

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE  
BASADRE GROHMANN - TACNA**

**Facultad de Ciencias Médicas**

***ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y  
BIOQUIMICA***

**“PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS  
GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS  
NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III  
DANIEL ALCIDES CARRION-TACNA  
PERIODO 2008 ”**

**Tesis**

**Presentado por**

**BACH. GIULIANA MERCEDES LOMA OCHOA**

**Para optar el Título de**

**Químico Farmacéutico**

## CONTENIDO

RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	01
CAPITULO I	
DEL PROBLEMA	03
1.1.Determinación y formulación del problema.	03
1.2.Justificación e importancia del problema.	03
1.3.Objetivos del estudio:	05
1.3.1. Objetivo general:	05
1.3.2. Objetivos específicos:	06
1.4.Variables e indicadores	06
1.4.1. Tipos de variables	06
Variables dependiente: producción de betalactamasas.	06
Variables independientes: cepas nosocomiales.	06
1.4.2. Indicadores	06

## CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO	07
2.1 Conceptos generales y definiciones	07
2.1.1 Betalactamasas.	07
2.1.2 Clasificación de las $\beta$ -lactamasas	08
2.1.3 Clasificación vigente	09
2.1.4 Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)	13
2.1.5 Tipo de $\beta$ -lactamasas de las bacterias gram negativas.	13
2.1.6 Tipo de $\beta$ -lactamasas de las bacterias gram positivas.	14
2.2 Mecanismo de resistencia de las $\beta$ - lactamasas.	14
2.3 Aspectos importantes sobre la resistencia a asociaciones de $\beta$ -lactámicos.	17
2.4 Identificación de $\beta$ -lactamasas por el sistema MicroScan.	18
2.5 $\beta$ -lactamasas de espectro extendido o ampliado: (BLEE o ES $\beta$ )	21
2.6 Marcador de betalactamasa inducible (IB)	23

CAPITULO III	
MATERIAL Y MÉTODOS	24
3.1. Cobertura del estudio.	24
3.1.1. Campo de verificación.	24
3.1.1.1. Ubicación espacial.	24
3.1.1.2. Ubicación temporal.	24
3.1.2. Población de estudio.	25
a. Criterios de inclusión	26
b. Criterios de exclusión	26
3.1.3. Unidad de análisis	26
3.2. Diseño de la investigación.	27
3.3. Materiales	27
3.3.1. Material.	27
3.3.2. Equipos.	27
3.4. Recolección y procesamiento de datos.	27
3.5. Método estadístico	30

CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	31
CAPÍTULO V	
DISCUSIÓN	76
CONCLUSIONES	80
RECOMENDACIONES	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

## RESUMEN

Se analizaron en el periodo comprendido entre 01 de enero al 30 de noviembre 2008, 1,387 cultivos en los cuales se identificaron 462 cultivos positivos para Gram negativos y Gram positivos, 925 cultivos negativos. De las 462 cultivos positivos 311 son cepas Gram negativas y 151 son cepas gram positivas, de las 311, 121 mostraron ser cepas susceptibles de ESBL, 95 son susceptibles de inducción de betalactamasas, 95 son otras especies de gram negativas. De las 121 cepas susceptibles de ESBL se identificaron a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, mediante paneles de microdilución del sistema de MicroScan Dried Gram negativo, de ellas 55 cepas no mostraron producción de ESBL, 45 cepas han sido informadas como posibles productores de ESBL y 21 cepas han sido confirmadas como productores ESBL con paneles de sistema MicroScan Dried ESBL confirmation, recomendada para su uso por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), al evaluar la concentración inhibitoria mínima para ceftazidima y cefotaxima solos y en combinación con acido clavulánico. Los resultados muestran una prevalencia de cepas productores confirmados de ESBL igual a 5,7%.

De los Gram positivos se identificaron 151 cepas de los cuales 77 son cepas susceptibles de BLAC y 74 son otras especies de Gram positivos de las 77 cepas Gram positivos 76 son productores de betalactamasas mostrando una prevalencia igual a 42,2% entre todos los Gram positivos.

## INTRODUCCIÓN

Desde 1983, han sido aislados en escala creciente organismos productores de betalactamasas de espectro extendido (“extended-spectrum beta-lactamases” – ESBL). Las ESBL (betalactamasas de espectro extendido) son enzimas que hidrolizan la ligación amida del anillo betalactámico y confieren resistencia a cefalosporinas (como cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime) y a monobactámicos (como aztreonam). Ocurren predominantemente en especies de *Klebsiella* y *E. coli*, mas también pueden estar presentes en otros géneros de la familia *Enterobacteriaceae* (como *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonella*). (17)

Las betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido han ganado en importancia dada la responsabilidad que poseen como mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos especialmente a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactámicos por ello vigilar el creciente aumento de las betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido son la principal diana tanto de la colonización, como de los brotes epidémicos nosocomiales, y es especialmente relevante el problema en las unidades pediátricas; desconocer su presencia puede llevarnos a utilizar antibióticos de poca eficiencia sobre estos microorganismos. A pesar de la importancia de este problema no se han reportado estudios al respecto en nuestra localidad por esta razón decidimos caracterizar el comportamiento epidemiológico de las cepas Gram negativas y Gram positivas productoras de Betalactamasas y BLEE de pacientes hospitalizados.



# **CAPITULO I**

## **DEL PROBLEMA**

### **1.1.DETERMINACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.**

Para el presente estudio de investigación se ha formulado el siguiente problema:

¿Cual es la prevalencia de cepas Gram negativas y Gram positivas nosocomiales productoras de betalactamasas en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna, periodo 2008?

### **1.2.JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.**

La detección de cepas productoras de betalactamasas es de especial importancia, sobre todo cuando estas se convierten por codificación plasmídica en betalactamasas de espectro extendido por gérmenes Gram negativos debido a que es el principal mecanismo de acción que ejercen para la hidrólisis de antibióticos betalactámicos, como consecuencia se observa resistencia bacteriana a antibióticos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos genera altos costos hospitalarios debido al incremento en la producción de enzimas betalactamasas hace que pierda la actividad del antibiótico y el 70% de antibióticos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión son betalactámicos por ende incrementa la duración del tratamiento medico, los costos de cuidado en los hospitales en general y los costos asociados a la hospitalización son sustancialmente mayores entre los pacientes infectados con bacterias resistentes a los antibióticos comparados con las bacterias sensibles a los mismos antibióticos. Al no hacer estudios de control y prevalencia, se podría realizar un problema epidemiológico; en nuestra localidad no hay estudios relacionados al control de resistencia por betalactamasas a los antibióticos.

En la practica médica de nuestro país, es una observación común el hecho que la terapia antibiótica empírica, frecuentemente se inicia sin conocer la prevalencia de las infecciones bacterianas y su sensibilidad antibiótica, o adoptando información de otros países de manera que la terapia adecuada que pudiera resultar determinaría la prolongación en la estadía hospitalaria e incremento de la morbimortalidad, aumentando además los costos de hospitalización.

Las enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE o ESBL) son capaces de lograr resistencia bacteriana a las cefalosporinas de amplio espectro, monobactámicos y aminoglucósidos lo cual es un serio problema en el tratamiento de

sepsis nosocomiales y por la importancia de este problema de salud en la labor asistencial nos propusimos identificar la presencia de estas enzimas y su comportamiento frente a los antibióticos betalactámicos que se usa en el Hospital III Daniel Alcides Carrión –EsSalud.

Nuestra investigación pretende ofrecer un aporte más actualizado y práctico sobre las bacterias susceptibles de producir betalactamasas que causan infecciones, su resistencia y sensibilidad a los antibióticos betalactámicos en los servicios de hospitalización del Hospital III Daniel Alcides Carrión –EsSalud que dará paso a un análisis puntual sobre la verdadera dimensión de la resistencia antimicrobiana y las infecciones nosocomiales en un hospital estratégicamente importante para toda la Macrorregión Sur del Perú, que servirá de punto de partida para futuras investigaciones a nivel local y nacional.

### **1.3.OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

Los objetivos que se han formulado para el presente estudio son:

#### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar la prevalencia de cepas Gram negativas y Gram positivas productores de betalactamasas en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna, periodo enero a noviembre 2008.

### 1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar la especie más frecuente del patógeno Gram negativo y Gram positivo en los diferentes servicios del Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna.
- Identificar en el medio hospitalario la presencia de cepas productoras de betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido en el Hospital III Daniel Alcides Carrión Tacna.
- Identificar la susceptibilidad antibiótica de betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido a los betalactámicos.

## 1.4.VARIABLES E INDICADORES

### 1.4.1. TIPOS DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTE: Producción de Betalactamasas.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Cepas nosocomiales Gram negativas y Gram positivas.

#### 1.4.2. INDICADORES

- Formato del programa MicroScan del laboratorio de microbiología
- Reporte de sensibilidad y resistencia a betalactámicos
- Reporte de producción de BLEE

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. CONCEPTOS GENERALES Y DEFINICIONES

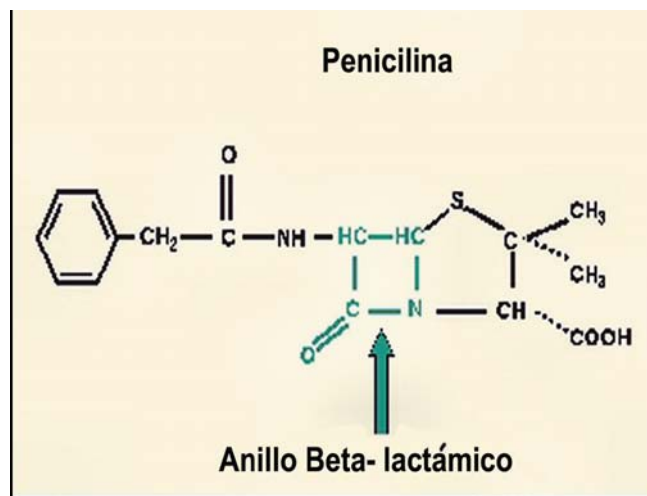
##### 2.1.1 BETALACTAMASAS.

Son enzimas, producidas por bacterias con peptidoglucano y por algunos hongos, que inactivan a los antibióticos betalactámicos al hidrolizar el anillo beta-lactámico de los mismos para defenderse de los antibióticos, o bien son utilizadas por la bacteria para sintetizar su pared bacteriana. El hombre las ha utilizado como terapéutico en la clínica (24). La mayoría de betalactamasas inactiva ya sea penicilinas o cefalosporinas pero algunas son capaces de inactivar a ambos tipos de antibióticos. Constituyen la mayor causa de resistencia bacteriana hacia antibióticos con anillos betalactámicos (14). La mayoría de

bacterias Gram-positivas secretan sus beta-lactamasas de forma que los agentes antimicrobianos beta-lactámicos son inactivados extracelularmente, en el medio que las rodea.

En contraste, las beta-lactamasas de las bacterias Gram-negativas permanecen dentro de la célula e inactivan los

betalactámicos en el espacio periplásmico, esto es, en el espacio entre la membrana externa y la membrana citoplásmica.



**Figura 1:** Molécula de Penicilina con el anillo beta-lactámico resaltado

### 2.1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS $\beta$ -LACTAMASAS

La clasificación de las betalactamasas se origina cuando se separan las cefalosporinasas de las penicilinasas.

Se han propuesto varios modelos de clasificación para las beta-lactamasas de acuerdo con su espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, ubicación en genes (plásmido o cromosoma), y secuencia de genes o de proteínas.

### **Existen dos sistemas principales de clasificación:**

La clasificación de Ambler se basa en la estructura molecular de la beta-lactamasa y su secuencia de aminoácidos. Esta clasificación que, en forma inicial, fue introducida por Ambler en 1980, reconoce cuatro tipos moleculares designados A hasta D. Los tipos A, C y D incluyen grupos de enzimas relacionados por su evolución que poseen serina en su zona activa. Las beta-lactamasas de tipo B tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa y son inhibidas por EDTA.

La clasificación de Bush se basa en los substratos que la beta-lactamasa hidroliza y en la inhibición de su actividad por compuestos como el ácido clavulánico, EDTA, y aztreonam u oxacilina. Este modelo funcional de clasificación de la beta-lactamasa, propuesto por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995, define los cuatro siguientes grupos de acuerdo a los substratos hidrolizados y perfiles de inhibición.

