

Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* del Hospital Occidente de Kennedy. Nivel III, Bogotá

José Garzón B.*, Elkin Lemos†, Romelia Rivas‡

Resumen

El objetivo es calcular la prevalencia para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, productoras de betalactamasas espectro extendido, en el Hospital Occidente de Kennedy Nivel III, de Bogotá. *Metodología*: se analizaron en el Hospital Occidente de Kennedy, durante el período comprendido entre el 20 de noviembre de 2002 y el 30 septiembre de 2003, 3.574 cultivos, en los cuales se identificaron 897 cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*, mediante paneles de microdilución del sistema de MicroScan Dried Gram Negative, como prueba de cribado para la identificación de germen y susceptibilidad a betalactamasas de espectro extendido. Luego se realizó una prueba confirmatoria 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. *Resultados*: los resultados mostraron una prevalencia combinada de gérmenes productores betalactamasas igual a 18,6% (intervalo de confianza del 95%: 16,2%-21,4%). La prevalencia para *Escherichia coli* fue de 9,5%; para *Klebsiella pneumoniae*, de 43,5%, y para *Klebsiella oxytoca*, de 10,3%. Los índices de resistencia bacteriana más altos

correspondieron a ceftriaxona y ceftazidima. *Conclusión*: el estudio demuestra una alta prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en gérmenes gramnegativos, probablemente por el uso excesivo de antibióticos betalactámicos de amplio espectro. Además, se destaca la importancia de la detección con pruebas de susceptibilidad y confirmación, como apoyo para la instauración de medidas de control y de vigilancia epidemiológica, con el fin de reducir índices de resistencia bacteriana emergente.

Palabras clave: beta-lactamasas, bacterias gramnegativas, prevalencia.

Abstract

The objective is estimate the prevalence for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* producers of Beta-lactamasas spectrum extended in the Hospital Occidente of Kennedy Level III. Bogotá. *Methodology*: They were

Recibido: mayo de 2004

Aceptado: julio de 2004

* Residente de III año de Medicina Interna del Hospital Occidente de Kennedy Nivel III, Universidad Nuestra Señora del Rosario, Facultad de Medicina. Correo electrónico: jjgb473@hotmail.com.

† Infectólogo del Hospital Occidente de Kennedy.

‡ Bacterióloga del Hospital Occidente de Kennedy.

<p>analyzed in the Hospital West of Kennedy during the period understood among November 20 from the 2002 to the 30 September of the 2003, 3.574 isolates in which 897 stumps of <i>Klebsiella pneumoniae</i> were identified, <i>Klebsiella oxytoca</i>, and <i>Escherichia coli</i> by means of panels of microdilución of the system of MicroScan Dried Gram Negative like test of Screening for germ identification and susceptibility to Beta-lactamasas of extended spectrum: Then one carries out test confirmatoria with system panels MicroScan Dried ESBL confirmation recommended for their use by National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Evaluating the concentration minimum inhibitory for ceftazidima and alone cefotaxima and in combination with sour clavulánico. <i>Results</i>: The results showed a combined prevalencia of germs producing Beta-lactamasas si-</p>	<p>milar to 18.6% (interval of trust of 95%: 16.2%-21.4%). The prevalencia for <i>Escherichia coli</i> was of 9.5%, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 43.5%, and <i>Klebsiella oxytoca</i> 10.3%. The bacterial but high resistance indexes corresponded to ceftriaxona and ceftazidima. <i>Conclusion</i>: The study demonstrates a high prevalencia of Beta-lactamasas of spectrum extended in Gram-negative germs, probably for the excessive use of antibiotics Beta-lactamicos of wide spectrum. She also stands out the importance of the detection with tests of susceptibility and confirmation like support for the setting-up of control measures and of epidemic surveillance with the purpose of reducing indexes of emergent bacterial resistance. Key words: Beta-lactamasas, Gram-negative Bacteria, prevalence.</p>
<p>Las betalactamasas de espectro extendido (ESBL, por su sigla en inglés) son enzimas hidrolíticas derivadas de betalactamasas TEM y SHV, por una o más sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia a los antibióticos oxymino betalactámicos. Muchas de estas enzimas no muestran un aumento significativo en la concentración inhibitoria mínima (MIC), lo que dificulta su identificación. La actividad hidrolítica de las ESBL en inhibida in vitro por el ácido clavulánico.</p> <p>En los últimos años, la resistencia antimicrobiana ha emergido como un asunto de salud pública importante, puesto que continúa en firme aumento a pesar de la introducción de nuevos antibióticos, y las bacterias se han asociado con un incremento tanto de la morbilidad y mor-</p>	<p>talidad de pacientes como de los costos en las instituciones de salud (1-2).</p> <p>La producción de ESBL, por diversos patógenos de importancia clínica, constituyen un importante problema mundial en el tratamiento de las infecciones graves. Este problema se complica no sólo por su resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido, sino porque también muchos genes ESBL se encuentran en grandes plasmidos multirresistentes, los cuales los hacen resistentes a otros antimicrobianos (3).</p> <p>La evolución de las bacterias a través del tiempo ha permitido que se produzca una multitud de especies diferentes y, a la vez, ha generado una diversidad paralela de mecanismos de resistencia, que combaten los retos con antibióticos. Como re-</p>

