactamasa en Suecia e Inglaterra de pacientes provenientes de la India y Pakistán, nombrada Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM-1) (Nordmann, 2011; García, 2012).

A partir de un estudio se estaba buscando la presencia de esta enzima, realizado en 29 países europeos durante el 2008-2010 y se reportaron 77 casos de los cuales un 54% pertenecía a *Klebsiella Pneumoniae*, predominando en el estudio, posteriormente se reportaron los aislamientos de NDM-1 en Japón, Australia, Canadá y Estados Unidos. En 2010 se aislaron las enzimas NDM- 1 Y NDM-3 en pacientes del área de pediatría en un hospital de Australia, a partir de cepas de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, durante esos años se reportaron casos en Nueva Zelanda, en donde 4 pacientes eran portadores

de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de NDM-1 (Nordmann, 2011; Logan y Weinstein, 2017; García, 2012).

En el año 2011 se reportó la primera NDM-1 en Latinoamérica en el país de Guatemala por el Laboratorio Nacional De Salud, a partir de *Klebsiella pneumoniae* por lo cual se generó una alerta por la Organización panamericana de la salud (OPS) para realizar una investigación y búsqueda del mecanismo de resistencia, y por el Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala (LNS) se inició la búsqueda de este mecanismo de resistencia en todas las cepas de enterobacterias que eran resistentes a carbapenémicos (Morales et. al, 2011).

Figura 2. Clasificación de las beta-lactamasas Bush, Jacoby 2009

| Grupo Bush-Jacoby (2009) | Clase molecular (subclase) | Substratos preferidos | Inhibidos por: | | Principales Características | Enzimas representativas |
|--------------------------|----------------------------|---|-----------------|------|--|--|
| | | | AC ¹ | EDTA | | |
| 1 | C | Cefalosporinas | No | No | Mejor hidrólisis de cefalosporinas que de benzilpenicilina | AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1. |
| 1e | C | Cefalosporinas | No | No | Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos | GC1, CMY-37 |
| 2a | A | Penicilinas | Sí | No | Mejor hidrólisis de benzilpenicilina que de cefalosporinas | PC1 |
| 2b | A | Penicilinas, cefalosporinas | Sí | No | Hidrólisis similar de benzilpenicilinas y de cefalosporinas | TEM-1, TEM-2, SHV-1 |
| 2be | A | Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos | Sí | No | Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos (cefotaxima, cefatazidima, ceftriaxona, cefepime) | TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1 |
| 2br | A | Penicilinas | No | No | Resistencia a ácido clavulánico, sulfabactam y tazobactam | TEM-30, SHV-10 |
| 2ber | A | Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos | No | No | Hidrólisis incrementada hacia oximino-beta-lactámicos combinados con resistencia a AC, sulfabactam y tazobactam | TEM-50 |
| 2c | A | Carbenicilinas | Sí | No | Hidrólisis incrementada de la carbenicilina | PSE-1, CARB-3 |
| 2ce | A | Carbenicilinas, cefepime | Sí | No | Hidrólisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y cefiprome | RTG-4 |
| 2d | D | Cloxacilina | Variable | No | Hidrólisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina | OXA-1, OXA-10 |
| 2de | D | Cefalosporinas de espectro extendido | Variable | No | Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y oximino-beta-lactámicos | OXA-11, OXA-15 |
| 2df | D | Carbapenems | Variable | No | Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y carbapenems | OXA-23, OXA-48 |
| 2e | A | Cefalosporinas de espectro extendido | Sí | No | Hidrólisis de cefalosporinas. Inhibido por ácido clavulánico pero no por aztreonam | CepA |
| 2f | A | Carbapenems | Variable | No | Hidrólisis incrementada de carbapenems, oximino-beta-lactámicos, cefamicinas | KPC-2, IMI-1, SME-1 |
| 3a | B (B1) | Carbapenems | No | Sí | Hidrólisis de espectro extendido incluyendo carbapenems pero no monobactams | IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1 |
| | B (B3) | | | | | L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1 |
| 3b | B (B2) | Carbapenems | No | Sí | Hidrólisis preferente de carbapenems | CphA, Sfh-1 |

Ruiz, et al. (2011). Clasificación de las betalactamasas. [Tabla de 2]. Recuperado de <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/rt/printFriendly/430/2622>

CAPITULO III
CARBAPENEMASAS EN GUATEMALA Y SU DISTRIBUCION MUNDIAL.

CARBAPENEMASAS EN GUATEMALA

Según estudios realizados y publicados en el libro “costo de la infección nosocomial en nueve países de América latina” se describieron las infecciones nosocomiales más comunes, entre las cuales fueron mencionadas a las neumonías nosocomiales en salas de cuidados intensivos y bacteriemias, ya que al ser frecuentemente reportadas reflejan un impacto en cuando al costo del tratamiento de los casos (Mejía, 2000).

En el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, Guatemala, alrededor de un 50% de cepas aisladas de *S.aureus* son resistentes a meticilina, por lo cual se inicia el tratamiento con vancomicina. La resistencia en aislamientos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, corresponde a más del 40% y la resistencia de los aislamientos de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* a quinolonas, carbapenemes, ceftazidima y cefepima corresponde a más de un 30% en aislamientos, este tipo de resistencia muestra una complicación para la administración de antibióticos y tratamiento de infecciones de forma adecuada que va en aumento ya que las opciones se limitan. (Mejía, 2012).

En 2011 el Laboratorio Nacional De Salud de Guatemala reporto 2 cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, detectadas a partir del algoritmo establecido por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas del Dr. Carlos Malbrán en Argentina, y se obtuvo una de tipo MBL y otra KPC, la primera fue referida de un paciente del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación y la segunda del Hospital Nacional de Cuilapa, referidas ya que como protocolo establecido por la OPS/OMS todas las cepas sospechosas de carbapenemasas tiene que ser enviadas al Laboratorio nacional que este establecido de referencia para su confirmación siendo para Guatemala, el Laboratorio Nacional de Salud (Morales et. al, 2011).

EPIDEMIOLOGÍA DE ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMES.

Según los reportes de departamentos de salud como Programa de Vigilancia Antimicrobiana (SENTRY), notificación de la Red Nacional de Seguridad en la Salud (NHSN) sobre patógenos resistentes a los antimicrobianos asociados con infecciones de las atenciones médicas, el estudio Merck que realiza un seguimiento de las tendencias de resistencia a los antimicrobianos (SMART) y el programa de resistencia a los antimicrobianos en infecciones asociadas a la salud del centro Europeo para la Prevención y el control de enfermedades permiten un seguimiento global de propagación de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) (Gales et al., 2008; Porta, 2016; Logan., 2012).

En Estados Unidos varían los tipos de carbapenemasas predominantes, KPC se evalúa como la principal carbapenemasa, desde su identificación en Carolina del Norte en 1996, la KPC se ha reportado a partir de microorganismos en 36 estados, Washington, DC y Puerto Rico, se han vuelto endémicas en el noreste de Estados Unidos, esta se ha aislado principalmente en entornos sanitarios y la estancia hospitalaria puede ser un reservorio potencial para la propagación de organismos en el ambiente hospitalario (Leiva et al., 2017; Zarkotou et al., 2011).

Según los reportes de resistencia a carbapenémicos que fueron comunicados por la NHSN en 2006 Y 2007 en infecciones relaciones con dispositivos fueron de un 4% en *E. coli* y 10.8% en *K. pneumoniae*, En otro comunicado por parte de SENTRY de Europa y las Américas en los años 2007-2008 se revelo que las KPC se encontraban extendidas en la mayoría de regiones, enzimas como OXA e IMP fueron relevantes en Europa y América Latina mientras que otras como la MBL fueron más predominantes en Europa con enzimas de tipo VIM que generalmente predominan en Grecia, Italia, Turquía y España, la NDM-1 originalmente reportada e identificada en la India (En los reportes de SENTRY es la principal carbapenemasa notificada en el 38,5% de los aislamientos de enterobacterias en los años 2006-2007) la infección por NDM no es infrecuente ya que su aislamiento puede ser de la comunidad y se descubrió que NDM-1 se encontraba en muestras de agua potable y aguas residuales lo que en comunidades de este estilo podría ser un factor potencial para que ocurra una diseminación rápida en la comunidad. (Ortega, 2014; Logan y Weinstein, 2017).

Los factores de riesgo que se han asociado a colonización e infección por CRE son la enfermedad crítica, exposición a la atención médica, trasplante de órganos o célula madre, ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y exposición previa a antibióticos (Lavagnoli et al., 2017; Mera, 2019).