### **2.1.3 CLASIFICACIÓN VIGENTE**

#### **A. Grupo I**

Se colocaron dentro de este grupo todas las enzimas serina con actividad cefalosporinasas, capaces de hidrolizar benzilpenicilina, no inhibidas por ácido clavulánico, pero sí son

inhibidas por aztreonam (ATM). Casi siempre cromosómicos, aunque hay algunos que se integran al gen por plásmidos.

Pueden ser inducibles o constitutivas. Se incluyen la mayoría de cefalosporinasas de Enterobacteriaceae Incluyen 32 cefalosporinasas. (E. coli, K. pneumoniae, P aeruginosa, Enterobacter spp, Serratia spp, Citrobacterfreudii.).

## **B. Grupo II**

Es la categoría más grande. Son penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Los subgrupos también se definen de acuerdo a las tasas de hidrólisis de carbenicilina o cloxacilina (oxacilina) producidas por las penicilinasas del Grupo 2.

Dentro de este grupo se colocan todas las enzimas serina con actividad penicilinasas e inhibidas por ácido clavulánico. Se incluyen 138  $\beta$ -lactamasas, producidas por K. pneumoniae, Klebsiella oxytoca, E. coli, E. vulgaris, E. cloacas, S. marcescens., S. aureus, P aeruginosa, C. Freundii y Stenotrophomonas maltophilia.

### **C. Grupo III.**

Incluye la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas, y carbapenems y son inhibidas por EDTA pero no inhibidas por ácido clavulánico o inhibidores estructuralmente relacionados a los betalactámicos. Clase molecular B. Se incluyen *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *S. maltophilia*, algunas especies de *Aeromonas* sp, *Flavovacterium* sp. y *Serratia* sp. Codificación generalmente cromosómica, algunas de tipo plasmídica.

### **D. Grupo IV**

Son penicilinasas que no son inhibidas por ácido clavulánico. Son poco estudiadas por lo que no se ha determinado su clase molecular. Se incluyen en este grupo la penicilinasas de codificación cromosómica y plasmídica.

El Cuadro 2, resume la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros de 1995

Grupo Funcional de Bush, Jacoby-Medeiros		Tipo molecular de Ambler	sustrato de preferencia	Inhibición por Ac. clavulánico	inhibición por EDTA	Atributos de las Beta-Lactamasas en el Grupo Funcional
grupo	subgrupo					
1		C	cefalosporinas	-	-	Los genes a menudo son cromosómicos pero pueden ser plásmido-codificados. Confiere resistencia a todos los tipos de beta-lactámicos, excepto los carbapenems (a menos que se combinen con cambios en porinas). No son inhibidas por el ácido clavulánico.
2		A,D		+	-	La mayoría de enzimas del Grupo 2 son inhibidas por el ácido clavulánico (a menos que se indique lo contrario).
	2a	A	penicilinas	+	-	Incluyen penicilinas estafilocócica y enterocócica. Confiere alta resistencia a las penicilinas.
	2b	A	penicilinas, cefalosporinas	+	-	Beta-lactamasas de amplio espectro, incluyen TEM-1 y SHV-1, primordialmente de bacterias Gram. negativas.
	2be	A	penicilinas, cefalosporinas de espectro extendido y monobactam	+	-	Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) confieren resistencia a las penicilinas, oximinocefalosporinas y monobactámicos.
	2br	A	penicilinas	+	-	Beta-lactamasas tipo TEM (IRT) y una tipo SHV que son resistentes a los inhibidores.
	2c	A	penicilinas, carbenicilinas	+	-	Enzimas que hidrolizan la carbenicilina.
	2d	D	penicilinas cloxacilina	+	-	Enzimas que hidrolizan la cloxacilina-(oxacilina)-; inhibidas moderadamente por el ácido clavulánico.
	2f	A	penicilinas, cefalosporinas y carbapenem	-	+	Enzimas que hidrolizan los carbapenems con serina en la zona activa.
3	3a,3b,3c	B	la mayoría de betalactamasas incluyendo carbapenems	-	+	Metallo-beta-lactamasas que confieren resistencia a los carbapenems y todos los tipos de beta-lactámicos excepto los monobactams. No inhibidas por el

						ácido clavulánico.
<small>ªBush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros. 1995. A Functional Classification Scheme for Betalactamasas and its Correlation to Molecular Structure. Antimicrob. Agents Chemother. 39:1211–1233.</small>						

#### 2.1.4 BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Son enzimas que hidrolizan y generan resistencia a beta-lactámicos nuevos especialmente oximino-cefalosporinas y aztreonam. La mayoría de BLEEs son derivadas de las ampliamente difundidas beta-lactamasas TEM-1 y SHV-1. En la actualidad se han identificado al menos 160 BLEEs que en su mayoría se han asignado a los grupos TEM o SHV en números secuenciales.

Las betalactamasas pueden ser enzimas **inducidas**, al ser codificadas por un gen no funcional que se activa en presencia de un inductor, por esta razón, pueden activarse directamente en el paciente. O por otro lado, pueden ser enzimas de tipo **constitutivas**, no requiriendo la presencia de un inductor para producirse (7,19). Pueden actuar como **exoenzimas** excretándose al medio o podrían ser **enzimas intracelulares** retenidas en los espacios periplásmicos (11, 19).

### 2.1.5 TIPO DE $\beta$ -LACTAMASAS DE LAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.

Las  $\beta$ -lactamasas de las bacterias Gram negativas podemos distinguir dos tipos: **constitutivo o inducible**, codificadas por genes cromosómicos o extracromosómicos; por ejemplo *Haemophilus sp.*, *Neisseria sp.*, y *Bacteroides fragilis*. Por otro lado las betalactamasas se encuentran en cantidades más bien pequeñas y están localizadas en el espacio periplásmico (9).

### 2.1.6 TIPO DE $\beta$ -LACTAMASAS DE LAS BACTERIAS GRAM POSITIVAS.

Para las  $\beta$ -lactamasas de las bacterias Gram positivas se pueden citar dos tipos, las exoenzima inducible, producidas por genes o del tipo extracromosómico situadas en plásmidos pequeños no autotransferibles, con actividad de tipo penicilinasa (9).

Las bacterias Gram positivas producen una gran cantidad de betalactamasas, que se secretan al medio extracelular (19).

## 2.2 MECANISMO DE RESISTENCIA DE LAS $\beta$ - LACTAMASAS.

La producción de  $\beta$ -lactamasas ocurre por diversas modificaciones en la información genética (3,4). Estas modificaciones ocurren por dos tipos de mutaciones: cromosómicas o por elementos extracromosómicos (7).

En el tipo cromosómica, la resistencia ocurre por mutaciones en los genes de la bacteria, que controlan las funciones y estructuras sobre las que actúan los distintos antibióticos, modificando la susceptibilidad de la bacteria a ellos. En este caso, ocurre una modificación, en la secuencia de bases del ácido nucleico de la bacteria, transmitiendo esta información a su descendencia (resistencia en un solo escalón) o en el transcurso de varias generaciones (resistencia en varios escalones), haciendo a la bacteria totalmente resistente a la droga (7).

Estas mutaciones ocurren espontáneamente y pueden dar lugar a la alteración o **superproducción de una enzima** específica (7), o afectar proteínas que participan en la **permeabilidad de la membrana** alterando la entrada del antibiótico o bien, acumulación de éste, en el espacio periplásmico situado entre la membrana externa e interna de la bacteria (18).

El otro mecanismo de resistencia ocurre por elementos extracromosómicos, portadores de determinada información, como

lo son los plásmidos y los trasposones, que tienen la capacidad de transferirse de una bacteria a otra, de igual o diferente género y especie (11, 18). Estos mecanismos extracromosómicos se manifiestan por tres procesos: el primero por **conjugación** con el paso de un plásmido o de un trasposon, de una bacteria a otra, involucro el contacto de ADN de célula a célula; la segunda por **transformación** en la cual hay incorporación en el cromosoma bacteriano, de ADN presente en el medio; en este caso el ADN se adquiere del medio directamente, éste sale hacia alguna célula, por ejemplo, el factor de resistencia RTF, que es transferido de una bacteria a otra, por medio de un plásmido, a la hora del cruce de dos bacterias. Y la tercera, por **transducción** en donde el ADN proveniente de un bacteriófago se incorpora al ADN bacteriano (18). La resistencia a los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en patógenos productores de este tipo de enzimas se debe principalmente a los siguientes mecanismos:

- A. Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico por modificación en una barrera preexistente.
- B. Inactivación enzimática del antibiótico.
  - B.1. Mecanismo cromosómico.
  - B.2. Mecanismo mediado extracromosómicamente por plásmidos.
  - B.3. La hiperproducción de la enzima

- C. Modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico (alteración en las PBPs penicillin-binding-protein).
- D. resistencia por tolerancia.

### **2.3 ASPECTOS IMPORTANTES SOBRE LA RESISTENCIA A ASOCIACIONES DE $\beta$ -LACTÁMICOS.**

La resistencia a las asociaciones de  $\beta$ -lactámico e inhibidor de  $\beta$ -lactamasas se debe a la sobreproducción de la cefalosporinasa cromosómica del grupo 1. El patrón de resistencia incluye aminopenicilinas, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de primera y segunda generación y cefainicinas. Se elevan discretamente las CMI de las carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, y pueden encontrarse cepas con sensibilidad disminuida a todos los betalactámicos excepto los carbapenémicos (11).

La cloxacilinasasa OXA-1 no es tan bien inhibida como la TEM-1 por los diferentes inhibidores de betalactamasas. La hiperproducción de esta enzima, además de elevar la CMI de amoxicilina-ácido clavulánico, disminuye la sensibilidad a la cefpiroma (2-8  $\mu\text{g/ml}$ ) y a

la cefotaxima (0,5-2 µg/ml), sin afectar a la ceftazidima ni al aztreonam (4). Se puede sospechar su presencia en cepas resistentes a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y asociaciones de betalactámico e inhibidor de betalactamasas, y en sensibles a cefalotina (15). El fenotipo de las cepas hiperproductoras de betalactamasas del grupo 2b incluye CMI muy elevadas para aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y en menor grado para la amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de primera y segunda generación. Puede producirse también un ligero aumento de las CMI de ceftazidima y aztreonam (11, 17,18). Las cepas productoras de IRBL son resistentes a las penicilinas de amplio espectro, solas y en combinación con inhibidores de betalactamasas. Se mantienen sensibles a las cefalosporinas de primera y segunda generación y a las cefamicinas. La resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, junto con la sensibilidad completa a la cefazolina y la cefoxitina, sugieren la presencia de un mecanismo enzimático de resistencia diferente de la hiperproducción de TEM o de las alteraciones de la membrana (24).

## **2.4 IDENTIFICACION DE $\beta$ - LACTAMASAS POR EL SISTEMA MicroScan.**

El sistema MicroScan consta de un software, paneles y a veces un lector conectado al software.

Los paneles o Combos consisten en bandejas de microtubos de plástico en las cuales se incluyen hasta 27 a 30 sustratos reactivos para la identificación de las diferentes bacterias, también incluyen microdiluciones en caldo Mueller Hinton de diversos antibióticos para efectuar las pruebas de susceptibilidad de los diferentes antibióticos.

Existen los más usados son:

- Panel urinario para bacilo Gram negativo
- Panel sistémico para bacilo Gram negativo, toda muestra que no sea orina pero que sea bacilo Gram negativo
- Panel positivo, para la identificación de estafilococos y estreptococos;

Cabe mencionar que en el caso que sea un estreptococo que requiera sangre para su recuperación solo nos servirá este panel para la identificación más no para el antibiograma que en este caso se realizara con el método cualitativo.

Los paneles se suministran en un estado en las cuales los sustratos se encuentran en estado deshidratado lo cual permite que

el envío resulte más conveniente y permita el almacenamiento a temperatura ambiente y una vida útil más prolongada

Los microtubos se inoculan con una suspensión en la cual se ha calculado la concentración de bacterias por turbidez; esto es lo equivalente al tubo 05 de la escala de McFarland; se realiza la incubación a 35° C por 18-24 horas.

Los resultados bioquímicos se pueden interpretar visualmente luego de la cual este resultado se convierte en un número de biotipo de siete u ocho dígitos que puede traducirse en una identificación en un libro de códigos suministrado por el fabricante. De forma alternativa puede emplearse la forma semiautomatizada (lector automático) de las bandejas para detectar el crecimiento bacteriano o cambios de color por diferencias en transmisión de luz. Las diferencias de los pulsos electrónicos son analizadas automáticamente por una computadora que compara patrones de reacciones con un programa interno para determinar la probabilidad de las identificaciones.

#### • IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO:

La identificación del microorganismo se basa en las reacciones bioquímicas positivas y negativas que se producen en los paneles de identificación y combinados. En algunos casos, la identificación también depende de si un microorganismo crece o no en la presencia de concentraciones específicas de un agente

antimicrobiano. Cuando es así, los posillos de identificación de crecimiento o no crecimiento antimicrobiano forma parte del proceso de identificación y puede formar parte o no de la pauta de sensibilidad del microorganismo.

**Número de Biotipo:** Después de que un instrumento MicroScan lee un panel de identificación o combinado y trasmite los resultados bioquímicos al sistema, éste convierte los resultados en una serie de números que se denominan **números de biotipo**: Cada dígito del número de biotipo representa hasta tres pruebas de sustratos bioquímicos y el número de cada dígito representa un modelo de resultados positivos o negativos.

• **INTERPRETACIONES DE RESULTADOS:**

Los resultados que obtiene el sistema interpretan las sensibilidades según cada microorganismo además de la identificación de este. Los resultados de aislamiento muestra las siguientes interpretaciones: **Sensible**, **Intermedio** o **Resistente**. También existen otros tipos de interpretaciones, tales como: **ESBL**, **¿ESBL?**, **IB**, **BLAC**.

## **2.5 $\beta$ -LACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO O AMPLIADO: (BLEE o ESBL)**

Hidrolizan todos los  $\beta$ -lactámicos excepto los carbapenems y las cefamicinas, son mediadas por plásmidos, no son inducibles y existe gran variedad genética entre las cepas productoras de ese tipo de enzimas. En caso de existir estas ES $\beta$ L confirmadas el laboratorio deberá informar de resistencia, según los lineamientos de la CLSI a todas las cefalosporinas, a penicilinas de amplio espectro y aztreonam; ya que puede existir una aparente susceptibilidad in vitro a algunos de estos agentes.

Estas enzimas aparecen de los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*.

**Interpretación de ES $\beta$ L:** Se ha producido un aumento de aislamientos de productores de betalactamasa de “espectro ampliado” (ES $\beta$ L). La identificación de cepas ES $\beta$ L ayuda al médico a supervisar la terapia del paciente con mayor detenimiento y seleccionar la terapia antibiótica alternativa, según sea necesario.

Los paneles MicroScan que contienen screening de ES $\beta$ L contienen cefpodoxima a una concentración de 4 ug/ml (mostrada en el panel como **ES $\beta$ L-a**) y ceftazidima a una concentración de 1 ug/ml (mostrada como **ES $\beta$ L-b**)

**Confirmación de ES $\beta$ L:** El screening de los resultados de las pruebas de sensibilidad para cepas productoras de ES $\beta$ L puede ser útil para el laboratorio a la hora de ofrecer al personal clínico datos esenciales para el cuidado del paciente. La prueba de confirmación recomendada por el CLSI (Comité nacional de

estándares para laboratorios clínicos) de *E. coli*, *K. oxytoca* y *K. pneumoniae* es una disminución  $\geq 3$ mcg las MIC de los microorganismos sospechosos frente a la ceftazidima o cefotaxima en presencia de una concentración fija de 4 ug/ml de ácido clavulánico (clavulanato potásico) frente a su MIC cuando se analizan por separado.

También ofrece resultados de susceptibilidad tanto para imipenem y meropenem, elecciones terapéuticas recomendadas para cepas confirmadas; además también ofrece elecciones terapéuticas para el tratamiento de cepas que presenten otro mecanismo de resistencia diferente al del ESBL, es decir cepas negativas.

- ✓ **¿ESBL?**: Posible productor de ESBL.
- ✓ **ESBL**: Productor de ESBL
- ✓ **R\***: Indica resistencia a cefalosporinas, penicilinas y aztreonam debido a  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado **confirmado (ESBL)**.

## 2.6 MARCADOR DE BETALACTAMASA INDUCIBLE (IB)

Algunos microorganismos Gram negativos, cuando se tratan con determinado antimicrobiano, pueden empezar a producir enzimas inducibles que descomponen los antibióticos

betalactámicos. El sistema puede avisar los microorganismos gram negativos que tengan constancia que poseen estas betalactamasas inducibles. Esta marca pone sobre aviso al laboratorio y al médico del posible fracaso terapéutico si se utiliza uno de los antimicrobianos betalactámicos. Si se dispone del aviso de betalactamasa inducibles, las interpretaciones **S** (sensible) se muestran como **IB**.

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. COBERTURA DEL ESTUDIO.**

##### **3.1.1. Campo de verificación.**

###### **3.1.1.1. Ubicación espacial.**

Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna.

###### **3.1.1.2. Ubicación temporal.**

El presente trabajo de investigación se realizó en el periodo de 01 enero 2008 - 30 noviembre 2008.

### 3.1.2. Población de estudio.

293 cepas patológicas susceptibles de betalactamasas identificados por prueba de cribado en el sistema de MicroScan Dried Gram Negative and gram positivos (Dade Behring) de las áreas de hospitalización pudiendo ser de; urocultivo, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, catéter, secreción orotraqueal, hemocultivo, secreción de herida, líquido peritoneal, secreción bronquial, absceso abdominal.

Para identificar la población objetivo se analizaron 1,387 cultivos reportados por el laboratorio clínico del Hospital, y se identificaron 462 cultivos positivos para bacterias Gram negativas y Gram positivas. 925 son cultivos negativos.

Posteriormente a los 462 cultivos se les realizó el montaje de los paneles liofilizados convencionales para gram negativos y gram positivos como prueba de cribado, con el propósito de identificar a cepas susceptibles de betalactamasas (BLAC), betalactamasas de espectro extendido (ESBL) e inductores de betalactamasas (IB) y así se encontraron 293 cepas para Gram negativas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* susceptibles de ESBL. *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* susceptibles de inducir betalactamasas (IB) y para Gram positivos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,

*Staphylococcus haemolyticus* susceptibles de betalactamasas (BLAC).

c. Criterios de inclusión

- Se estudiaron todos los resultados de cultivos positivos y antibiograma de las áreas de hospitalización de cepas Gram negativas y Gram positivos del Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna.
- Se incluyeron todos los cultivos patológicos informados por el Laboratorio Clínico como cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

d. Criterios de exclusión

- Se excluirán a los antibióticos que no sean betalactámicos del antibiograma.

**3.1.3. Unidad de Análisis**

- Informe de resultados y características de los cultivos examinados por el sistema de MicroScan Negative Combo Panel Type 32 (Dade Behring, USA) Y positive combo panel 35 (Dade Behring, USA)

### **3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.**

- Se utilizó un diseño descriptivo observacional prospectivo de prevalencia de betalactamasas en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud - Tacna, durante el período comprendido entre el 01 de enero 2008 al 30 de noviembre 2008.

### **3.3. MATERIALES**

#### **3.3.1. Material.**

- Fichas de recolección de datos elaborado por el investigador.

#### **3.3.2. Equipos.**

- Base de datos del programa automatizado MicroScan del laboratorio de microbiología.

### **3.4. RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS.**

#### **3.4.1 De la técnica de recolección de información.**

- Se realizó mediante un formato de datos impreso por el programa automatizado del sistema MycroScan (Dade Behring), que incluye datos del paciente, historia clínica, tipo

de espécimen, servicio detectado, resultado confirmado o negativo para ESBL y análisis de resistencia bacteriana, según la MIC, correspondiente para cada paciente, dicha información se recolecto con la revisión de historias clínicas y se documento en fichas de recolección de datos. ( se adjunta en anexos el modelo de ficha de recolección de datos)

- Para la confiabilidad de la información obtenida se hizo una impresión diaria de cada reporte con resultado confirmado de los cultivos estudiados; se seleccionaron las variables de estudio, de acuerdo con los objetivos de la investigación, y se introdujo la información recolectada a una base de datos.

### **3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO**

El ordenamiento, organización y control de calidad de la información recolectada se realizó en una base de datos. Los cálculos se realizaron utilizando sistemas de computación. En el análisis univariado se utilizó estadística descriptiva con formulas de Distribución de Frecuencias de cada una de las variables. Tablas de contingencia para estudiar relación entre variables de interés, Chi-cuadrado con un margen de error  $p < 0,05$  y modelos de regresión logarítmica para estimar tendencias.

Por ultimo, para resumir la información se utilizaron como medidas estadísticas indicadores como proporciones, porcentajes, prevalencias.

Para la representación de la información obtenida se diseñaron gráficos estadísticos.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se analizaron 1,387 cultivos, los cuales se obtuvieron de los diferentes servicios de hospitalización, durante el periodo de estudio 01 enero al 30 noviembre 2008 en el Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna. De los 1,387 cultivos se identificaron 462 cultivos positivos para gérmenes gram negativos y gram positivos, de ellas 311 son cepas Gram negativas y 151 son cepas Gram positivas, de las 311 Gram negativas, 121 mostraron ser cepas susceptibles de ESBL, 95 son susceptibles de inducir betalactamasa, 95 son otras especies de gram negativas. De las 121 cepas susceptibles de ESBL se identificaron a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, de ellas 55 cepas no mostraron producción de ESBL, 45 cepas han sido informadas como posibles productores de ESBL y 21 cepas son confirmadas como productores ESBL.

De los Gram positivos se identificaron 151 cepas. De las cuales 77 son susceptibles de BLAC y 74 son otras especies de Gram positivos, de las 77 cepas susceptibles de BLAC, 76 son productores de betalactamasas mostrando una prevalencia igual a 42,2% entre todos los Gram positivos.

A continuación se tabula y grafica los resultados para el grupo de cepas susceptibles de betalactamasas en las que se incluyen a las Gram negativas susceptibles de ESBL (n=121), IB (n=95) y a las cepas gram positivas susceptibles de BLAC (n=77) con un total de 293 para su posterior interpretación.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 01: Frecuencia de cepas Gram negativas y Gram positivas según estación del año en el Hospital EsSalud de Tacna, Enero a Diciembre del 2008**

Estación	Gram			
	Gram positivo		Gram negativo	
	n	%	n	%
Primavera	24	31,1%	76	35,2%
Verano	20	26 %	48	22,2%
Otoño	13	16,9%	42	19,4%
Invierno	20	26 %	50	23,2%
Total	77	100%	216	100%

Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

	Valor	g l	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	1,001	3	0,801
*Significativo si $p < 0,05$			

En el cuadro 1, se observa la relación entre Gram negativas y Gram positivas según estación del año de lo que se obtuvo por prueba estadística Chi-cuadrado no hay relación significativa entre cepas por tipo de Gram según estación de año.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 2: Frecuencia de cultivos analizados según tipo de muestra**