sultado de esto, incluso las bacterias que nunca han estado expuestas a antibióticos comerciales están en capacidad de producir genes de resistencia a medicamentos (4-5). De esta manera, no se sorprende que el alto uso de antibióticos comerciales haya movido mecanismos latentes para neutralizar su impacto. Este proceso se ha favorecido, además, por la variedad de elementos genéticos que pueden contener genes de resistencia, incluidos cromosomas bacterianos, plásmidos transferibles y transposones.

Dado el anterior escenario, no sólo hay una cantidad de especies patógenas que son potencialmente resistentes a los antibióticos, sino que los medios utilizados para causar dicha resistencia son muy variados. Cada patógeno puede requerir una estrategia compensatoria específica cuando emergen cepas resistentes en un ambiente clínico. Por ello son de especial interés los mecanismos responsables de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y de *Escherichia coli* a cefalosporinas de amplio espectro, como la ceftazidima y la ceftriaxona, sobre todo en las betalactamasas de espectro extendido, que han surgido con el uso indiscriminado de estos medicamentos y que son mediadoras de una incidencia aumentada de brotes de microorganismos resistentes en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Prevalencia que en muchos sitios llega al 50% y 70% (6-7).

La tendencia actual en todo el mundo es la realización de estudios de vigilancia

epidemiológica para tratar de establecer e identificar patógenos prevalentes y así desarrollar estrategias de control y prevención encaminadas a ayudar al médico a supervisar más de cerca la terapia antibiótica o a seleccionar una terapia alterna para el adecuado manejo de infecciones. Dadas las anteriores regiones, este estudio se diseñó para establecer la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos en el Hospital Occidente de Kennedy Nivel III.

MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivo general: calcular la prevalencia de ESBL para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* en el Hospital Occidente de Kennedy Nivel III.

Objetivos específicos:

- Identificar la especie más frecuente del patógeno prevalente en los diferentes servicios del Hospital Occidente de Kennedy.
- Identificar el patrón de resistencia antibiótica de ESBL para cefalosporina de tercera generación y aztreonam de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
- Proponer intervenciones para disminuir la aparición de resistencia por productores de ESBL en el Hospital Occidente de Kennedy.

Tipo de estudio: se utilizó un diseño descriptivo observacional de prevalencia de ESBL en el Hospital Occidente de Kennedy Nivel III, de Bogotá, durante el período

comprendido entre el 20 de noviembre de 2002 y el 30 de septiembre de 2003.

Población de referencia: 897 cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* identificados por prueba de cribado en el sistema de MicroScan Dried Gram Negative (Dade Behring Inc.). Para identificar la población objetivo se analizaron los 3.574 cultivos reportados por el Laboratorio Clínico del Hospital, y se identificaron 1.350 cultivos positivos para gérmenes gramnegativos.

Posteriormente, a los 1.350 cultivos gramnegativos se les realizó el montaje de los paneles liofilizados convencionales para gramnegativos como prueba de cribado, con el propósito de identificar *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*, y así se encontraron 897 cepas para cada una de ellas. Se incluyeron sólo los cultivos bacteriológicos informados por el Laboratorio Clínico como gramnegativos.

La técnica de recolección de la información se hizo mediante un formato de datos impreso por el programa automatizado del sistema MycroScan (Dade Behring Inc.), que incluye datos del paciente, historia clínica, tipo de espécimen, sala germen detectado, resultado confirmado o negativo para ESBL y análisis de resistencia bacteriana, según la MIC, correspondiente para cada paciente.