DISTRIBUCIÓN Y PREVALENCIA GLOBAL DE LOS GENES DE CARBAPENEMASAS TRANSMISIBLES MÁS FRECUENTES EN ENTEROBACTERIAS.

A pesar de que la identificación de genes de carbapenemasas de base cromosómica fue en bacilos Gram positivo, a finales de 1980, las metaloenzimas, que se denominan MBL fueron reconocidas en bacterias Gram negativo no fermentadoras, y seguidamente se reportaron y describieron otro conjunto de enzimas hidrolizantes de carbapenémicos en las enterobacterias, este panorama dió un cambio radical cuando se reconoció la transferencia de plásmidos por parte de las bacterias que contenían las enzimas que ocasionaban resistencia, hasta la fecha *Klebsiella pneumoniae* es la especie más común que posee genes de productores de carbapenemasas (Logan y Weinstein, 2017).

MBL

Actualmente se han identificado al menos 52 variantes de genes productores de IMP, en variadas especies alrededor de todo el mundo, las enterobacterias que contienen MBL tipo IMP son endémicas solo en Japón y Taiwán, en este país se realizó un estudio en un hospital con 900 camas en el sur de Taiwán en el año 2002 y se evaluaron 9082 aislados clínicos de enterobacterias para genes MBL y se reportó y aisló que de 29 de 1261 aislados de *Enterobacter cloacae* (2.9%) son portadores del gen *bla* IMP-8, la variante *bla* IMP-2, , los reportes de brotes en otros países sobre expresión de MBL de IMP han sido esporádicos o informes únicos. (Logan y Weinstein, 2017; Porta, 2016).

La VIM-2 es la MBL de tipo VIM más frecuente y común en todo el mundo, se ha evidenciado que poseen alrededor de 46 variantes de VIM *bla*. El epicentro de enterobacterias de tipo VIM es Grecia, en donde han reportado que las especies portadoras y predominantes son *K. pneumoniae* y *E. coli* que contienen *bla* VIM-1. según un estudio realizado en unidad de cuidados intensivos en 3 hospitales universitarios en Atenas, Grecia, en 2002 se aislaron 17 cepas de *K. pneumoniae* portador del gen *bla* VIM. En un periodo de 3 meses, alrededor de los 12 aislados fueron clínicamente relevantes, desde entonces su estudio en Grecia ha sido controlado, recuperando otros tipos de VIM en bacilos Gram negativo. (Logan y Weinstein, 2017; Porta, 2016; Alcalá s.f.)

La diseminación global de MBL NDM a partir de transferencia de genes ha ocurrido de manera rápida, con regiones endémicas como el subcontinente indio, las MBL de tipo NDM

han sido más predominantes que otras carbapenemasas, alrededor del mundo la mayoría de las regiones con excepción del Medio Oriente y países balcánicos, las MBL de tipo NDM han sido descritas como brotes esporádicos. Las tasas de colonización con bacterias portadoras de *bla* NDM en países de varios hospitales Indios y Paquistaníes, en donde se reporta que la prevalencia de bacterias productoras de *bla* NDM en las UCI se reportan con una frecuencia del 2% y el 13.%, y según SENTRY sugieren que la *bla* NDM puede haber estado circulando en bacterias de India en el año 2006, Según otro estudio realizado en el año 2009 por Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends, se aislaron 235 portadores de carbapenemasas, siendo el gen más común en un 50% *bla*NDM-1 , un factor a tomar en cuenta. (Puente et al., 2013; Logan y Weinstein, 2017; Potter et al., 2016).

OXA

La diseminación mundial de este tipo de carbapenemasas se atribuye principalmente a variantes de OXA como OXA-48 y en menor medida la OXA-181, solo en algunas regiones, alrededor del mundo, varios países han informado de brotes de enterobacterias productoras de OXA, a pesar de no ser la más prevalente se cree que su capacidad puede estar subestimada (Logan y Weinstein, 2017).

KPC

Las enterobacterias productoras de KPC pertenecen a la pandemia de los organismos multirresistentes que más éxito ha tenido a lo largo de los bacilos Gram negativo.

KPC EN AMERICA LATINA

La aparición de las bacterias productoras de KPC, fue en Colombia a finales del 2000, posterior al descubrimiento de *K. pneumoniae* portadora del gen *bla* KPC-2 en el año 2005 por pacientes sin ningún antecedente ni factor predisponente, luego se reporta un brote de infección por *K. pneumoniae bla* KPC-3 proveniente de un paciente con reciente viaje a Israel. En el año 2006 se reportó la primera *Pseudomona aeruginosa* productora de KPC, desde entonces se han reportado casos en distintos países como: Argentina, Chile y México, informaron sobre la aparición de enterobacterias productoras de KPC. En Brasil se notó una prevalencia de bacterias productoras de KPC, diseminadas alrededor de todo el país, con cepas que albergan el gen *bla* KPC-2 “La propagación en Brasil se ha asociado

principalmente con CC258 *K. pneumoniae*, incluidos ST258, ST11 y ST437” (Logan y Weinstein 2017). En un estudio de control que realizado por SENTRY desde hospitales latinos en el año 2010, 56 de las cepas eran portadoras del gen *bla* KPC-2 44 (78,6%) eran de Brasil y de 19 cepas brasileñas de *K. pneumoniae* 17 (89.5%) se agruparon en CC258 (Leiva et al., 2017; Puente et al., 2013; Paciel et al., 2011; Logan y Weinstein, 2017)

KPC EN ESTADOS UNIDOS

En los años 2007-2009 a partir de un estudio realizado por SENTRY en 42 centros médicos para identificar carbapenemasas *K. pneumoniae* y se reportó una prevalencia de bacterias portadoras para *bla* KPC, en el año 2010 el mismo departamento de vigilancia SENTRY informó que 28 de 195 aislados en Enterobacterias obtenidos de 26 centros médicos, portaban genes *bla* KPC-2 o *bla* KPC-3 9 de los 28 se encontraron en Texas, posteriormente un estudio de vigilancia activa basado en la población y el laboratorio de 7 áreas metropolitanas de estados unidos en los años 2012-2013 reporto una incidencia anual de enterobacterias resistentes a carbapenémicos de 2.93 casos por cada 100,000 habitantes, de 118 aislamientos que se realizaron de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, 90 (47.3%) se identificaron como productores de carbapenemasas y se evidencio que eran portadores de los genes *bla* KPC En abril de 2016 se reportó que se habían aislado bacterias productoras de KPC en 48 estados (Logan y Weinstein, 2017; Kohler et al., 2018; Kicheler et al., 2009; Zarkotou et al., 2011).

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADO POR REGIONES.

EUROPA

En un estudio realizado en 2013-2015 que evaluó, los factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, en un hospital universitario de España, se aislaron 16 casos a causa de infecciones documentadas, la mortalidad global en los casos fue del 25%, el área de aislamiento más frecuente fue sangre que corresponde a un 37.5% de los aislamientos, la segunda fue orina correspondiente a un 25%, de todos los casos con excepción de uno que presento OXA-48, los factores de riesgo asociados a desarrollar la infección fueron; exposición previa a antibióticos presentando una significancia estadística, ($p= 0.003$) y con respecto a la mortalidad global, se asoció un mayor riesgo la presencia de enfermedad autoinmune ($p= 0.04$) el empleo de ventilación mecánica invasiva ($p= 0.02$) y neumonía ($p= 0.01$) (Rojo et al. 2018).

También en un estudio realizado en Francia sobre los factores de riesgo para infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos se realizaron 160 aislamientos, durante el periodo de mayo de 2014 hasta abril de 2016 en 13 hospitales universitarios y 1 hospital en la región del norte, dos en el sur dos en el este, uno en el oeste, uno en el centro y seis en el área de París, realizados en Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, la muestra más común fue orina y correspondía seguida de muestra de sangre, un 66% correspondía a portadores de OXA-48 y las especies dominantes fueron *E. cloacae* 73 (45.6%), *K. pneumoniae* 47 (29.4) y *E. coli* 19 (11.9%). De las ECP, se identificaron factores asociados con CRE como; el sexo masculino ($p= 0.03$), ventilación mecánica ($p= 0.04$), drenaje de orina en la hospitalización actual ($p= 0.003$) y previa exposición reciente a antibióticos (<0.0001) y hospitalización/ubicación en los 12 meses anteriores ($p= 0.009$) (Chanoine et al. 2018).