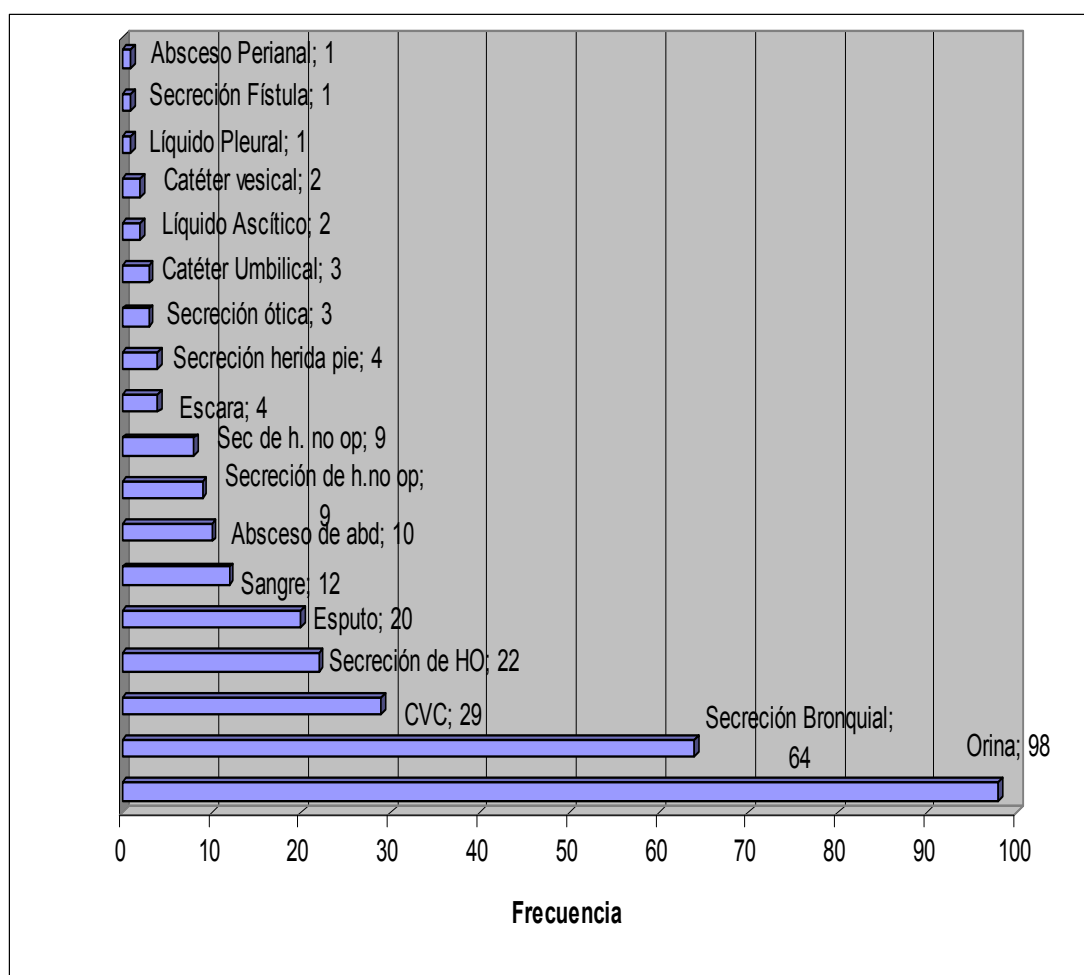
<b>MUESTRA</b>	<b>Nº de cultivos</b>	<b>%</b>
Orina	98	33,4%
Secreción Bronquial	64	21,8%
CVC	29	9,9%
Secreción de Herida Operatoria	22	7,5%
Espujo	20	6,8%
Sangre	12	4,1%
Absceso de abdomen	10	3,4%
Secreción de herida no operatoria	9	3,1%
Líquido Peritoneal	8	2,7%
Escara	4	1,4%
Secreción herida pie o absceso de pie	4	1,4%
Secreción ótica	3	1,0%
Catéter Umbilical	3	1,0%
Líquido Ascítico	2	0,7%
Catéter Vesical	2	0,7%
Líquido Pleural	1	0,3%
Secreción Fístula pancreática	1	0,3%
Absceso Perianal	1	0,3%
<b>Total</b>	<b>293</b>	<b>100%</b>

\* Catéter Venoso Central

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRAFICO 1: Frecuencia de cultivos analizados según tipo de muestra**



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el Cuadro 2 y Gráfico 1 se observa que de los 293 cultivos patológicos de cepas susceptibles de betalactamasa; la mayor frecuencia corresponde a cultivos de orina encontrándose 98 cultivos que representa el 33,4% y le sigue los cultivos de secreción bronquial con 55 aislados representando el 18,8%, cultivos de catéter venoso central 9,9%, secreción de herida operatoria 7,5%, esputo 6,8%, sangre 4,1%, absceso de abdomen 3,4%. Llama la atención que solo fueron informados dos cultivos de líquido ascítico, dos de catéter vesical y un cultivo de líquido pleural.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

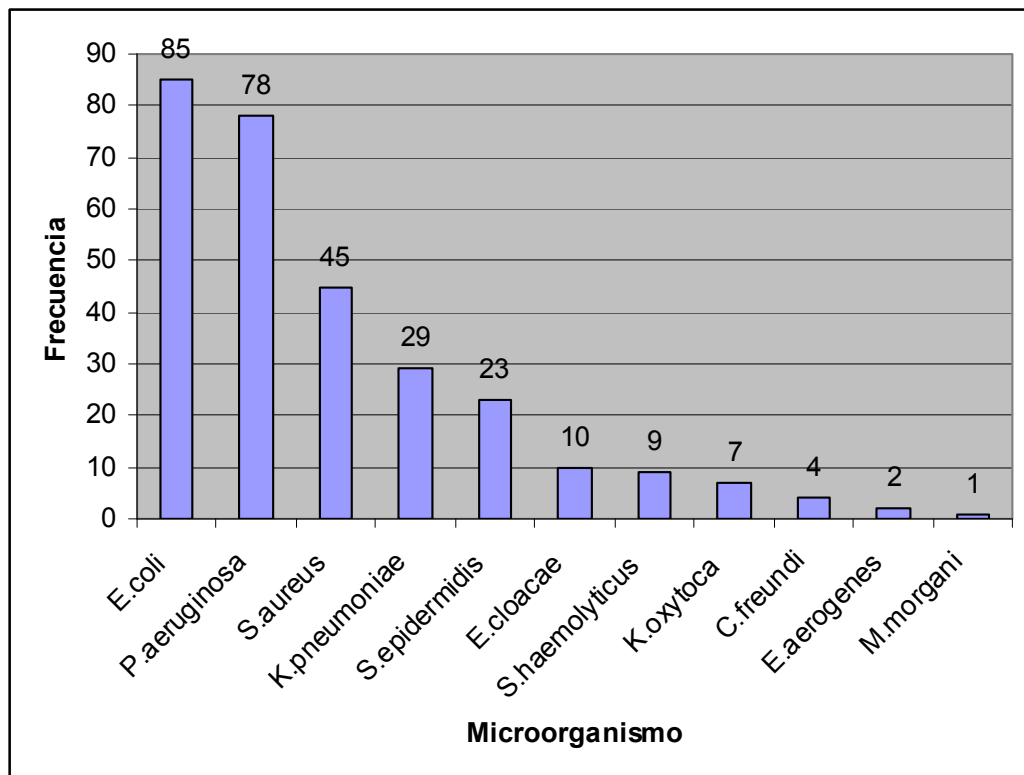
**CUADRO 3: Frecuencia de cepas**

<b>CEPAS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Escherichia coli</i>	85	29%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78	26,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	15,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	9,9%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	7,8%
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	3,4%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	3,1%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	2,4%
<i>Citrobacter freundii</i>	4	1,4%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,7%
<i>Morganella morganii</i>	1	0,3%
<b>Total</b>	<b>293</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRÁFICO 2: Frecuencia de cepas**



Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

En el Cuadro 3 y Gráfico 2 se observa que de los 293 cultivos patológicas susceptibles de betalactamasa recolectadas de enero a noviembre 2008; se identificaron con mayor frecuencia cepas de *E. coli* 29% (n=85), le sigue un 26,6% (n=78) de *Pseudomonas aeruginosa*, el 15,4% de *Staphylococcus aureus*. Se encontró menor frecuencia a *C. freundii* (1,4%), *E. aerogenes* (0,7%), *M. morganii* (0,3%).

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 4: Distribución porcentual de cepas según servicio**

CEPAS	SERVICIO													
	Medicina		UCIN		Cirugía		Obstetricia		Neonatología		UCI		Pediatria	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	42	24,7%	3	14,3%	26	52%	6	60%	1	9,1%	7	24,1%	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	10%	5	23,8%	1	2%	2	20%	1	9,1%	1	3,4%	2	100%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	2,4%	-	-	-	-	-	-	3	27,3%	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	14,1%	5	23,8%	8	16%	1	10%	-	-	7	24,1%	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	7,1%	2	9,5%	2	4%	-	-	6	54,5%	1	3,4%	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	2,9%	1	4,8%	1	2%	-	-	-	-	2	6,9%	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56	32,9%	5	23,8%	10	20%	1	10%	-	-	6	20,7%	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	3,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	4	13,8%	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	3	1,8%	-	-	1	2%	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,6%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,4%	-	-
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	1	2%	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	170	100%	21	100%	50	100%	10	100%	11	100%	29	100%	2	100%

\*UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

\*\*UCIN = Unidad de Cuidados Intermedios

Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

#### CUADRO 4A: Distribución porcentual de cepas según servicio

	Valor	g l	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	145,955	60	0,000
*Significativo si $p < 0,05$			

En el Cuadro 4 se observa que la cepa más frecuente en el servicio de medicina es *P. aeruginosa* (32,9%) le sigue *E. coli* con el 24,7%, las cepas más frecuentes en la unidad de cuidados intermedios (UCI) fueron; *K. pneumoniae* (23,8%), *S. aureus* (23,8%), *P. aeruginosa* (23,8%), en el servicio de cirugía la cepa mas frecuente fue *E. coli* (52,0%).

En UCI se observo con mayor frecuencia a *Escherichia coli* (24,1%), y *Staphylococcus aureus* (24,1%).

En neonatología la cepa que mas predomino fue *Staphylococcus epidermidis* con un 54,5%.

Existe una diferencia significativa de presencia de cepas susceptibles de betalactamasa según servicio ( $p:0,000$ )

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 5: Relación entre muestra y coloración Gram**

cultivo	Gram		total
	positivo	negativo	
sangre	9	3	12
catéter venoso central	24	5	29
secreción bronquial	16	48	64
absceso de abdomen	2	8	10
escara	2	2	4
esputo	6	14	20
secreción de herida operatoria	3	19	22
orina	3	95	98
secreción ótica	2	1	3
catéter umbilical	3	-	3
líquido peritoneal	1	7	8
líquido ascítico	1	1	2
líquido pleural	1	-	1
secreción de herida no operatoria	3	6	9
secreción fístula pancreática	-	1	1
secreción herida pie o absceso de pie	1	3	4
absceso perianal	-	1	1
catéter vesical	-	2	2
total	77	216	293

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	g l	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	109,871	17	0,001
*Significativo si $p < 0,05$			

En el Cuadro 5 llama la atención que de los 64 cultivos de secreción bronquial se encontraron mayormente cepas Gram negativas que Gram positivas, 48 y 16 respectivamente.

Del los 293 cultivos patológicos se determino con mayor frecuencia los urocultivos (n=98) de los cuales el 97% se aisló cepas gram negativas y el 3% son cepas gram positivas.

Del total de cultivos de secreción bronquial (n=64), el 75% se aislaron cepas gram negativas y el 25% son cepas gram positivas.

Del total de hemocultivos (n=12), el 75% se aislaron cepas gram positivas y el 25% son cepas gram negativas.

Del total de cultivos se aislaron predominantemente cepas gram negativas que correspondió a urocultivos (n=98) y cultivos de secreción bronquial (n=64).

Existe diferencia significativa según tipo de Gram en relación al tipo de cultivo (p: 0,001).

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

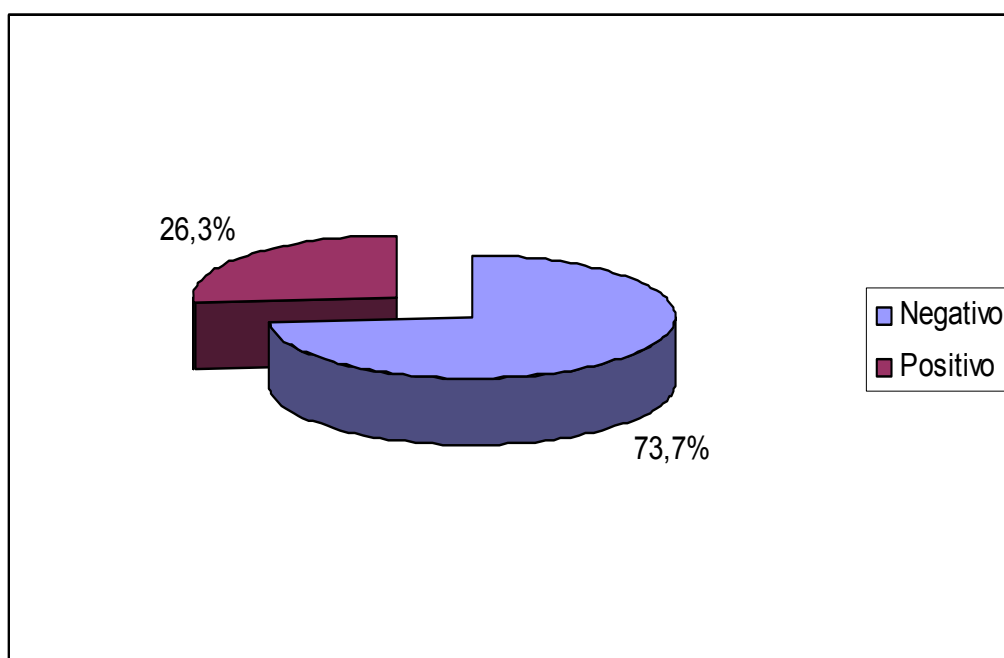
**CUADRO 6: Relación porcentual de cepas Gram negativas y Gram positivas**

<b>CEPAS</b>		<b>Nº</b>	<b>%</b>
GRAM	Negativo	216	73,7 %
	Positivo	77	26,3 %
<b>Total</b>		<b>293</b>	<b>100 %</b>

**Fuente:** Departamento de Microbiología/EsSalud Tacna

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRAFICO 3: Relación porcentual de cepas Gram negativas y Gram positivas**



Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna.