Se obtuvo una impresión diaria de cada reporte con resultado confirmado de los cultivos estudiados; se seleccionaron las varia-

bles de estudio, de acuerdo con los objetivos de la investigación, y se introdujo la información recolectada a una base de datos mediante el subprograma de análisis del *software* EPI-INFO. Se consideraron como unidades de análisis los resultados y características de los cultivos examinados. Se obtuvieron distribuciones de frecuencia de cada una de las variables y tablas de contingencia para estudiar relación entre variables de interés. Por último, para resumir la información se utilizaron como medidas estadísticas indicadores, como proporciones, porcentajes, prevalencias e intervalos de confianza. Para la representación de la información obtenida se diseñaron gráficos estadísticos.

Aislamientos bacterianos: durante el período comprendido entre el 20 de noviembre de 2002 y el 30 de septiembre de 2003, el Hospital Occidente de Kennedy reportó 3.574 cultivos, en los cuales se identificaron 1.350 cultivos positivos para gérmenes gramnegativos. A estos cultivos se les realizó el montaje de los paneles liofilizados convencionales para gramnegativos como prueba de cribado para identificar *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* utilizando tres tipos de combos aprobados por National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de Estados Unidos (combo NC31-B1017-301, combo NC32-B1017-302, combo NU35-B1017-305) para identificar gérmenes y susceptibilidades de ESBL en el sistema de MicroScan Dried Gram Negative (Dade Behring Inc.).

Con este procedimiento se identificaron 897 cepas para *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*. Esta misma prueba reportó 192 cepas susceptibles de producción de ESBL para estos bacilos gramnegativos. Luego, a estas cepas susceptibles para ESBL se les realizó la prueba confirmatoria con paneles de microdilución del sistema MicroScan ESBL Plus Dried ESBL Confirmation (Dade Behring Inc.) con dilución para cefotaxime y ceftazidime solos y en combinación con ácido clavulánico. La literatura médica reporta una sensibilidad del test de 97,3% y especificidad de 90,1%. Esta prueba es recomendada para su uso por el NCCLS (*document M100-S12*) de Estados Unidos (8).

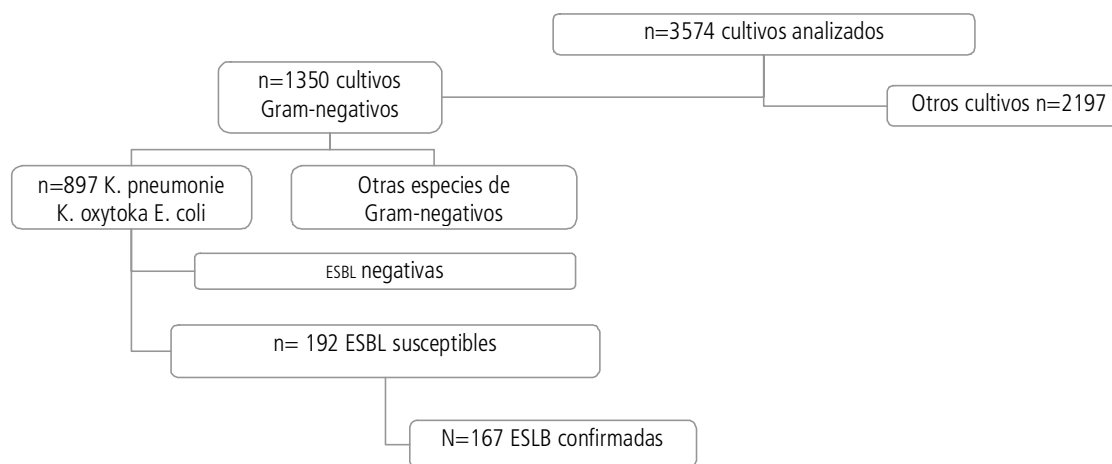
Aspectos éticos: por tratarse de un estudio de análisis de muestras biológicas sin

identificación personal y sin experimentación humana o animal, no contraviene las normas éticas establecidas por el Comité de Investigaciones Institucional y por la Declaración de Helsinki. Por lo que no se requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se analizaron 3.547 cultivos, de los cuales 1.350 (38,1%) resultaron gérmenes gramnegativos. De esos 1.350 cultivos, la prueba de cribado identificó 897 cepas para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* (véase Figura 1). En esta población se obtuvo una prevalencia combinada de susceptibilidad igual a 21,4% (n=192) con un intervalo de confianza del 95% que fluctúa entre 18,8% y 24,3%.