Al igual en Francia se realizó otro estudio de cohorte prospectivo, observacional evaluando los factores de riesgo para la adquisición de resistencia a carbapenémicos durante el tratamiento con carbapenémicos en la unidad de cuidados intensivos, en la unidad de cuidados intensivos del centro académico Hospital universitario Toulouse Rangueil, y se realizaron múltiples análisis univariados y multivariados de los 364 pacientes ingresados en la unidad durante mayo y noviembre del 2014. El total de pacientes incluidos fueron 78 y 16 que desarrollaron resistencias, obteniendo aislamientos de diferentes tipos de muestras, en este estudio los factores de riesgo que tuvieron relevancia en el análisis multivariado fueron la estancia hospitalaria de más de 29 días ($p= 0.01$) y la colonización por *Pseudomona aeruginosa* en muestras tomadas antes del inicio del tratamiento ($p= 0.002$). En el análisis univariado los factores que se asociaron fueron: Ventilación mecánica ($p= 0.004$), duración de la estancia en UCI ($p= 0.001$), y la duración de terapia con carbapenémicos ($p= 0.04$) (Labaste et al. 2019).

Así mismo al sureste de Europa en Grecia sobre los predictores de mortalidad en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC e impacto del tratamiento antimicrobiano apropiado realizado en mayo de 2008 y mayo de 2010, fue en un estudio de casos y controles, realizado en 53 pacientes, presentando factores de riesgo de mortalidad como la edad ($p= <0.001$), puntuación APACHE II al ingreso y el inicio de la infección ($p= <0.001$), sepsis grave ($p= 0.001$) y mientras que el tratamiento antimicrobiano apropiado ($p= 0.003$), combinaciones de antimicrobianos ($p= 0.001$), bacteriemia relacionada con el catéter ($p= 0.04$), cirugía previa ($p= 0.014$) y otras intervenciones terapéuticas ($p= 0.015$) se asociaron significativamente con la supervivencia y los que señalaron los predictores independientes de mortalidad fueron la edad, puntuación APACHE II al inicio y el tratamiento de antimicrobiano inadecuado, de los ya mencionados el tratamiento apropiado es el único predictor independiente (Zarkotou et al. 2011).

Por otro lado, en Europa central, en Viena se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles incluyendo 75 pacientes portadores de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, en un hospital académico, evaluando los factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se realizó un análisis multivariado el cual reveló cuatro factores de riesgo los cuales son factores predictores independientes de portador de ECP, los factores evidenciados fueron: Ingreso hospitalario mayor a 20 días ($p = <0.001$), exposición a un centro de salud en un país que posee alta prevalencia o desconocida a enterobacterias que son resistentes a carbapenémicos 3 meses antes del ingreso ($p < 0.001$), el uso de antibióticos por más de 10 días ($p = 0.05$) e ingreso hospitalario durante el año anterior ($p < 0.001$). En el análisis univariado se evaluaron los factores que influyen a la adquisición de enterobacterias productoras de carbapenemasas y se evidenció: Pabellón de estancia hospitalaria ($p < 0.001$), estancia hospitalaria mayor a 20 días ($p = 0.001$), Origen de la admisión ($p < 0.001$), Ingresos hospitalarios en el año anterior ($p < 0.001$), Intervenciones quirúrgicas ($p < 0.001$), Ventilación mecánica ($p < 0.001$), Catéter vascular central ($p < 0.001$), Exposición a carbapenémicos ($p < 0.001$), Terapia antimicrobiana mayor a 10 días ($p < 0.001$) y contacto con el sistema de salud de países en alto riesgo ($p < 0.001$) (Lusignani et al. 2020).

AMÉRICA

En un estudio realizado en Brasil a través de un estudio de casos y controles realizado en un hospital público y otro sin fines de lucro en Vitória, ES, Brasil, incluyendo pacientes con presencia de CRE por el laboratorio de Microbiología Médica del Complejo Central de Laboratorios durante el 1 de enero del 2013 y 31 de julio de 2014, incluyendo 13 casos y 52 controles, para comprobar los factores asociados con la adquisición de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Los factores de riesgo asociados en el análisis univariado se demostró que la duración de la hospitalización antes del momento de recolección de la muestra ($p= 0.002$) y los procedimientos quirúrgicos ($p= 0.006$) tuvieron significancia estadística, así pues, en el análisis multivariable los resultados fueron similares, la duración de hospitalización antes de la recolección de muestra ($p= 0.009$) y procedimiento quirúrgico ($p= 0.05$) (Lavagnoli et al. 2017).

Por otro lado, en Norte América, en un estudio realizado en Canadá, durante los años 2007-2015, evaluaron la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas y se procedió a revisión de registros médicos y los antecedentes de viaje de los pacientes, se identificaron 291 pacientes con ECP, las muestras rectales o de colostomía fueron las más frecuentes correspondiendo a 138 (54%) seguido de orina 89 (35%) siendo predominante el hallazgo de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Y los factores de riesgo que se identificaron fueron: Días desde la admisión hasta el diagnóstico ($p= 0.03$), adquisición de la cepa de manera indeterminada ($p= 0.024$), estancia prolongada en centro de cuidados ($p= 0.018$), Asistencia sanitaria en el extranjero o viajes de alto riesgo ($p= 0.0012$), cirugía previa ($p= 0.0012$), catéter venoso central ($p= 0.03$) y exposición a antibióticos ($p= 0.03$) (Kohler et al. 2018).

Por otra parte, en un estudio de cohorte, retrospectivo el cual se basó en los registros electrónicos de un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina sobre

los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistín, se analizaron 18 pacientes durante el 1 de enero de 2016 a 1 de enero de 2017, la injuria renal aguda al momento del diagnóstico ($p= 0.001$) y la presencia de shock séptico ($p= 0.01$) predicen la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos (Sanctis et al. 2018).

Con relación al área en un estudio en realizado en el Hospital Nacional de Itauguá, en Paraguay, catalogado como observacional descriptivo, prospecto y de corte transversal, sobre Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá se procedió a tomar muestra de internados en el servicio de Clínica médica de hisopado rectal a 63 pacientes internados en la unidad médica entre octubre y noviembre del 2014. De los cuales a un 13% de estos pacientes se les aisló KPC, se evaluaron distintos factores predictores de infección por la enfermedad, pero el único factor de riesgo significativo fue la cohabitación con KPC ($p= 0.05$) (Ugarte y Álvarez 2015).

Por otra parte volviendo a Norte América en un artículo de revisión con el título de “*E.coli* BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras” describe que en el País de México, el Instituto Nacional de Cancerología, reporto en 2012 a 115 pacientes inmunosuprimidos por leucemia, en donde se les procedió a realizar cultivo de sangre y el 34% de los hemocultivos se relacionaron con *E. coli* BLEE, de esa población 56 de los pacientes con aislamiento de *E.coli* BLEE fueron caracterizados por análisis molecular, y se demostró la expresión de CTX-M-15 en el 84% de las muestras, y según datos reportados del estudio completo se demostró que la hospitalización previa aunada al uso de cefalosporinas en el mes previo en que se aisló la *E.coli* BLEE fueron factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por este microorganismo (Zapata et al. 2015).

Igualmente en un estudio realizado en Philadelphia, Estados Unidos sobre factores de riesgo e impacto clínico de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*, realizado en el Hospital de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia) se realizó un estudio de casos (56) y controles (863) a todos los pacientes que tenían un cultivo clínico hospitalario positivo para *K. pneumoniae* durante el periodo de tiempo de 1 de octubre de 2006 hasta el 30 de abril de 2008, identificando 65 pacientes portadores de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y 56 portadores de *K. pneumoniae* productor de KPC, los sitios anatómicos de los cultivos más frecuentes fueron orina (550) y sangre (81), y los factores de riesgo independientes de *K. pneumoniae* productora de KPC fueron; enfermedad grave ($p < 0.001$), uso previo de fluoroquinolonas ($p = 0.003$), uso previo de cefalosporinas de espectro extendido ($p = 0.02$) (Gasink et al. 2014).

Por otra parte en Suramérica se realizó un estudio sobre factores de riesgo en pacientes bacteriémicos por enterobacterias carbapenem-resistentes del Hospital Carlos Andrade Marín durante los años 2016-2018, se realizó un estudio de casos y controles con el propósito de describir los factores de riesgo, a partir de muestras de hemocultivo, en Ecuador, 111 pacientes se consideraron casos y 113 controles, demostrando como factores de riesgo en adultos para desarrollar una bacteriemia por CRE: La edad p ($p=0.000$) el género femenino ($p=0.003$) estancia hospitalaria mayor a 42 días ($p=0.043$), identificación de la bacteria causa mayor a 10 días, ($p=0.047$) antecedentes de quimioterapia y radioterapia ($p=0.000$), cáncer hematológico (0.0001), presencia de catéter urinario ($p=0.042$) antibioticoterapia empírica ($p=0.042$), exposición a vancomicina ($p=0.025$) y exposición a carbapenémicos ($p=0.044$) (Cabezas mera 2019).