En el Cuadro 6 y Gráfico 3 se observa que de los 293 cultivos susceptibles de betalactamasa analizados en el año 2008; se aislaron predominantemente cepas Gram negativas en un 73,7% y menor frecuencia cepas gram positivas con un porcentaje de 26,3%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

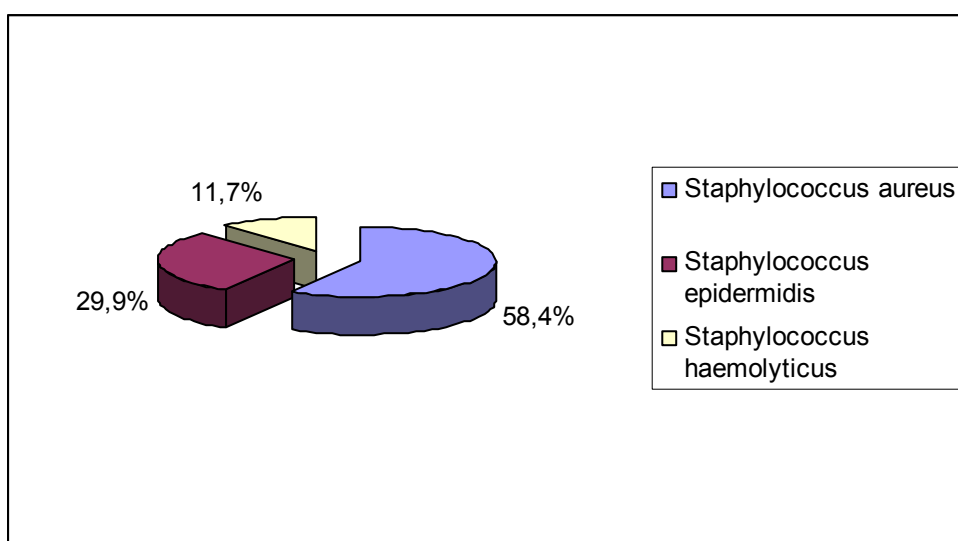
**CUADRO 7: Relación de frecuencia entre cepas Gram positivas**

CEPAS	Gram Positivo	
	Nº	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	58,4%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	29,9%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	11,7%
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Departamento de Microbiología/EsSalud Tacna

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRAFICA 4: Frecuencia de cepas Gram positivas**



Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

En el Cuadro 7 y Gráfico 4 muestra la frecuencia de cepas Gram positivas, de las 293 muestras analizadas, en 77 muestras se encontraron cepas Gram positivas de las cuales hay mayor frecuencia de *Staphylococcus aureus* que representó el 58,4% de todas las cepas Gram positivas susceptibles de betalactamasa.

Se encontró 23 cultivos de *Staphylococcus epidermidis* que representó el 29,9% de los 77 cultivos Gram positivo y 9 cultivos de *Staphylococcus haemolyticus* que representó el 11,7%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

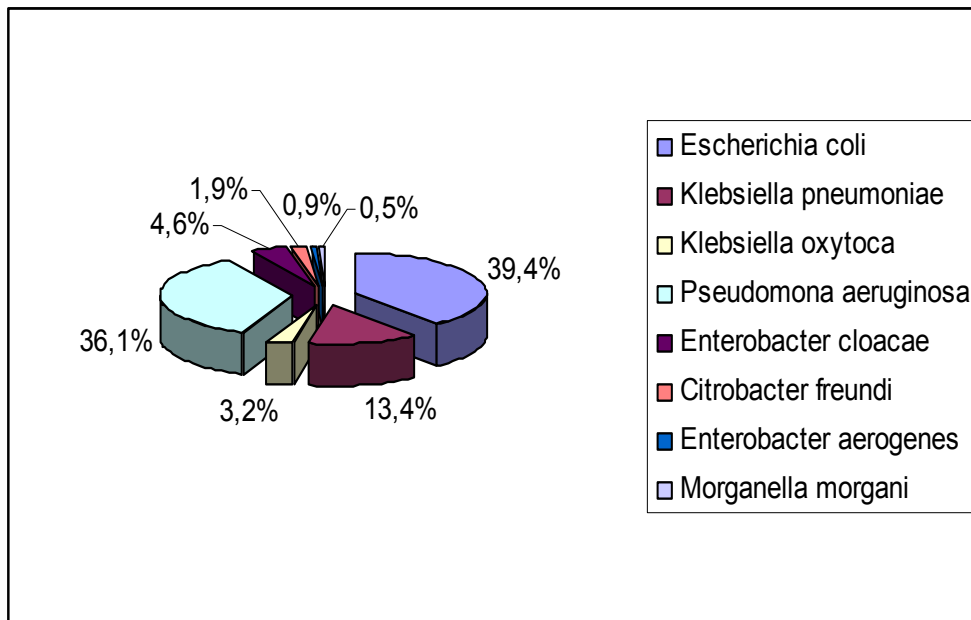
**CUADRO 8: Frecuencia de cepas Gram negativas.**

CEPAS	Gram Negativo	
	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	85	39,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	13,4%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	3,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78	36,1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	4,6%
<i>Citrobacter freundii</i>	4	1,9%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,9%
<i>Morganella morganii</i>	1	0,5%
<b>Total</b>	216	100%

**Fuente:** Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRÁFICO 5: Frecuencia de cepas Gram negativas**



Fuente: Servicio Patología-Microbiología/EsSalud Tacna

En el Cuadro 8 y Gráfico 5 se observa que la cepa con mayor frecuencia entre los Gram negativos de los cultivos analizados es *Escherichia coli* 39,4%, luego esta con el 36,1% *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* 13,4%, *Enterobacter cloacae* 4,6%, *Klebsiella oxytoca* 3,2%, *Citrobacter freundii* 1,9%, *Enterobacter aerogenes* 0,9%, *Morganella morganii* 0,5%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 9: Producción de betalactamasas de cepas Gram positivas**

CEPA		Gram positivo	
		Nº	%
<b>Blac*</b>	No Produce	1	1,3%
	Produce	76	98,7%
<b>Total</b>		77	100,0%

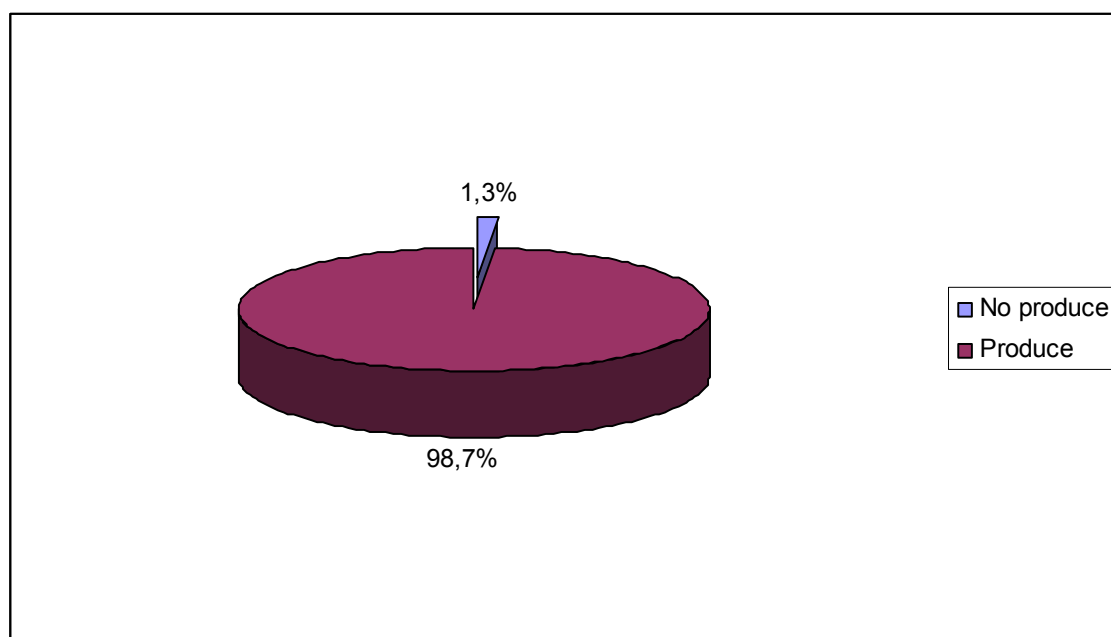
\*Productor de betalactamasa.

**Fuente:** base de datos del sistema MicroScan,  
Ficha de recolección de datos

En el Cuadro 9 se observa que de las 77 cepas Gram positivas identificadas en el hospital ESSALUD Tacna de enero a noviembre 2008 por el método de MicroScan, se determinó predominantemente el 98,7% cepas Gram positivas productoras de betalactamasas y el 1,3 % de cepas Gram positivas no produce betalactamasa

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRÁFICO 6: Producción de betalactamasas de las cepas Gram positivas**



**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

En el cuadro 9 y Gráfico 6 muestra que de todas las cepas Gram positivas aisladas de los 77 cultivos Gram el 98,7 % produjeron betalactamasas y el 1,3 % no produjeron betalactamasas.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 10: Producción de betalactamasas de las cepas Gram positivas**

CEPAS		Productor de Blac	
		Nº	%
Gram Positivo	<i>Staphylococcus aureus</i>	45	59,2%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	30,3%
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	10,5%
<b>Total</b>		76	100%

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

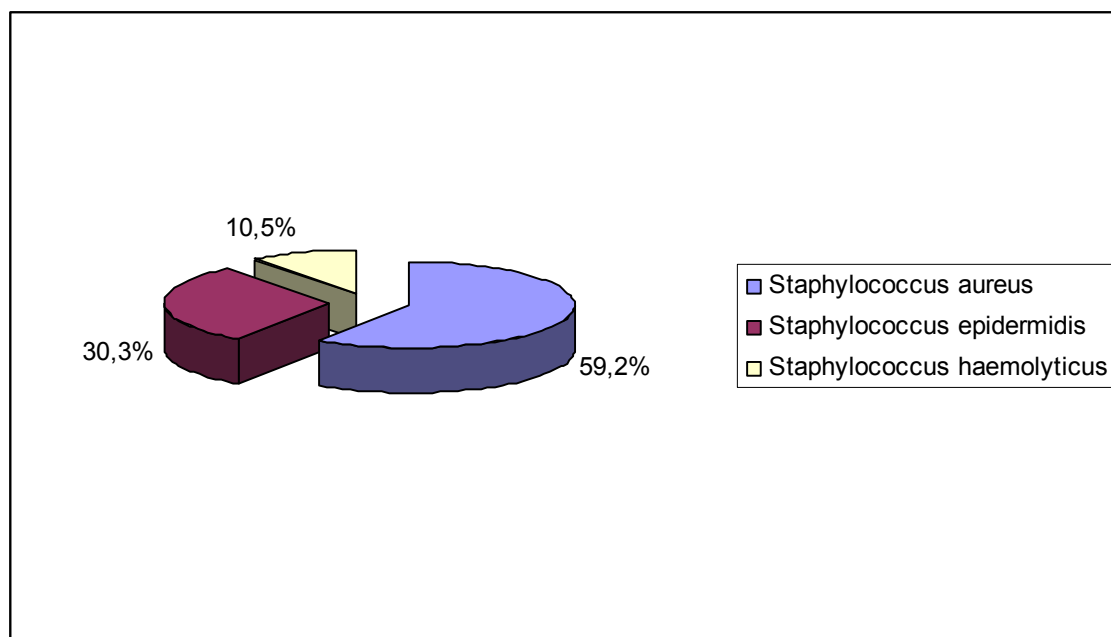
**CUADRO 10A: Prevalencia de betalactamasa en Gram positivas**

Gram	Prevalencia de betalactamasas
Gram positivos	42,2 %

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD – TACNA PERÍODO 2008.**

**GRÁFICO 7: Distribución porcentual de cepas Gram positivas que producen betalactamasas**



**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

En el Cuadro 10 y gráfico 7, se observa la mayor frecuencia de cepas gram positivas productoras de betalactamasas es *Staphylococcus aureus* con 45 aislados (59,2%), le siguió *Staphylococcus epidermidis* con 23 aislados (30,3%) y la menor frecuencia fue de *Staphylococcus haemolyticus* con 8 aislados (10,5%).