Figura 1. Población objeto del estudio. Hospital Occidente de Kennedy



La prevalencia combinada con prueba confirmada fue de 18,6% (n=167), con un intervalo de confianza que fluctúa entre 16,2% y 21,4% (véase Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de susceptibilidad a ESBL por tipo de bacteria según la prueba de cribado*

Bacteria	Cultivos examinados	ESBL (+)	ESBL (-)	Prevalencia (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	239	108	131	45,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	629	79	550	12,6
<i>Escherichia coli</i>	897	192	705	21,4
Total				

*MicroScan Dried Gram Negative (Dade Behring Inc.).

La Tabla 1 muestra las prevalencias de susceptibilidad a ESBL y los intervalos de confianza al 95%, según la cepa. Se observa que la mayor prevalencia correspondió a *Klebsiella pneumoniae* (45,2%), la cual es dos y media veces mayor comparada con *Klebsiella oxytoca*, y tres veces y media superior que *Escherichia coli*.

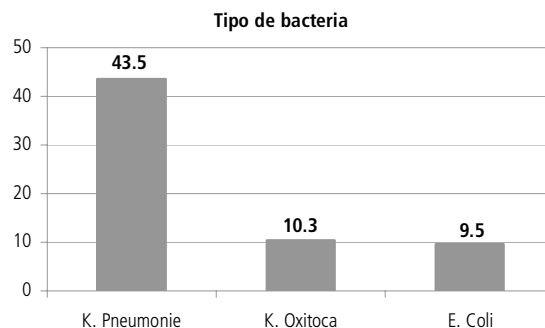
La mayor proporción de bacterias aisladas como susceptibles correspondió a *Klebsiella pneumoniae* (108 casos de 192 cultivos). Se encontró *Escherichia coli* en 79

cultivos y sólo cinco fueron positivos para *Klebsiella oxytoca*. Al aplicar la prueba confirmatoria a las 192 cepas declaradas inicialmente como susceptibles a ESBL por la prueba de cribado, se confirmaron 167 cepas susceptibles a ESBL, que corresponde a una prevalencia de 87% respecto de las susceptibles. De acuerdo con la prueba confirmatoria, la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido por tipo de bacteria en los 897 paneles examinados según cepa se presenta en la Figura 2.

Bacteria
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Escherichia coli
 Total

Cultivos examinados
 ESBL (+)
 ESBL (-)
 Prevalencia (%)

Figura 2. Prevalencia de bacterias gramnegativas productoras de ESBL. Hospital de Occidente de Kennedy



La Tabla 2 muestra la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae*, según el lugar de procedencia. Las mayores prevalencias se

observaron en sala de especialidades, sala de recién nacidos, UCI adultos, UCI pediatría, ortopedia y cirugía.

Tabla 2. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* confirmada a ESBL según el lugar de procedencia de la muestra

Bacteria	Cultivos examinados	ESBL confirmados n	Prevalencia (%)	IC (95%)*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	239	104	43,5	37,2-50,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	29	3	10,3	2,7-28,5
<i>Escherichia coli</i>	629	60	9,5	7,4-12,2
Total	897	167	18,6	16,2-21,4

*Intervalos de confianza cuadrático de Fleiss de 95% (8).

Las prevalencias observadas en sala de especialidades y en la sala de recién nacidos, aunque son altas, siguen la tendencia general (Tabla 1). Caso contrario sucede en salas de ortopedia, cirugía, pediatría, medicina interna, consulta externa y urgencias adultos, cuyas prevalencias fue-

ron significativamente más bajas que la tendencia general observada. La Tabla 3 muestra la prevalencia de *Escherichia coli*, según el lugar de procedencia. Las mayores prevalencias se observaron en sala de recién nacidos, UCI adultos, UCI pediatría, ortopedia y medicina interna.

Tabla 3. Prevalencia de *Escherichia coli* confirmada a ESBL según el lugar de procedencia de la muestra

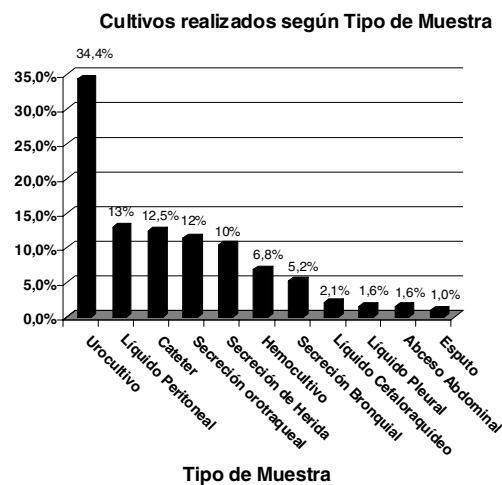
*Intervalos de confianza binomial exacto de 95%.