Así mismo en Ecuador se realizó un estudio de casos y controles para determinar los factores de riesgo relacionados a la mortalidad por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, realizado en las unidades de terapia intensiva del hospital de

tercer nivel en Guayaquil, durante el periodo de 1 de febrero hasta el 30 de abril de 2016, en este se reportaron 80 pacientes fallecidos de los cuales 34 estaban infectados por ERC, y de los factores de riesgo que se identificaron fueron: la estancia hospitalaria mayor a 26 días ($p= 0.01$), enfermedad cardiovascular ($p= 0.022$)y traqueotomía y cirugía ($p= <0.05$).

RESULTADOS.

Durante el período de estudio comprendido entre 2018-2019 se analizaron 287 pacientes, de los cuales se obtuvo un total de 225 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y 62 de *Escherichia coli* (Tabla 1) que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo el sexo masculino quien predominó en cuanto a los aislamientos positivos (63.1%) en comparación con el sexo femenino (36.9%), la edad media de cultivos positivos fue de 61 años. El tipo muestra biológica más frecuente en la unidad hospitalaria fue orina (34.5%) seguido de secreciones varias (17.4%) y sangre (16.7%) (Tabla 1).

Por otro lado, el Hospital bajo estudio contó con más de 20 servicios, de los cuales se evidenció que la mayor frecuencia de aislamientos microbiológicos por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fue el Servicio de Cirugía de Hombres (15.6%), seguido de la Unidad de Cuidados Intensivos (13.9%) y Nefrología (13.2%) (Tabla 1).

Tablas de resultados 1.

Descripción de aislamientos microbiológicos por tipo de microorganismo, muestra y servicios.

| BACTERIAS | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------|------------|------------|
| KPN | 225 | 78.4 |
| E.COLI | 62 | 21.6 |
| Total | 287 | 100 |
| MUESTRA | | |
| URO | 99 | 34.4 |
| SECVAR | 50 | 17.4 |
| HEMO | 48 | 16.7 |
| CATR | 26 | 9.1 |
| SECOPE | 22 | 7.7 |
| AOT | 18 | 6.3 |
| CULTES | 8 | 2.8 |
| PI | 8 | 2.8 |
| CAT | 4 | 1.4 |
| CLPLEU | 2 | 0.7 |
| SECVAG | 2 | 0.7 |
| Total | 287 | 100 |
| SERVICIO | | |
| CH | 45 | 15.6 |
| UTIA | 40 | 13.9 |
| NEFRO | 38 | 13.2 |
| MH | 34 | 11.8 |
| OBS | 28 | 9.8 |
| EMER | 23 | 8.5 |
| CM | 17 | 5.9 |
| URO | 15 | 5.2 |
| MM | 14 | 4.9 |
| EMQ | 10 | 3.5 |
| UCIA | 9 | 3.1 |
| INFECTO | 6 | 2.1 |
| MEI | 2 | 0.7 |
| CCIRU | 1 | 0.3 |
| CTR | 1 | 0.3 |
| EM | 1 | 0.3 |
| EMERC | 1 | 0.3 |
| MF | 1 | 0.3 |
| REU | 1 | 0.3 |
| Total | 287 | 100 |
| SEXO | | |
| Masculino | 181 | 63.1 |
| Femenino | 106 | 36.9 |
| Total | 287 | 100 |

En la tabla de resultados 1 se observa la descripción general en número y porcentaje de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, así mismo, el tipo de muestra, servicio y sexo más frecuentes reportados en forma descendente, siendo *Klebsiella pneumoniae* más frecuente en cuanto aislamientos (225 aislamientos) y *Escherichia coli* (62 aislamientos), por otro lado, el tipo de cultivo más frecuente fue el urocultivo (99 aislamientos), así mismo, el servicio de Cirugía de hombres fue el más frecuente (45 aislamientos) con predominancia del sexo masculino (181 reportados).

Abreviaturas Tabla 1

AOT: aspirado orotraqueal.

CAT: cultivo de Catéter/sonda.

CATR: cultivo de aspirado traqueal.

CLPLEU: cultivo de líquido pleural.

CULTES: cultivo de esputo.

HEMO: hemocultivo.

PI: cultivo de piel.

SECOPE: cultivo de herida operatoria.

SECVAG: cultivo de secreción vaginal.

SECVAR: cultivo de secreciones varias.

URO: urocultivos.

CCIRU:

CH: cirugía de hombres

CM: cirugía de mujeres

CTR:

EM: encamamiento médico.

EMER: emergencia.

EMERC: emergencia cirugía.

EMQ: encamamiento médico quirúrgico.

INFECTO: infectología.

MEI: medicina interna.

MF:

MH: medicina de hombres.

MM: medicina de mujeres.

NEFRO: nefrología.

OBS: observación.

REU: Reumatología.

UCIA: uci intensivo adultos.

URO: urología.

UTIA: unidad de tratados intensivos adultos.

Tablas de resultados 2.

Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a adquisición de resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae*

| KPN | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------------------|------------------|
| VARIABLES | S(%) | R(%) | OR(IC 95%) | P |
| Sexo femenino | 39 (52) | 36 (48) | 0.852 (0.589 - 1.233) | 0.451 |
| Sexo masculino | 69 (46) | 81 (54) | 1.084 (0.899 - 1.305) | 0.478 |
| Edad >50 | 74 (44.3) | 93 (55.7) | 1.160 (0.991 - 1.358) | 0.068 |
| Estancia hospitalaria (>30 días) | 42 (40) | 63 (60) | 1.833 (1.078 - 3.117) | (1) 0.032 |
| Enfermedad cardiovascular | 56 (44.8) | 69 (55.2) | 1.335 (0.788 - 2.262) | 1.154 |
| Diabetes mellitus | 45 (47.4) | 50 (52.6) | 1.045 (0.615 - 1.774) | (2) 0.026 |
| Cuidados intensivos | 18 (36.7) | 31 (63.3) | 1.802 (0.939 - 3.458) | 3.185 |
| Enfermedad renal | 30 (53.6) | 26 (46.4) | 0.743 (0.405 - 1.362) | 0.358 |
| Antibióticos durante hospitalizaciones | 49 (47.1) | 55 (52.9) | 0.936 (0.554 - 1.582) | 0.061 |
| Betalactámicos combinados | 37 (42.5) | 50 (57.5) | 1.247 (0.892 - 1.744) | 0.218 |
| Cefalosporinas | 27 (50) | 27 (50) | 0.923 (0.580 - 1.469) | 0.757 |
| Carbapenémicos | 9 (4.90) | 13 (59.1) | 1.375 (0.563 - 3.360) | 0.491 |
| Fluoroquinolonas | 11 (68.8) | 5 (31.3) | 0.420 (0.151 - 1.169) | 0.119 |
| Aspirado orotraqueal | 9 (45) | 11 (55) | 1.128 (0.911 - 1.072) | 0.819 |
| Catéter | 11 (50) | 11 (50) | 0.923 (0.417 - 2.042) | 0.999 |
| Líquido pleural | 4 (50) | 4 (50) | 0.923 (0.237 - 3.600) | 0.999 |
| Sangre | 20 (47.6) | 22 (52.4) | 1.015 (0.588 - 1.753) | 0.999 |
| Herida operatoria | 8 (50) | 8 (50) | 0.923 (0.237 - 3.600) | 0.999 |
| Secreciones varias | 21 (50) | 21 (50) | 0.923 (0.237 - 3.600) | 0.999 |
| Urocultivo | 32 (46.4) | 37 (53.6) | 1.067 (0.720 - 1.583) | 0.774 |

(1) Prueba de chi cuadrado, (2) Prueba exacta de Fisher.

La tabla de resultados 2 muestra que de las variables bajo objetivo de estudio asociadas a *Klebsiella pneumoniae* presentan datos sin valor o significancia estadística nula, con excepción de la estancia hospitalaria (>30 días) que presenta un valor de OR (IC 95%) 1.833 (1.078 - 3.117) ($p=0.032$).

Tablas de resultados 3.