Vale la pena mencionar que de todos los Gram positivos identificados (n=117), 77 son cepas susceptibles de BLAC. De ellas, 76

son productores de betalactamasas mostrando una prevalencia igual a 42,2% entre todos los Gram positivos.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD – TACNA PERÍODO 2008.**

**CUADRO 11: Distribución porcentual de productores BLEE e inductores betalactamasa de cepas Gram negativas**

BLEE, IB	Gram negativas	
	Nº	%
No produce BLEE	55	25,5%
Produce confirmadas BLEE	21	9,7%
Posible producción BLEE	45	20,8%
<b>Sub-total</b>	<b>121</b>	<b>56%</b>
Induce betalactamasas	51	23,6%
No Induce betalactamasa	44	20,4%
<b>Sub-total</b>	<b>95</b>	<b>44%</b>
<b>Total</b>	<b>216</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

El cuadro 11, se observa a todos los Gram negativos (216) de los cuales 121 son susceptibles de producir BLEE entre ellas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca* y 95 son cepas Gram negativas susceptibles de inducir betalactamasa entre ellas *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*.

De las 121 cepas susceptibles de ESBL, 55 cepas no mostraron producción de ESBL, 45 cepas han sido informadas como posibles productores de ESBL y 21 cepas han sido confirmadas como productores ESBL con paneles de sistema MicroScan Dried ESBL confirmation, recomendada para su uso por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), al evaluar la concentración inhibitoria mínima para ceftazidima y cefotaxima solos y en combinación con ácido clavulánico.

Los resultados muestran una prevalencia de cepas productores confirmados de ESBL igual a 5,7% del total de cepas Gram negativas (n=293).

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 12: Cepas Gram negativas posibles productores BLEE\***

CEPAS	Posible BLEE*	
	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	27	60,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	33,3%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	6,7%
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

\*Betalactamasa de espectro extendido

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

**CUADRO 12 A: Prevalencia de posible producción de BLEE en Gram negativos.**

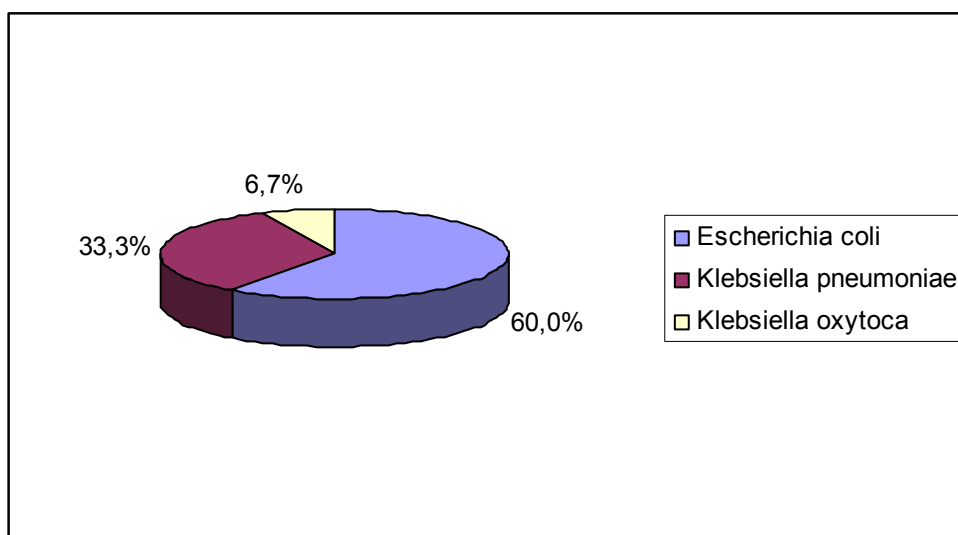
Gram	Prevalencia de Posible producción de BLEE*
Cepas Gram negativas	12,2%

\*Betalactamasa de espectro extendido

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRAFICO 8: Cepas Gram negativas posibles productores BLEE\***



\* Betalactamasa de espectro extendido

Fuente: base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

El cuadro 12 y gráfico 8, muestra que de las 45 cepas Gram negativas posibles productores de BLEE, hay mayor frecuencia de *Escherichia coli* 60%, le sigue *Klebsiella pneumoniae* 33,3%, *Klebsiella oxytoca* 6,7%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 13: Cepas productoras BLEE confirmadas**

CEPA	Productores BLEE	
	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	18	85,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	14,3%
TOTAL	21	100%

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan,  
Ficha de recolección de datos

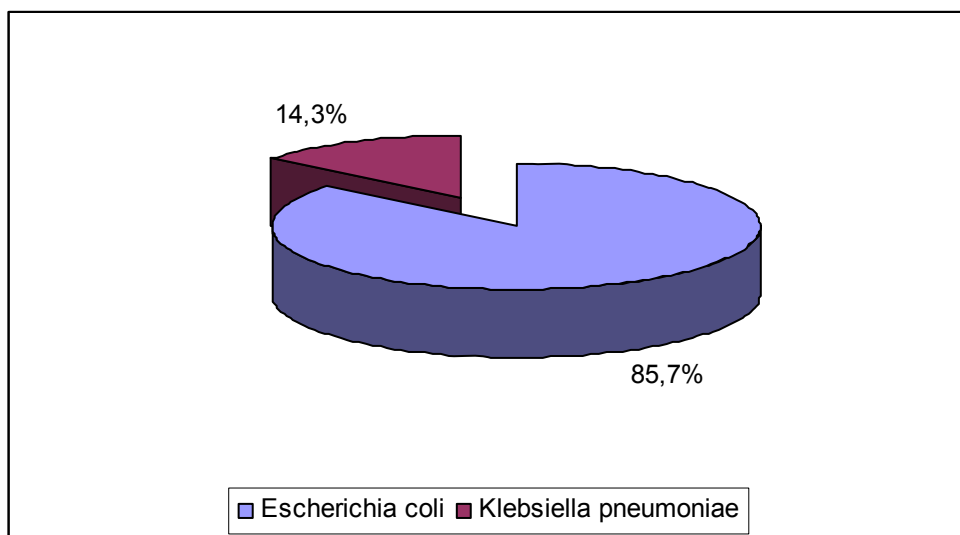
**CUADRO 13 A: Prevalencia de BLEE confirmadas en Gram negativas.**

Gram	Prevalencia de BLEE* confirmadas
Cepas Gram negativas	5,7%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**GRÁFICO 9: Cepas productoras BLEE confirmadas**



Fuente: Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

En el cuadro 13 y su gráfico 9 muestra que de todas las cepas confirmadas productoras de betalactamasa de espectro extendido solo 21 fueron confirmadas de las cuales 18 son *E. coli* (85,7%) y 3 son *Klebsiella pneumoniae* (14,3%). La prevalencia de las 21 cepas confirmadas es igual a 5,7% del total de cepas gram negativas analizadas de las áreas de hospitalización de enero-noviembre 2008.

La prevalencia de *E.coli* BLEE confirmadas es 18%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD – TACNA PERÍODO 2008.**

**CUADRO 14: Distribución porcentual de inductores betalactamasa de cepas Gram negativas**

IB	Gram negativa	
	Nº	%
No induce betalactamasas	44	46,3%
Induce betalactamasas	51	53,7%
<b>Total</b>	95	100,0%

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan,  
Ficha de recolección de datos

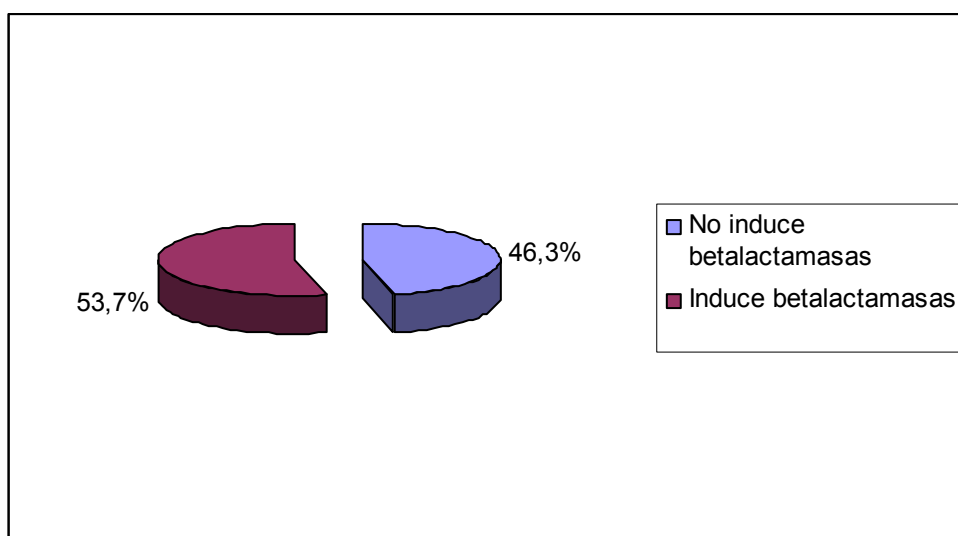
**CUADRO 14 A: Prevalencia de inductores de betalactamasas (IB) en Gram negativas.**

GRAM	Prevalencia de inductores de betalactamasas (IB)
Cepas Gram negativas	13,8%

Fuente: Base de datos del sistema MicroScan,  
Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**Gráfico 9: Distribución porcentual de inductores betalactamasa de cepas Gram negativas**



**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan; Ficha de recolección de datos

En el cuadro 14 y gráfico 9: se observa que de las cepas Gram negativas que inducen betalactamasas entre ellas, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, en nuestro medio se encontraron 95 cultivos de las cuales 51 (53,7%) son inductores de betalactamasa positivo y 44 (46,3%) no inducen betalactamasas.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 15: Antibiograma de cepas posible productores BLEE**

ANTIBIOGRAMA		cepas posible productor BLEE					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Ampicilina	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	27	100%	15	100%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Ampicilina/ Sulbactam	Sensible	1	3,7%	-	-	-	-
	Resistente	17	63 %	13	86,7%	3	100%
	Intermedio	9	33,3%	2	13,3%	-	-
Amoxicilina/ Ac.Clavulánico	NSR*	13	48,2%	5	33,4%	-	-
	Sensible	6	22,2%	2	13,3%	1	33,3%
	Resistente	5	18,5%	8	53,3%	1	33,3%
	Intermedio	3	11,1%	-	-	1	33,3%
Piperazilina/ Tazobactam	Sensible	23	85,2%	4	26,7%	1	33,3%
	Resistente	3	11,1%	8	53,3%	1	33,3%
	Intermedio	1	3,7%	3	20 %	1	33,3%

\*NSR = No se realizó Antibiograma

Fuente: Ficha de recolección de datos, base de datos del sistema MicroScan

En el cuadro 15: muestra el índice de resistencia bacteriana para penicilinas por cepas posibles productores de ESBL. Como era de esperarse la resistencia de *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* a la ampicilina es el 100% ya que este antibiótico no tiene actividad contra Gram negativos.

Los índices de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* resultaron altos para ampicilina/sulbactam (86,7%), la resistencia de *E.coli* es de 63% para ampicilina/sulbactam con muy poca sensibilidad de 3,6%.

La resistencia de *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* para amoxicilina/ac. Clavulánico es de 18,5% y 53,3% respectivamente. Cabe destacar que el inhibidor de betalactamasas Ac. Clavulánico en combinación con amoxicilina ha demostrado ser más efectiva que ampicilina/sulbactam.

Llama la atención que *klebsiella neumoniae* hizo resistencia en un 53,3% a piperazilina/tazobactam sin embargo *E.coli* mantiene una significativa sensibilidad de 85,2% a piperazilina/tazobactam.