La prevalencia de ESBL para *Escherichia coli* es significativamente mayor en la sala de recién nacidos. Las demás muestran un comportamiento similar a la prevalencia promedio del hospital (Tabla 1). La prevalencia de *Klebsiella oxytoca* fue baja. Se confirmaron tres casos: uno en medicina interna, aislado de esputo; otro en UCI adultos, encontrado en secreción orotraqueal, y el restante corres-

pondió al servicio de UCI pediátrica, en secreción de herida quirúrgica.

Los especímenes informados con mayor frecuencia fueron los urocultivos (34,4%), líquido peritoneal (13,0%), catéter (12,5%), secreción orotraqueal (11,5%) y secreción de heridas (10,4%). Sólo fueron informados dos esputos y tres de absceso abdominal y líquido pleural (Figura 3).

Figura 3. Distribución porcentual de cultivos analizados según espécimen



La Tabla 4 muestra la distribución porcentual de especímenes de ESBL según la sala. El líquido peritoneal y secreción orotraqueal y catéter fueron más frecuentes en UCI adultos. En UCI pediatría pre-

dominó catéter y hemocultivo; en sala de recién nacidos y consulta externa la mayor frecuencia fue de urocultivos; finalmente, en cirugía se encontró predominancia de líquido peritoneal y absceso abdominal.

Tabla 4. Distribución porcentual de especímenes de ESBL según sala*

Especímen	UCI adultos		UCI pediatría		Recién Nacidos		C. externa		Cirugía	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Urocultivo	3	4,6	2	10,5	10	52,6	17	94,4	1	8,3
Catéter	1	15,4	12	63,2	--	---	--	---	--	---
Líquido peritoneal	14	21,5	--	---	--	---	--	---	7	58,3
Secreción orotraqueal	18	27,7	1	5,3	--	---	--	---	--	---
Hemocultivo	4	6,2	2	10,5	5	26,3	--	---	--	---
Absceso abdominal	--	---	--	---	--	---	--	---	2	16,7
Líquido cefalorraquídeo	1	1,5	--	---	3	15,8	---	--	---	---
Secreción bronquial	7	10,8	1	5,3	--	---	--	---	--	---
Líquido pleural	---	---	--	---	--	---	--	---	--	---
Espujo	---	--	---	--	---	--	---	--	1	8,3
Secreción de herida	8	12,3	1	5,3	1	5,3	1	5,6	1	8,3

La Tabla 5 muestra la distribución porcentual de las cepas confirmadas según el espécimen y el tipo de bacteria productora de betalactamasas.

Tabla 5. Distribución porcentual de los cultivos analizados según espécimen y tipo de bacteria productora de ESBL

Especímen	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	n	%	n	%	n	%
Urocultivo	34	57,0	20	19,2	--	--
Líquido peritoneal	11	18,3	10	9,6	--	--
Catéter	3	5,0	20	19,2	--	--
Secreción orotraqueal	2	3,3	18	17,3	1	33,3
Secreción herida	3	5,0	13	12,5	1	33,3
Hemocultivo	1	1,6	11	10,5	--	--
Secreción bronquial	1	1,6	7	6,7	--	--
Líquido cefalorraquídeo	3	5,0	1	0,96	--	--
Absceso abdominal	2	3,3	--	--	--	--
Líquido pleural	--	--	3	2,8	--	--
Espujo	---	--	1	0,96	1	33,3
Total	60	100,0	104	100,0	3	100,0

Del total de cultivos de *Escherichia coli* confirmados, el 57% correspondió a urocultivos y el 18,8%, a líquido peritoneal. Del total de cultivos de *Klebsiella pneumoniae* confirmados, el 19,2% correspondió a urocultivos e igual porcentaje se encontró en catéter y el 17,3%

se observó en líquido orotraqueal. Los cinco casos de *Klebsiella oxytoca* se presentaron en diferentes especímenes. La Tabla 6 muestra la prevalencia de ESBL confirmado según la clase de espécimen, clasificado inicialmente como susceptible.