Análisis univariado de los factores de riesgo asociados a adquisición de resistencia a carbapenémicos en *Escherichia coli*.

| E.COLI | | | | |
|--|-----------|-----------|------------------------|------------------|
| VARIABLES | S(%) | R(%) | OR(IC 95%) | P |
| Sexo femenino | 15 (48.4) | 16 (54.6) | 1.138 (0.691 - 1.872) | 0.809 |
| Sexo masculino | 17 (54.8) | 14 (45.2) | 0.878 (0.532 - 1.452) | 0.877 |
| Edad >50 | 21 (48.8) | 22 (51.2) | 1.117 (0.803 - 1.556) | 0.588 |
| Estancia hospitalaria (>30 días) | 4 (26.7) | 11 (73.3) | 4.053 (1.122 - 14.636) | (1) 0.038 |
| Enfermedad cardiovascular | 17 (53.1) | 15 (46.9) | 0.882 (0.326 - 2.392) | 0.061 |
| Diabetes mellitus | 9 (40.9) | 13 (59.1) | 1.954 (0.680 - 5.619) | 0.289 |
| Cuidados intensivos | 5 (50) | 5 (50) | 1.080 (0.279 - 4.181) | (2) 0.012 |
| Enfermedad renal | 9 (52.9) | 8 (47.1) | 0.929 (0.304 - 2.841) | (2) 0.017 |
| Antibióticos durante hospitalizaciones | 6 (37.5) | 10 (62.5) | 0.462 (0.144 - 1.484) | 1.720 |
| Betalactámicos combinados | 6 (42.9) | 8 (57.7) | 1.422 (0.559 - 3.619) | 0.558 |
| Cefalosporinas | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 0.800 (0.195 - 3.282) | 0.999 |
| Carbapenémicos | 0 (0) | 4 (100) | 0.867 (0.753 - 0.997) | (1) 0.049 |
| Fluoroquinolonas | 1 (50) | 1 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |
| Aspirado orotraqueal | 1 (50) | 1 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |
| Catéter | 2 (50) | 2 (50) | 1.067 (0.160 - 7.100) | 0.999 |
| Líquido pleural | 1 (50) | 1 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |
| Sangre | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0.533 (0.105 - 2.702) | 0.672 |
| Herida operatoria | 3 (50) | 3 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |
| Secreciones varias | 4 (50) | 4 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |
| Urocultivo | 15 (50) | 15 (50) | 1.067 (0.070 - 16.301) | 0.999 |

La tabla de resultados 3 muestra que de las variables bajo objetivo de estudio asociadas a *Escherichia coli* presentan datos sin valor o significancia estadística nula, con excepción de la estancia hospitalaria (>30 días) que presenta un valor de OR (IC 95%) 4.053 (1.122 - 14.636) ($p= 0.038$)

Discusión de resultados

Los antibióticos, también llamados antimicrobianos, son de vital importancia para el tratamiento de infecciones, no obstante, cuando los microorganismos presentan cambios en respuesta a su uso, aparece la resistencia antibiótica (Jeon, et.al., 2015). La amplia prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE ha llevado al creciente uso de carbapenémicos, lo que ha conllevado un aumento de la resistencia bacteriana a los mismos. Durante el 2017, en la lista de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encontraron las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE por sus siglas en inglés). Según GLASS, las bacterias resistentes más frecuentes son *Escherichia coli* (ECO), *Klebsiella pneumoniae* (KPN), entre otras (Nordmann & Poirel, 2019; Organización Mundial de la Salud, 2018).

Las CRE son un problema alarmante a nivel mundial debido a que prolongan la estancia hospitalaria, aumentan los costos de la misma e incrementan la mortalidad de los pacientes. Por tal razón, evaluar los posibles factores de riesgo asociados a la adquisición de infección por CRE es imperante y prioritario, pues al analizar las variables independientes que pueden ser propicias un riesgo de infección por CRE se puede decidir prontamente la terapia ideal y disminuir las formas de transmisión e infección por parte de estas cepas bacterianas.

En la Tabla 1 se observa que el tipo de cultivo más frecuente del estudio fue el urocultivo. Cabe mencionar que la mayoría de los microorganismos que causan las infecciones del tracto urinario (ITU) son parte de la microbiota del mismo, siendo las bacterias más frecuentes *Escherichia coli*, *Proteus* y *Klebsiella pneumoniae*. Aunado a lo anterior, el 40 % de infecciones nosocomiales son ITU ocasionadas por la escasa e incorrecta profilaxis en el manejo de sondas, utilización continua y variada de instrumentación quirúrgica y/o por la utilización empírica de antibióticos de amplio espectro (Ramón J. et al 1997). Sin embargo, para los 287 pacientes ni el tipo de muestra ni las variables demográficas (sexo y edad) fueron un factor de riesgo asociado a la infección por CRE.

Por otro lado en la tabla 1 y 2 se muestra que tanto para *K.pneumoniae* como para *E.coli* la hospitalización prolongada si fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para

infección por CRE, presentando aproximadamente dos veces más riesgo (OR = 1.802) para la infección por *K.pneumoniae* resistente a carbapenémicos y cuatro veces más riesgo (OR = 4.053) para la infección por *E.coli* resistente a carbapenémicos.

Lo anterior concuerda con lo reportado en estudios previos, en los cuales el tiempo de hospitalización mayor de tres semanas (Chuah et al. 2021) o a treinta días (Mills et al.2015), tal y como en el presente estudio, se evidenciaron como factores de riesgo para la infección por CRE (Lavagnoli et al. 2017; Kohler et al. 2018) pues en numerosas ocasiones la estancia hospitalaria prolongada se asocia con la aparición de infecciones nosocomiales ya sea por la presencia de esas cepas en el ambiente hospitalario o por la transmisión de la misma por parte del personal de cuidados del paciente (Verea et al. 2019).

Ahora bien, en la Tabla 3, se observa que los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos tienen una significancia estadística considerable, sin embargo el índice de confianza varía de la unidad, es por esto que se recomienda analizar la variable individual en futuros estudios aumentando el tamaño de muestra para poder considerar si es un factor de riesgo, sin embargo se muestra una similitud con otros estudios ya que en el servicio mencionado es común llevar a cabo procedimientos invasivos, como el uso de catéteres y ventilación mecánica, que incrementan de manera significativa la infección y colonización por CRE (Lits, Pérez et al. 2019; Yanet de los Ángeles Camejo et al. 2020; Palacios-Baena 2021) aunado a que en el servicio, por tener pacientes críticos, es frecuente el uso de antimicrobianos por tiempos prolongados, lo que provoca una presión selectiva en las bacterias sensibles y, en consiguiente favorece la presencia de CRE (Elshamy y Aboshanab, 2020).

En la tabla 2 la Diabetes Mellitus tiene una significancia estadística considerable, sin embargo el índice de confianza varía de la unidad, por lo que se recomienda analizar la variable individual en futuros estudios aumentando el tamaño de muestra, este es un hallazgo significativo ya que en diversos estudios multicéntricos y experimentales han demostrado la fuerte asociación entre la hiperglucemia y los estados de inmunosupresión (Limberth Machado et al. 2017), evidenciando que la DM 2 tiene una actividad supresora frente al sistema del complemento, por ejemplo, la deficiencia del componente C4 en la DM

se encuentra asociada a disfunción polimorfonuclear y respuesta reducida a expensas de los mediadores proinflamatorios (citocinas), así mismo, en la DM2 la capacidad de activación del complemento a través de la vía clásica se encuentra disminuida a la vez que provoca alteración en la fagocitosis y destrucción intracelular de microorganismos patógenos, lo cual puede contribuir a contraer una susceptibilidad aumentada por infecciones (Borko Amulic et al. 2012; Limberth Machado et al. 2017; Kohn et.al., 2011). Se demostró asociación $p= (<0.05)$ en pacientes que presentaron DM2 asociado a *Escherichia coli* sin embargo el nivel de OR incluye la unidad sin embargo esto puede evidenciar que se deberá hacer estudios de pacientes que como principal comorbilidad sea diabetes con fin de disminuir el margen de error estadístico.

Por otro lado, en el presente estudio, de los 287 pacientes incluidos, la enfermedad renal (ER) fue la principal comorbilidad encontrada (73 pacientes, equivalente a 25.43 %). Cabe mencionar que la presencia de fístulas, diálisis, catéteres urinarios y otros factores a los que se encuentran expuestos estos pacientes se han asociado con un mayor riesgo de colonización e infección por bacterias resistentes a antibióticos en comparación con el resto de la población (Palacios-Baena 2021), a pesar que se demostró una asociación $p= (<0.05)$ hecho evidenciado en los resultados obtenidos, pues el valor de OR incluye la unidad por lo tanto, se puede demostrar que al aumentar el tamaño de la muestra se puede realizar un estudio con mayor población con estas características para disminuir el margen de error estadístico.