Según las recomendaciones de la CLSI es que el análisis in Vitro de estos agentes antimicrobianos puede sugerir una interpretación de sensibilidad, no representa un tratamiento clínico eficaz.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 16: Antibiograma de cepas posible productores BLEE**

ANTIBIOGRAMA		Microorganismo posible productor BLEE					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cefazolina	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	27	100%	15	100%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Cefalotina	NSR*	13	48,1%	5	33,3%	-	-
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	14	51,9%	10	66,7%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Ceftazidima	Sensible	2	7,4%	1	6,7%	-	-
	Resistente	25	92,6%	14	93,3%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxona	Sensible	2	7,4%	2	13,3%	-	-
	Resistente	25	92,6%	13	86,7%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-	-	-

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** base de datos del sistema MicroScan y ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 17: Antibiograma de cepas posible productores BLEE**

ANTIBIOGRAMA		Microorganismo posible productor BLEE					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aztreonam	NSR*	14	51,9%	9	60,0%	3	100%
	Sensible	1	3,7%	3	20,0%	-	-
	Resistente	12	44,4%	3	20,0%	-	-
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Imipinem	Sensible	27	100%	14	93,3%	3	100%
	Resistente	-	-	1	6,7%	-	-
	Intermedio	-	-	-	-	-	-
Meropenem	NSR*	13	48,1%	9	60,0%	3	100%
	Sensible	14	51,9%	5	33,3%	-	-
	Resistente	-	-	1	6,7%	-	-
	Intermedio	-	-	-	-	-	-

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** base de datos del sistema MicroScan  
Ficha de recolección de datos

En los cuadros N° 16 y 17 muestra el índice de resistencia de cepas posibles productores de ESBL a las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactams, según el MIC reportada para cada cepa, obtenida por los paneles de microdilución de MicroScand.

Los índices de resistencia antibiótica para *Escherichia coli* resultan altos para ceftazidima 92,6%, ceftriaxona 92,6%. En cuanto a *klebsiella pneumoniae* muestra índices de resistencia predominantemente para ceftazidima 93,3% y ceftriaxona 86,7%. *Klebsiella oxytoca* muestra índices de resistencia del 100% a todas las cefalosporinas analizadas.

Llama la atención el índice de resistencia de *Escherichia coli* al aztreonam 44,4%. *Klebsiella pneumoniae* es 20% resistente y 20% sensible al aztreonam

Con respecto a imipenem se ha observado marcada sensibilidad de 100% para *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y 93,3% para *klebsiella pneumoniae*.

**PREVALENCIA DE NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 18: Cepas productoras BLEE confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		CEPAS PRODUCTORES BLEE			
		Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae	
		Nº	%	Nº	%
Ampicilina	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	18	100%	3	100%
	Intermedio	-	-	-	-
Ampicilina/Sulbactam	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	14	77,8%	3	100%
	Intermedio	4	22,2%	-	-
Amoxicilina/Ac.Clavulánico	NSR*	-	-	2	66,7%
	Sensible	3	16,7%	-	-
	Resistente	9	50,0%	1	33,3%
	Intermedio	6	33,3%	-	-
Piperazilina/Tazobactam	Sensible	15	83,3%	-	-
	Resistente	1	5,6%	3	100%
	Intermedio	2	11,1%	-	-

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan  
Ficha de recolección de datos

En el cuadro N° 18 muestra el índice de resistencia bacteriana para las penicilinas. La resistencia de *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* a la ampicilina es el 100% ya que este antibiótico no tiene actividad contra Gram negativos.

La resistencia a ampicilina/sulbactam de *E.coli* es de 77,8%, a *Klebsiella pneumoniae* 100%

La resistencia de *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* para amoxicilina/Ac. Clavulánico es de 50% y 33,3% respectivamente. Cabe destacar que el inhibidor de betalactamasas Ac, clavulánico en combinación con amoxicilina ha demostrado ser mas activa en comparación con ampicilina/sulbactam.

Cabe destacar que la recomendación de la CLSI para la detección de cepas productoras de ESBL es la siguiente: “cepas de *klebsiella spp.* *E.coli* y *Proteus mirabilis* productoras de ESBL pueden ser clínicamente resistentes al tratamiento con penicilinas, cefalosporinas o Aztreonam a pesar de la sensibilidad aparente *in vitro* a algunos de estos agentes.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 19: cepas productoras BLEE confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		CEPAS PRODUCTORAS BLEE			
		Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae	
		Nº	%	Nº	%
Cefazolina	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	18	100%	3	100%
Cefalotina	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	18	100%	3	100%
Ceftazidima	Sensible	-	-	1	25%
	Resistente	18	100%	2	75%
Ceftriaxona	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	18	100%	3	100%
Cefepime	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	18	100%	3	100%

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 20: Cepas productoras BLEE confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		Cepas productoras blee			
		Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae	
		Nº	%	Nº	%
Aztreonam	NSR*	12	66,7%	2	66,7%
	Sensible	-	-	-	-
	Resistente	6	33,3%	1	33,3%
Imipinem	Sensible	17	94,4%	3	100,0%
	Resistente	1	5,6%	-	-
Meropenem	NSR*	11	61,1%	2	66,7%
	Sensible	7	38,9%	1	33,3%
	Resistente	-	-	-	-

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan, Ficha de recolección de datos

En los cuadros N° 19 y 20 muestra el índice de resistencia de cepas confirmadas productoras de betalactamasas de espectro extendido a las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactams, según el MIC reportada para cada cepa, obtenida por los paneles de microdilución de MicroScand.

Los índices de resistencia antibiótica para *Escherichia coli* resultan altos para ceftazidima 100%, ceftriaxona 100% y cefepime 100%. *E. coli* no evidencia resistencia predominante a los monobactams. El índice de resistencia al aztreonam 33,3%. *E.coli* muestra sensibilidad de 66,7% al aztreonam.

La sensibilidad de *E. coli* y *klebsiela neumoniae* es superior para Imipenem igual a 94,4% y 100% respectivamente.

Igualmente, se encontraron índices de resistencia bacteriana elevados para *klebsiela neumoniae*, predominantemente a ceftazidima 75%, cefepime y ceftriaxona 100%.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 21: Antibiograma de cepas Gram positivas productoras BLAC confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		CEPAS PRODUCTORAS BLAC					
		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
penicilina	Sensible	2	4,4%	-	-	1	12,5%
	Resistente	41	91,1%	14	60,9%	6	75 %
	Intermedio	2	4,4%	9	39,1%	1	12,5%
Ampicilina	Sensible	2	4,4%	3	13 %	3	37,5%
	Resistente	37	82,2%	9	39,1%	4	50 %
	Intermedio	6	13,3%	11	47,8%	1	12,5%
Ampicilina/ Sulbactam	NSR*	45	100%	23	100%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	-	-	-	-	-	-
Amoxicilina/ Ac.Clavulánico	NSR*	45	100%	23	100%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	-	-	-	-	-	-
Piperazilina/ Tazobactam	NSR*	44	97,8%	22	95,7%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	-	-	-	-	-	-
	Intermedio	1	2,2%	1	4,3%	-	-
oxacilina	NSR*	-	-	-	-	-	-
	Sensible	5	9%	8	40%	2	20%
	Resistente	40	91%	15	60%	6	80%

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** Base de datos del sistema MicroScan,  
Ficha de recolección de datos

En el cuadro 21 se analiza las 76 cepas Gram positivas productoras de betalactamasas confirmadas y se descarta 1 cepa por no producir betalactamasa, para conocer la susceptibilidad de las betalactamasas frente a los antibióticos, de lo que se observa el índice de resistencia de las cepas Gram positivas productoras de betalactamasas confirmadas a los betalactámicos.

Siendo la oxacilina un antibiótico para *Estafilococo aureus* penicilinas resistente preocupa que este germen demuestre un 91% de resistencia y solamente un 9% de sensibilidad, y el *Estafilococo haemolyticus*, muestra 80% de resistencia, en tanto *Estafilococo epidermidis* nos muestra una resistencia de un 60%.

*Staphylococcus aureus* presenta resistencia relevante de 91,1% a la penicilina, 82,2% resistente a la ampicilina.

*Staphylococcus epidermidis* muestra resistencia en un 60,9% a la penicilina y 39,1% resistente a la ampicilina.

*Staphylococcus haemolyticus* muestra resistencia en un 75% a penicilina y 50% resistente a la ampicilina.

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 22: Antibiograma de cepas Gram positivas productoras BLAC confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		CEPAS PRODUCTORAS BLAC					
		Staphylococcus aureus		Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus haemolyticus	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
cefazolina	Sensible	8	17,8%	11	47,8%	4	50%
	Resistente	36	80%	12	52,2%	4	50%
	Intermedio	1	2,2%	-	-	-	-
Ceftazidima	NSR	45	100%	23	100,0%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxona	NSR*	44	97,8%	23	100%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	1	2,2%	-	-	-	-
Cefepime	Sensible	11	24,4%	12	52,2%	4	50%
	Resistente	34	75,6%	11	47,8%	4	50%

\*NSR = No se realizó Antibiograma

**Fuente:** Ficha de recolección de datos ,  
Base de datos del sistema MicroScan

**PREVALENCIA DE BETALACTAMASAS EN CEPAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS NOSOCOMIALES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION ESSALUD – TACNA PERIODO 2008.**

**CUADRO 23: Antibiograma de cepas Gram positivas productoras BLAC confirmadas**

ANTIBIOGRAMA		CEPAS PRODUCTORAS BLAC					
		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aztreonam	NSR*	45	100%	23	100%	8	100%
	Sensible	-	-	-	-	-	-
	Resistente	-	-	-	-	-	-
Imipinem	Sensible	16	35,6%	15	65,2%	5	62,5%
	Resistente	29	64,4%	8	34,8%	3	37,5%
meropenem	Sensible	17	37,8%	16	69,6%	5	62,5%
	Resistente	28	62,2%	7	30,4%	3	37,5%

\*NSR = No se realizó Antibiograma

Fuente: Ficha de recolección de datos ,  
Base de datos del sistema MicroScan

En los cuadros 22 y 23 muestra el índice de resistencia de cepas Gram positivas productoras de betalactamasas a las cefalosporinas de segunda, tercera generación y monobactams, según el MIC reportada para cada cepa, obtenida por los paneles de microdilución de MicroScand.

Los índices de resistencia antibiótica para *Staphylococcus aureus* resultan altos para cefazolina 73,3%, cefalotina 80% y cefepime 75,6%.

*Staphylococcus epidermidis* muestra resistencia en un 47,8% a la cefazolina, 52,2% resistente a la cefalotina, llama la atención la resistencia elevada a cefepime 47,8 % e Imipenem 34,8%.

*Staphylococcus aureus* evidencia resistencia predominante a los carbapenems. El índice de resistencia al imipenem es de 64,4%, igualmente, se encontró índices de resistencia a meropenem 62,2%

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La detección de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido es de especial importancia, sobre todo para gérmenes Gram negativos en los pacientes hospitalizados, por las altas tasas de resistencia bacteriana encontradas en diferentes estudios realizados en este hospital (6-18).

En nuestro estudio se encontró una prevalencia combinada para cepas Gram positivas productoras de betalactamasas del 42,2%, algo menor en comparación a la prevalencia informada en estudios para América latina (99%), lo cual confirma que es un problema epidemiológico serio que va en incremento ya que confiere resistencia a los antibióticos betalactámicos. Además, se halló que la mayor prevalencia está en medicina con 58%, entre las Gram positivas que ha conferido mayor resistencia a las penicilinas es el *Staphylococcus aureus*.

En relación a las cepas Gram negativas susceptibles de producir algún tipo de betalactamasa. Se analizó en este trabajo 216 muestras cultivadas que representan el 73,7% del total de muestras estudiadas de las cuales se identificó 121 cultivos son cepas susceptibles de producir

betalactamasa de espectro extendido y 95 cultivos Gram negativos son susceptibles de inducir betalactamasa. De los 121 cultivos solo 21 cepas fueron confirmadas por laboratorio de microbiología como cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido con una prevalencia del 5,7% (n=18) para *E. coli*, Reynerio Sierra (27) en su estudio realizado el 2008 del que obtuvo una prevalencia de 13% para aislados de *E. coli*, coincide también con lo reportado por Andrade y cols en México (1), sin embargo difiere de la realidad de otros países como Colombia que identifico con mayor prevalencia a *klebsiella pneumoniae* (43,5%) como productores BLEE en el año 2006 esto coincide con los hallazgos en Colombia por Pedro Javier Martínez Ramos en el Hospital San Jerónimo de Montería, en el año 2004 el cual observo que *K. pneumoniae* tenia mayor prevalencia como productores BLEE (30%) del que le sigue *E. coli* (10-13%)

En nuestro estudio Son 45 cepas Gram negativas susceptibles de producción de betalactamasas de espectro extendido entre ellas *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* que no han sido confirmados, por lo que el MicroScand las identificó como posibles productores de BLEE estas representan una prevalencia de 12,2%.