Por último, el uso de carbapenémicos en el presente estudio se refirió a su empleo durante el año previo al análisis de los cultivos. Tal como en otros estudios como en el de (Palacios-Baena, 2021) y el de (Moghnieh, 2021). Se puede observar en la Tabla 3 que el uso previo de carbapenémicos fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para la infección por CRE.

Lo anterior se puede explicar con la adaptabilidad bacteriana a la presión selectiva (Yang et al. 2018), es decir, las bacterias pueden mutar y adquirir uno o varios genes de resistencia (plásmidos) altamente transferibles horizontalmente (Hammoudi & Ayoub, 2020; Peijun Ma et al. 2021). En relación a *K.pneumoniae*, la considerable eficiencia de colonización que

posee (en la nasofaringe y el tracto gastrointestinal de humanos) aunada a la resistencia antibiótica que es capaz de adquirir por ser una notable “colectora” de plásmidos, la convierten en una bacteria fácilmente persistente y propagable, especialmente en ambientes hospitalarios (Martin & Bachman, 2018; Tzouvelekis, Markogiannakis, Psychogiou, Tassios, & Daikos, 2012).

Aunado a lo expuesto previamente, algunos factores relacionados con la intervención humana juegan un papel clave, como lo son la “prescripción excesiva de antibióticos” y el déficit de cuidado en el control de infecciones intrahospitalarias (Yang et al. 2018).

La principal limitación de este estudio fue no contar con los datos sobre procedimientos invasivos tales como el uso de catéteres, intubaciones, cirugías, entre otras posibles fuentes de CRE, que hubiesen servido para complementar la investigación y realizar otros análisis. A pesar de ello, esta investigación es la primera reportada en Guatemala que brinda información sobre los factores de riesgo asociados a una de las amenazas constantes para la salud como lo son las CRE, que aumentan el tiempo de hospitalización, el costo de la misma y la mortalidad, además de limitar las opciones terapéuticas disponibles. Así mismo, este estudio recalca el valor de un diagnóstico oportuno para realizar una terapia antibiótica guiada, promoviendo el uso racional de carbapenémicos, previniendo su aparición y diseminación, así como la aparición de infecciones Nosocomiales.

CAPITULO IV

APORTE DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio aporta información valiosa del área hospitalaria y de Microbiología de un hospital de tercer nivel en Guatemala, con el objetivo que con los datos obtenidos se puedan conocer los factores de riesgo para contraer infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistente a carbapenémicos.

La utilidad de evaluar los factores de riesgo para adquirir una infección por ERC aún no ha sido evaluada en nuestro país, a pesar de que en Guatemala se reportan a diario presencia de cepas multi-resistentes y día con día se aumenta el uso de pruebas para evaluar la resistencia a antibióticos de último recurso (Carbapenémicos) aunado a lo anterior, la diseminación de las bacterias en el ambiente hospitalario es muy frecuente como se demuestra en este estudio.

La creciente epidemia de las ERC aumenta y es más recurrente, según la OMS que reporta a los “patógenos prioritarios” incluye a *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* etiquetándolos como patógenos con prioridad crítica debido a que estas bacterias tienen una alta capacidad de diseminación, así mismo, estas bacterias han adquirido la resistencia a numerosos antibióticos como los carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación.

Debido a la alerta a nivel mundial sobre las ERC, es importante evaluar la razón por la cual la diseminación y colonización de estas bacterias es más eficiente dependiendo de las características poblacionales y hospitalarias. Estudios como el presente, demuestra cuales son las variables que presentan una significancia estadística para saber que paciente puede estar más expuesto a ERC siendo un factor de riesgo el cual predice cuantas veces más un paciente tiene la probabilidad de ser colonizado por una *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistente a carbapenémicos.

CONCLUSIONES

1. La estancia hospitalaria mayor a 30 días es un factor de riesgo predisponente individual tanto como para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.
2. En relación con la viabilidad de contaminación e infección causada por parte de las bacterias descritas en el estudio por las cuales se les solicita una prueba de urocultivo, se determinó que este es el tipo de cultivo más frecuente en la unidad de análisis como en otros estudios reportados.
3. El fallo renal, utilización de procesos invasivos y la inmunosupresión por parte de comorbilidades como enfermedad renal y diabetes mellitus dieron a conocer que pueden presentarse como un factor de riesgo independiente si la población a tomar en cuenta es más amplia en un estudio analizando solamente estas variables.
4. Se determinó que el uso previo de carbapenémicos en *Escherichia coli* es un factor de riesgo individual predisponente para contraer infección por *Escherichia coli* productora de carbapenemasas.

Bibliografía

- Abarca, G., Herrera, M. (2001). *Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio*. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Vol.36. Costa Rica. Obtenido de https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462001000100011
- Alcalá, M. (s.f.). *Carbapenemasas: un mecanismo de resistencia bacteriana frente las carbapenemas, antibióticos de último recurso*. Universidad Complutense. Obtenido de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MANUELA%20MURO%20DE%20ZARAGOZA%20ALCALA.pdf>
- Arnold, R., Thom, K., Sharma, S., Phillips, M., Johnson, J. y Morgan, D. (Enero 2011). *Emergence of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria*. US National Library of Medicine. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075864/>
- Ayala, G., Chuquimia, J. y Mamani, G. (2018). *Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente*. Scielo. Revista Médica La Paz, vol.24. Obtenido de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000200012
- Bolós, A., Cervelló, C., Comas, R. y Ferraz, A. (2002). *Antibióticos betalactámicos*. Universidad Autónoma de Barcelona. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541202706264/first-page-pdf>
- Cacatzí, V., Mazariegos, C. y Chávez, E. (marzo a mayo de 2016). *Uso de carbapenem en unidades de cuidado intensivo*. Universidad de San Carlos

de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10223.pdf

- Calvo, J., Cantón, R., Cuenca, F., Mirelis, B. y Navarro, F. (2011). *Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos*. Procedimientos en Microbiología Clínica. ISBN: 978-84-615-1530-1. Obtenido de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf>
- Camacho, V. (s.f.). *Los antimicrobianos en la práctica médica*. Obtenido de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/antibioticos.pdf>
- Carrilho, C., Oliveira, L., Gaudereto, J., Perozin, J., Urbano, M., Camargo, C., Grion, C., Levin, A., y Costa, S. (3 de noviembre de 2016). *Un estudio prospectivo del tratamiento de las infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos y los factores de riesgo asociados con el resultado*. SpringerLink. Obtenido de <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-016-1979-z>
- Carroll, K., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., Mckerrow, J. y Sakanari, J. (2016). *Bacilos gramnegativos entéricos (Enterobacteriaceae)*. Microbiología Médica. 27^o Edición. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1837§ionid=128957405>
- Castanheira, M., Costello, A., Deshpande, L. y Jones, R. (2012). *Expansion of Clonal Complex 258 KPC-2-Producing Klebsiella pneumoniae in Latin American Hospitals: Report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. American Society for Microbiology. Estados Unidos. Obtenido de

<https://aac.asm.org/content/56/3/1668.short>

- Castellanos, T., Marshal, A. y Rodríguez, D. (2014). *Mecanismo de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas*. Revista Cubana de Salud Pública. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Cuba. Obtenido de <https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2014.v40n1/129-135/es>
- Chanoine, M., Vigan, M., Laouenan, C., Robert, J. y Grupo de estudio de E-carb. (28 de noviembre de 2018). *Factores de riesgo para las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos: un estudio francés de casos y controles*. Springerlink. Revista europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas. Obtenido de <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3438-9#citeas>
- Delgado, C., Idrogo, J., Gonzalez, A., Gonzales, R., Espinoza, C., Condori, D. y Valdivia, L. (junio de 2017). *Klebsiella pneumoniae nueva Delhi metallo-betalactamasa en el Hospital Nacional Dos de Mayo*. Scielo. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, vol. 34. Perú. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000200015
- Fariñas, M. y Martínez, L. (Junio de 2013). *Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores*. Elsevier. Vol. 31. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-causadas-por-bacterias-gramnegativas-S0213005X13000955>
- García, M. (Octubre-Diciembre de 2013). *Betalactamasas de espectro extendido*. Revista Cubana de Medicina, Vol. 52. Hospital Universitario

"Cmdte. Manuel Fajardo". La

Habana, Cuba. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006

- García, M. (2012). *Carbapenemasas, una amenaza actual*. Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Manuel Fajardo. Cuba. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2012/cie124e.pdf>
- Gasink, L., Edelstein, P., Lautenbach, E., Synnestvedt, M. y Fishman, N. (2 de enero de 2015). *Factores de riesgo e impacto clínico de K. pneumoniae productora de carbapenemasa de Klebsiella pneumoniae*. Cambridge University. Revista Control de infecciones y epidemiología hospitalaria. Volumen 30, Número 12. Obtenido de <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/risk-factors-and-clinical-impact-of-klebsiella-pneumoniae-carbapenemaseproducing-k-pneumoniae/2FE93B6BC1E690D1475B8B0E65DD0395>
- González, M. (2015). *Epidemiología molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de Klebsiella pneumoniae*. Universitat de Barcelona. Obtenido de https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/392721/MCG_TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- González, A., Nieves, B., Solórzano, M., Cruz, J., Puig, J. y Moreno, M. (2 de junio de 2013). *Caracterización de cepas de Klebsiella pneumoniae productora de B-lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos*. Hospital Universitario de los Andes Mérida. Venezuela. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n4/art04.pdf>

- Jacob, J., Klein, E., Laxminarayan, R., Beldavs, Z., Lynfield, R., Kallen, A., Ricks, P., Edwards, J., Srinivasan, A., Fridkin, S., Rasheed, J., Lonsway, D., Bulens, S., Herrera, R., McDonald, C., Patel, J., Limbado, B., Bell, M., y Cardo, D. (8 de marzo de 2013). *Signos vitales: enterobacterias resistentes a carbapenémicos*. Morbidity and Mortality Weekly Report. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604788/>
- Jacoby, G. (2009). *AmpC β -Lactamases*. American Society for Microbiology. Obtenido de <https://cmr.asm.org/content/22/1/161.short>
- Jackson, L., Reyes, L. y Cordiés, M. (1998). *Principios generales de la terapéutica antimicrobiana*. Obtenido de http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/a52-principios_generales_de_la_terapeutica_antimicrobiana.pdf
- Kitchel, B., Rasheed, K., Patel, J., Srinivasan, A., Venezia, S., Carmeli, Y., Brolung, A., y Giske, C. (2 de junio de 2009). *Epidemiología molecular de aislados de Klebsiella pneumoniae productores de KPC en los Estados Unidos: expansión clonal del tipo de secuencia multilocus 258*. American Society for Microbiology. Obtenido de <https://aac.asm.org/content/53/8/3365.full>
- Kohler, P., Melano, R., Patel, S., Shafinaz, S., Faheem, A., Coleman, B., Green, K., Armstrong, I., Almohri, H., Borgia, S., Borgundvaag, E., Johnstone, J., Katz, K., Lam, F., Muller, M., Powis, J., Poutanen, S., Richardson, D., Rebbapragada, A., Sarabia, A. y otros. (24 de septiembre de 2018). *Aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasa, centro-sur de Ontario, Canadá*. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de Salud. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106407/>
- Kuzucu, C., Yetkin, F., Görgeç, S. y Ersoy, Y. (enero de 2011). *Investigación de las susceptibilidades de Escherichia coli y Klebsiella spp. Productoras de*

betalactamasas de espectro extendido. Cepas de ertapenem y otros carbapenémicos. Biblioteca Nacional de Medicina. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21341156/>

- Labaste, F., Grossac, J., Bounes, F., Conil, J., Ruiz, S., Seguin, T., Grare, M., Fourcade, O., Minville, V. y Georges, B. (3 de septiembre de 2019). *Factores de riesgo para la adquisición de resistencia a carbapenémicos durante el tratamiento con carbapenémicos en la unidad de cuidados intensivos: un estudio prospectivo.* Revista Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Obtenido

de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800833/>

- Lavagnoli, L., Bassetti, B., Kaiser, T., Kutz, K. y Cerutti, C. (5 de octubre de 2017). *Factores asociados con la adquisición de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.* Revista Latino-Americana de Enfermagem. Obtenido

de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635698/>

- Lee, K., Lee, W., Uh, Y., Ha, G., Cho, J., Chong, Y. y el grupo Coreano de Vigilancia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos. (9 de julio de 2003). *Pseudomonas spp. Productoras de metalo-B-lactamasa de tipo VIM e IMP y Acinetobacter spp. en hospitales coreanos.* Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de Salud. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023439/>

- Leiva, A., Loaiza, C., Anabalón, S., Lima, C., Reyes, A., Domínguez, M., Toledo, H. y Rocha, G. (octubre 2017). *KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias.* Revista Chilena de Infectología. Vol.34, no.5. Santiago, Chile. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500476

- Limbago, B., Rasheed, J., Anderson, K., Zhu, W., Kitchel, B., Watz, N., Munro, S., Gans, H., Banaei, N. y Kallen, A. (2011). *IMP-Producing Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in the United States*. American Society for Microbiology. Estados Unidos. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233008/#:~:text=In%20the%20United%20States%2C%20CRE,are%20endemic%20in%20some%20regions.&text=PCR%20and%20sequence%20analysis%20confirmed,Enterobacteriaceae%20in%20the%20United%20States>
- Logan, L. (14 de junio de 2012). *Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos: un problema emergente en los niños*. Clinical Infectious Diseases (IDSA). Obtenido de <https://academic.oup.com/cid/article/55/6/852/345405>
- Logan, L. y Weinstein, R. (15 de febrero de 2017). *La epidemiología de las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos: el impacto y la evolución de una amenaza global*. The Journal of Infectious Diseases, vol. 215. Oxford Academic. Obtenido de https://academic.oup.com/jid/article/215/suppl_1/S28/3092084.
- Lusignani, L., Presterl, E., Zatorska, B., den Nest, M. y Elschahawi, M. (2011-2016). *Control de infecciones y factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Un estudio de casos y controles de 5 años (2011- 2016)*. Obtenido de <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-019-0668-2>
- Martínez, M., García, M., Sánchez, E. y Sánchez, J. (2010). *Las carbapenems disponibles: propiedades y diferencias*. Elsevier Doyma. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. España. Hospital Universitario de Salamanca. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28>

- McCettigan, S., Andreacchio, K. y Edelstein, P. (14 de enero de 2009). *Specificity of Ertapenem Susceptibility Screening for Detection of Klebsiella pneumoniae Carbapenemases*. American Society for Microbiology. Estados Unidos. Obtenido de <https://jcm.asm.org/content/47/3/785.full>
- Mejía C, Grazioso C, Cazali IL. *Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas multirresistentes en hospitales de Guatemala*. Guatemala: Hospital Roosevelt; 2012.
- Mera, F. (Marzo de 2019). *Factores de riesgo en pacientes bacteriémicos por enterobacterias carbapenem-resistentes del Hospital Carlos Andrade Marín 2016- 2018*. Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador. Obtenido de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18169/1/T-UCE-0008-CQU-095.pdf>
- Monge, K. (2013). *Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc134i.pdf>
- Morales, M., Diaz, S., Arbizú, E. y Barrios, J. (enero 2011). *Resistencia a los carbapenemes en Klebsiella pneumoniae: primeros aislamientos clínicos en Guatemala*. Research Gate. Congreso de Médicos de Guatemala. Guatemala. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/306032096_Resistencia_a_los_carbapenemes_en_Klebsiella_pneumoniae_primeros_aislamientos_clinicos_en_Guatemala
- Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J., y Ochoa, T. (9 de noviembre de 2011). *Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en Escherichia coli asociadas a diarrea*. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública (Vol 28). Obtenido de <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/rt/printerFriendly/430/2622>

- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (julio de 2019). *Normativa para la regulación de medicamentos de prescripción médica, antimicrobianos (antibióticos de vía oral y parenteral) y esteroides oftálmicos*. Guatemala. Obtenido de <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/acuerdos?download=300%3Apara-la-regulacion-de-medicamentos-de-prescripcion-medica-antimicrobianos-y-esteroides-oftalmicos-version-2>
- Navarro, Z. (Marzo de 2010). *Enterobacterias, Antibioticoterapia*. Obtenido de http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/apua-cuba/enterobacterias_y_antibioticoterapia._dra_zuleica.doc
- Nicolau, C. y Oliver, A. (2010). *Carbapenemasas en especies del género Pseudomonas*. Elsevier Doyma. España. Obtenido de <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/ccs-2008- bacteriologia2.pdf>
- Paciel, D., Seija, V., Prieto, J., Vignoli, R., Medina, J. y Savio, E. (2011). *Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa)*. Revista Tendencias. Obtenido de http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/publicaciones/biomedicas/tendencias/KPC_pacieletal.pdf
- Pérez, D. (1998). *Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid. Obtenido de <https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>