Es de destacar que *K. pneumoniae* era considerada la más frecuentemente asociada con la producción de BLEE en las décadas anteriores, pero, actualmente está siendo desplazada por *E. coli*, sobre todo en el ámbito hospitalario, particularmente como causa de infección urinaria.

Destacamos que en nuestro medio hay una elevada presencia de aislados clínicos de *Escherichia coli*, productores de betalactamasas de espectro extendido entre los confirmados y posibles. La alta frecuencia de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE es un problema de salud debido a las limitadas opciones terapéuticas con las que se cuenta; porque no sólo son resistentes a la mayoría de los  $\beta$ -lactámicos sino que además, generalmente son resistentes a otros agentes antimicrobianos como aminoglucósidos, trimetoprim/sulfametoxazol, fluoroquinolonas, tetraciclinas y cloramfenicol.

Por su parte, los carbapenemos han sido los antibióticos de mayor actividad evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana y generalmente se reservan para el tratamiento de infecciones graves por cepas BLEE, pero cada día se reportan más aislamientos clínicos resistentes a estos antibióticos y de acuerdo al reporte de SENTRY, las tasas de resistencia tienden a ser muy elevadas en Latinoamérica, limitando las opciones terapéuticas disponibles. El uso de los carbapenemos en la práctica clínica debe ser especialmente juicioso, primero porque constituye casi la única terapia eficaz frente a las BLEE y segundo porque su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de *Enterobacteriaceae* y bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia* y *Pseudomonas spp.*) multirresistentes, por tal motivo la no confirmación de los aislamientos BLEE puede inducir a un uso inapropiado de los mismos, generando resistencia. Con relación a los  $\beta$ -lactámicos unidos a inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas, aunque son estables a la acción de las BLEE y pudieran ser considerados como

buenas opciones terapéuticas, sobre todo la amoxicilina/ clavulanato, cuya presentación oral la convierten en un buen candidato para el tratamiento de la infección urinaria aguda, no se recomiendan como terapia empírica inicial, su uso clínico debe establecerse con base en los resultados del antibiograma y en este estudio se observó alta resistencia a estos antibióticos.

Con nuestro estudio hemos pretendido analizar algunas características epidemiológicas de los microorganismos productores de BLEEs en nuestro medio, centrándonos en las especies *E.coli*, *k. pneumoniae*, aquellas para las que el NCCLS han establecido normas para una correcta detección

## CONCLUSIONES

### PRIMERA:

Se determinó una prevalencia combinada de cepas Gram negativas productoras confirmadas de ESBL de 5,7% (21/370) y la prevalencia para cepas posible ESBL es 12,2% del total de Gram negativas.

La prevalencia combinada de cepas Gram positivas productoras de betalactamasas (BLAC) es de 42,2% (76/180) del total de Gram positivas.

### SEGUNDA:

La especie más frecuente de los Gram negativos y Gram positivos en el servicio de medicina fue *pseudomona aeruginosa*, *E. coli* y *staphylococcus aureus*. En UCIN se determinó con mayor frecuencia a *klebsiella pneumoniae*, *pseudomona aeruginosa* y *staphylococcus aureus*, en cirugía se determinó *staphylococcus epidermidis*, en UCI, *E. coli* y *staphylococcus aureus* y *pseudomona aeruginosa* fueron las más frecuentes.

### **TERCERA:**

Se identificó en nuestro medio hospitalario una elevada presencia de aislados clínicos de cepas Gram negativas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* susceptibles de producción de betalactamasas de espectro extendido, fundamentalmente en la primera especie. Entre las cepas gram positivas se identificó como productoras de betalactamasas a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus* especialmente en la primera especie.

### **CUARTA:**

Se identificó la susceptibilidad antibiótica para cepas Gram negativas con resistencia bacteriana a Cefalosporinas de tercera generación y monobactam por cepas productoras confirmadas de BLEE entre la mas relevante *E.coli* resulto altamente resistente a ceftazidima, ceftriaxona, cefepime en un 100%, aztreonam 33,3%. Igualmente se encontraron índices de resistencia bacteriana elevados para *K.pneumoniae*, predominantemente para ceftazidima 75%, ceftriaxona, cefepime 100%. De las cepas Gram positivas productores de BLAC entre la mas relevante *S.aureus* muestra resistencia a penicilina en un 91,1%, a la ampicilina 82,2%, cefazolina 73,3%, cefalotina 80%, cefepime 75,6%. De los carbapenems muestra resistencia imipenem 64%.

**QUINTA:**

La prevalencia de betalactamasas en Gram positivas y betalactamasas de espectro extendido en Gram negativos encontrada es un problema de salud pública en Tacna.

## RECOMENDACIONES

1. Se recomienda al laboratorio de microbiología que debe de estar preparado para reconocer fenotipos de productores BLEE y confirmar la presencia de posibles productores BLEE.
2. En base a los resultados obtenidos en la practica clínica, la búsqueda de betalactamasas de espectro extendido en las especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* Se debería realizar de forma rutinaria. En el caso de muestras procedentes de enfermos hospitalizados el sistema semi-automatizado del MicroScand constituye una opción valida por la precisión y rapidez en los resultados emitidos.
3. El uso de carbapenemicos en la practica clínica debe ser especialmente juicioso, primero porque constituye casi la única terapia eficaz frente a las BLEE y segundo porque su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos Gram negativos no fermentadores (*acinetobacter sp*, *S. maltophilia* y *seudomonas sp*).
4. Las estrategias de rotación periódica de antimicrobianos y de retirada temporal de una familia de antibióticos, podría lograr que la prescripción de antimicrobianos sea heterogénea en el tiempo, diversos estudios aportan evidencia a favor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade V, Bustamante A., 2006, Prevalencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en infecciones de vías urinarias en pacientes pediátricos de la comunidad. Memorias. *XXXII Congreso Nacional de Infectología y Microbiología Clínica*; pags. 32.
2. Baron Jorgensen, 2007, Procedimientos para la Determinación de betalactamasas 9 edición, editorial American Society for Microbiology, Washington D.C.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; pag.1211-33.
4. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987; pag. 302
5. Carlos Araya-Fonseca, 2005, "Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular" Universidad de Costa Rica, págs.90-96.

6. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2002; pags. 28,1718-23.
7. Gaspar Damaso, Jerson Danilo; 2007, Estudio clínico bacteriológico de las infecciones en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud – Tacna enero-diciembre 2005, paginas 154 .
8. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; pag.459-65.
9. Gutierrez, Gonzalo. Infecciones hospitalarias manual de infectología, 7ma edic. Edit. Ediciones del hospital infantil de México, 1990.
10. Gustavo rossini augusti, 2004, “prevalencia de producción de betalactamasas de espectro extendido en cepas *K. pneumoniae*, *E. coli* Hospital San Lucas”, Porto Alegre, Brasil. Págs 192-196
11. Hart SM, Bailey EM. A practical look at the clinical usefulness of the beta-lactam. *Pharmacother* 1996; pag.1130-40.
12. Jaime del Río, 2005 “producción bacteriana de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Caldas” Universidad de Caldas, págs 69-83.

13. Jacqueline Sánchez E. 2005, "Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en recién nacidos en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, República Dominicana, Págs 15-20.
14. Jose Garzon B. 2004,"prevalencia de betalactamasas se espectro extendido en *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae* y *k. oxytoca* del Hospital Occidente de Kennedy. Nivel III, Bogota". P.67-72.
15. José-Luís Morales, 2005,"Presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú", Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. P. 45-67
16. Livermore DM. Are all beta-lactams created equal? Scand. J infect Dis Supple 1996;101:33-43.
17. Louis R. Evolutions and clinical importance spectrum extend beta-lactamases. Chest. 2001;119:391s-6s.
18. Martínez P, Mercado M, Máttar S. Determinación de beta-lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. Colombia Médica 2003;34(4):196-205.
19. Mulgrave L.: Extended Spectrum -Lactamase Detection in the Clinical Laboratory: A Mini-Review. Australian Society for Antimicrobials newsletter pags. 200, 35, año 1999.

20. Nagel R.: La resistencia de las bacterias a los antibióticos ¿Un camino sin retorno?. Revista de divulgación y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy. Pag. 10,11,59, año 2000.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Laboratory detection of oxacillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus spp, Laboratory detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs), Laboratory detection of Imipenem or Meropenem Resistance in gram-negative organisms, Laboratory detection of oxacillin/methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). NCCLS approved standard M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. Páginas web, 1999.
22. Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 657-86.
23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infection due to apparently susceptible organism producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2206-12.
24. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. For the Sentry Participants Group. Bacterial pathogens isolates from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (EE.UU. Canada and Latin America). *Antimicrob Agents Chemother* año 1998; pag. 42,70,1762.

25. Patterson JE, Jardin TC, Kelly CA, García RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple drugs resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epid* año 2000;21(7):455-8.
26. Pérez J. & Gimeno C.: B -lactamasas plasmídicas de espectro ampliado: Experiencia del programa de control de calidad. Página web, 1999.
27. Pedro Javier Martínez Ramos, 2005," Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería", Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Universidad de Córdoba, págs 15-21.
28. Pedro Javier Martínez Ramos, 2004, "Emergencia de bacilos Gram negativos multirresistentes: impacto de las betalactamasas de espectro extendido en hospitales de la costa Colombia" Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Universidad de Córdoba, págs 474-475.
29. Piroth L., Aubé H. et al: Spread of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Are  $\beta$ -Lactamase Inhibitors of Therapeutic value. *Clin. Infect.* pags 1,27, S76-S80, 1998.

30. Reyneiro, Fagundo Sierra; 2008, Evaluación del equipo automatizado Phoenix para la detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. 89 Pags.
31. Rivero, Narlesky, 2004, "betalactamasas de espectro expandido aisladas en muestras de sangre y liquido cefalorraquídeo en el Hospital Universitario de caracas, págs 28-30.
32. Rodríguez Noriega, Eduardo 2004 "producción de betalactamasas y patrones de resistencia bacteriana en el Hospital civil de Guadalajara" universidad de Guadalajara, págs 110-130
33. Rupp ME, Fey PD, 2004, "Enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido, prevención y tratamiento farmacológico" Publicado por la sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
34. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. The sentry participants group (Latin America). SENTRY Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8: 25-79.

35. Sanders P.: Tratamientos terapéuticos y antibiorresistencia. Le point veterinaria. p. 30-203, 1999.
36. salim máttar, 2007, " Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología" Universidad de Córdoba, Montería, Colombia, Sur América, p. 23-35.
37. Schentag J., Strenkoski L. Pharmacodynamic Interactions of Antibiotics Alone and in combination. Clin. Infect. Dis. 27 Sup 1, S17-S18, 1998.
38. Sifuentes J. ESBL in Latin America: their clinical repercussion. Infectious Diseases in Clinical Practice 2000;ES:10-2.
39. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *K. pneumoniae*. Identification of CTX-1 a novel beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 1987;pag.20 T.3 pag.323 T.4.
40. Spratt B.: Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *E. coli* K 12. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72:2999, 1975.
41. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science 1994, pag. 264,388,93.

42. Tabau F., Palláres R. et al: Detección de la resistencia en *Streptococcus pneumoniae* y consideraciones sobre el tratamiento de la infección respiratoria por neumococos resistentes. Control de calidad SEIMC. Página web, 2000.
43. Trehan I.: Inhibition of AmpC beta-Lactamase through a Destabilizing Interaction in the Active Site. *Biochemistry*. 40:7992, año 2001.
44. Turnidge J.: The pharmacodynamics of  $\beta$ -Lactams. *Clin. Infect. Dis.* Pag. 27,10, año 1998.
45. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP,  $\beta$ -Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004;48(3):629-31.
46. Washinton J.: Functions and activities of the area committee on microbiology of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin. Microbiol. Rev.* 4: p.150, 1994.
47. Wiener J., Quirm J. et al: Multiple Antibiotic-Resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in Nursing Homes. *JAMA* p. 281, 517, 1999.
48. Wilfredo Hernandez P. 2004, "Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas Hospital Clínico Quirúrgico Luís Díaz Soto, Habana" instituto superior de medicina militar, p. 83-96.