- Periche, A. (2018). *Enterobacterias productoras de betalactamasas AmpC de espectro extendido aisladas en el hospital universitario de la universidad nacional de Piura, Perú*. Universidad Nacional de Piura. Obtenido de <http://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1683/BIO-DED-PER-2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Porta, T. (agosto de 2016). *Detección de los genes de carbapenemasas blaKPC y blaNDM en aislamientos de Klebsiella pneumoniae del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala. Obtenido de http://www.biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3979.pdf
- Potter, R., Souza, A. y Dantas, G. (19 de septiembre de 2016). *La rápida propagación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos*. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de Salud. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5140036/>
- Puente, A., Barrios, B., y Santizo, R. (septiembre 2013). *Detección de Carbapenemasas Tipo NDM-1 y KPC-2 en Enterobacterias BLEE +: Evaluación Fenotípica con Confirmación Genotípica*. Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad De Ciencias Médicas. Guatemala. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9215.pdf
- Quirante, O. (2008). *Bacteriemias por cepas de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de beta-lactamasas de espectro extendido; epidemiología, factores de riesgo de adquisición, marcadores de evolución clínica e impacto de la adecuación del tratamiento antibiótico*. Universidad Autónoma de Barcelona. Obtenido de <https://tdx.cat/bitstream/handle/10803/4557/TOFQ9de9.pdf?sequence=9>

- Restrepo, J., Ospina, I., y Jaramillo, F. (Junio de 2016). *Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014*. Elsevier. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-factores-riesgo-asociados-infecciones-por-S0123939215000922>
- Rojas, C. (2005). *Revisión de la bibliografía sobre AmpC: una importante B-lactamasa*. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, vol.40. Costa Rica. Obtenido de https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462005000200002
- Salomao, M., Guimaraes, T., Duailibi, D., Perondi, M., Letaif, L., Montal, A., Rossi, F., Cury, A., Duarte, A., Levin, A. y Boszczowski, I. (Noviembre de 2017). *Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos en pacientes ingresados en urgencias: prevalencia, factores de riesgo y tasa de adquisición*. Elsevier. Revista de Infección Hospitalaria. Volumen 97, Número 3. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670117304565>
- Sanjuan, N. (2019). *E.coli, Proteus, Klebsiella y Enterobacter*. Universidad de Buenos Aires. Obtenido de <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-03/SEMINARIO%204.pdf>
- Toro, L., Rueda, Z., Maya, W., Agudelo, Y. y Ospina, S. (2012). *Klebsiella pneumoniae multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia*. Revista Chilena de Infectología, Vol. 29. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200009
- Troya, M. (septiembre de 2018). *Factores de riesgos relacionados a la*

mortalidad por enterobacterias resistentes a carbapenémicos: Estudio Caso- Control. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/341580445_Factores_de_riesgos_relacionados_a_la_mortalidad_por_enterobacterias_resistentes_a_carbapenemicos_Estudio_Caso-Control

- Tzouveleki, L., Markogiannaki, A., Psychogiou, M., Tassios, P. y Daikos, G. (2012). *Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions.* American Society For Microbiology. Estados Unidos. Obtenido de <https://cmr.asm.org/content/25/4/682>
- Universidad Austral de Chile. (2018). *Generalidades Familia Enterobacteriaceae.* StuDocu. Obtenido de <https://www.studocu.com/cl/document/universidad-austral-de-chile/microbiologia/otros/clase-22-generalidades-familia-enterobacteriaceae/4732751/view>
- Valdez, A., Macajola, J., y Ramos, M. (septiembre de 2017). *Uso apropiado y adecuado de antimicrobianos en pacientes con sepsis intrahospitalaria de la unidad de terapia intensiva y su asociación con la estancia.* Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10770.pdf
- Vela, S. (junio de 2018). *Carbapenemasas, mecanismos de resistencia y métodos fenotípicos de detección.* Universidad de Salamanca. Obtenido de https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/138727/GARC%C3%8DA%20VELA_SARA_18TFG322.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Z, J. y Álvarez, V. (20 de julio de 2015). *Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital*

Nacional de Itauguá. Scielo. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. Volumen 2, Número. 2.

Obtenido de

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932015000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- Zapata, D. (30 de marzo de 2015). *E. coli BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras*. Fundación Clínica Médica Sur. México. D.F. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2015/ms152b.pdf>
- Zarkotou, O., Pournaras, S., Tselioti, P., Dragoumanos, V., Pitiriga, V., Ranellou, K., Prekates, A., Digalaki, K. y Tsakris, A. (diciembre de 2011). *Predictores de mortalidad en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causadas por Klebsiella pneumoniae productora de KPC e impacto del tratamiento antimicrobiano apropiado*. Biblioteca Nacional de Medicina. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595793/>
- Zúñiga, C. (16 de mayo de 2014). *Resistencia antibiótica de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Proteus sp., en el Hospital Regional de Occidente de Quetzaltenango*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. Obtenido de http://www.repositorio.usac.edu.gt/2069/1/06_3665.pdf
- Vereá, L., Ferrer, A., Reyes, Y., Miranda, Y., Méndez., Ariadne (2019). *Infecciones nosocomiales y resistencia antimicrobiana*. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2019/cie191b.pdf>
- Zamora, E., Moyolema, D., Moreno, F., Gutierrez, E., (Mayo 2018). La infección nosocomial. Un reto en las unidades de cuidados intensivos. Enfermería Investiga. Obtenido de <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/421/699>.
- Serrano, Y., Gonzáles, J., Torres, G., Morell, M., Castellano, L., (marzo-abril 2020). *Factores de riesgo de infecciones adquiridas en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Bayamo. (2018-2020)*. Multimed. Revista Médica.

- Granma. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2020/mul202e.pdf>
- Samblás, R., Blanco, E., Cabo, M., (s.f). *Infecciones urinarias complicadas y factores asociados*. Servicio de Urología Hospital Clínico San Carlos Universidad Complutense de Madrid Servicio de Urología. Hospital la Paz. Madrid. Obtenido de <file:///C:/Users/hvirula/Downloads/ecob,+CLUR9797110173A.PDF.pdf>
 - Carracedo, J., Ramírez, R., (5 de octubre 2020). *Fisiología Renal*. Nefrología al Día. Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>
 - Abad. O., (2 de septiembre 2018). *Resistencia antibiótica y trasplante renal*. Sociedad Española de Nefrología. Obtenido de <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X2013757518630884>.
 - Moghnieh, R., Abdallah, D., Jadayel, M., Zorkot, W., Masri, H., Dib, M., Omar, T., Sinno, L., Lakkis, R., Jisr, Y., (20 de julio 2021). *Epidemiología, factores de riesgo y puntuación de predicción de resistencia a carbapenémicos entre pacientes hospitalizados colonizados o infectados con Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de tercera generación*. Scientific reports. Obtenido de Scientific reports. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94295-1>
 - Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, p., Lu, X., Xiao, Y., (19 de noviembre 2018). *Asociación entre el consumo de antibióticos y la tasa de bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos de China según datos de 153 hospitales terciarios en 2014*. BioMed Central. Obtenido de <https://www.biomedcentral.com/about/who-we-are>
 - Meletis, G., (febrero 2016). *Resistencia a los carbapenémicos: visión general del problema y perspectivas de futuro*. National Library of Medicine. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735501/>
 - Palacios-Baena, R., Giannella, M., Manissero, D., Baño, J., Viale, P., Lopes, S., Wilson, K., McCool, R., Longshaw, C., (22 octubre 2020). *Factores de riesgo para infecciones bacterianas Gram-negativas resistentes a*

carbapenémicos: una revisión sistemática. National Library of medicine.
Obtenido de

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130270/#:~:text=Risk%20factors%20most%20frequently%20reported,64.4%25%3B%2038%2F59\)%3B](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130270/#:~:text=Risk%20factors%20most%20frequently%20reported,64.4%25%3B%2038%2F59)%3B)

- Elshamy, A., Aboshanab, K., (27 enero 2020). *A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options*. National Library of Medicine. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050608/>
- Sheu, C., Chang, Y., Lin, S., Chen, Y., Hsueh, P., (30 de enero 2019). *Infection Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic Options*. *Frontiers in Microbiology*. Obtenido de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00080/full#B69>
- Ma, P., He, L., Pironti, A., Laibinis, H., Ernst, M., Manson, A., Bhattacharyya, R., Earl, A., Livny, J., (19 de abril 2021). *Genetic determinants facilitating the evolution of resistance to carbapenem antibiotics*. *eLife*. Obtenido de <https://elifesciences.org/articles/67310>
- Boxtel, R., Wattel, A., Arenas, J., Goassens, W., Tommassen, J., (27 de diciembre 2016). *Acquisition of carbapenem Resistance by Plasmid Encoded- Ampc- Expressing Escherichia coli*. *American Society for Microbiology*. Obtenido de <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01413-16>.