Tabla 6. Porcentaje de ESBL confirmado según clase de espécimen analizado

Clase de espécimen	Cultivos examinados		
	Total	Positivos	Positividad (%)
Líquido cefalorraquídeo	4	4	100,0
Líquido pleural	3	3	100,0
Espuito	2	2	100,0
Catéter	24	23	95,8
Secreción orotraqueal	22	21	95,4
Hemocultivo	13	12	92,3
Secreción de herida	20	17	85,0
Líquido peritoneal	25	21	84,0
Urocultivo	66	54	81,8
Secreción bronquial	10	8	80,0
Absceso abdominal	3	2	66,7

En general, se observa una alta prevalencia de ESBL confirmadas en todos los especímenes estudiados, con excepción de absceso abdominal. Todas las muestras de líquido cefalorraquídeo, esputo y líquido pleural fueron positivas. También se destacan las altas prevalencias para hemocultivos, catéter y se-

creción orotraqueal (más del 90%). La Tabla 7 muestra el índice de resistencia bacteriana para cefalosporinas de tercera generación y monobactams (aztreonam) por gérmenes productora de ESBL, según la MIC reportada para cada cepa, obtenido por los paneles de microdilución de la prueba confirmatoria.

Tabla 7. Porcentaje de resistencia bacteriana para cefalosporinas de tercera generación y monobactams por gérmenes productora de ESBL

Tipo de antibiótico	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Resistentes	% Resist.	Resistentes	% Resist.
Ceftriaxona	43	71	79	75,9
Ceftazidima	38	63,3	89	85,5
Cefotaxima	36	60	73	70,1
Aztreonam	20	33,3	60	57,6
Cefpodoxima	3	5,0	7	6,7

Los índices de resistencia antibiótica para *Escherichia coli* resultaron altos para ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima. Igualmente, se encontraron índices de resistencia bacteriana elevados para *Klebsiella pneumoniae*, predominantemente para ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam.

DISCUSIÓN

La detección de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido es de especial importancia, sobre todo para gérmenes gramnegativos en los pacientes hospitalizados de las UCI, por las altas tasas de resistencia bacteriana encontra-

das en diferentes estudios realizados (10-12).

En nuestro estudio se encontró una prevalencia combinada para bacterias productoras de betalactamasas del 18,6%, un poco menor en comparación a la prevalencia informada en estudios para América latina (27%) (10-11, 13), lo cual confirma que es un problema epidemiológico serio que va en incremento. Además, se halló que la mayor prevalencia está en las UCI tanto pediátricas como de adultos, lo cual es igualmente comparable a datos reportados en instituciones de otros países (10-11, 14). Esto indica que el problema de resistencia bacteriana se localiza en áreas críticas en el manejo de pacientes infectados, posiblemente por el gran uso de antibióticos de espectro extendido, cuyo caso se asocia con que la resistencia para bacterias de ESBL se realiza muy fácilmente por transmisión de plasmidos.

Se identificó que la gran mayoría de ESBL corresponde a *Klebsiella pneumoniae*, con una elevada prevalencia de 43,5%, similar a las reportadas en estudios para América latina y Estados Unidos (10-11, 14), así como para Colombia, que es del 44% (10-12), lo cual significa la alta tasa de resistencia bacteriana. Posiblemente en muchos casos esto determina el fracaso terapéutico en el tratamiento de infecciones, sobre todo hospitalarias, que eleva así los índices de mortalidad y morbilidad institucional.

Se identificó la mayor frecuencia de casos de *Klebsiella pneumoniae*, productores de ESBL, en las UCI adultos y la sala de recién nacidos. Datos igualmente similares fueron revelados para otras regiones, lo cual condiciona seguramente la aparición de nuevos depósitos bacterianos e incrementa la tasa de resistencia bacteriana.

Para *Escherichia coli*, un patógeno prevalente detectado, con frecuencia, se encontró una prevalencia del 9,5% por debajo de la reportada en Colombia (27%). Datos similares se describen en otras instituciones de países como Argentina (5%), Costa Rica (7%) y Uruguay (7%), con una distribución equitativa por servicio examinado y que posiblemente es la causante de muchos fracasos terapéuticos (10-12).

La prevalencia encontrada para *Klebsiella oxytoca* en nuestro estudio fue del 10,3%, con intervalos de confianza muy amplios, puesto que sólo se detectaron tres casos de mucha importancia clínica, puesto que debe compararse con estudios de vigilancia epidemiológica y de seguimiento, para detectar brotes, en especial en salas de recién nacidos.

Al observar la distribución de bacterias productoras de ESBL según el espécimen o muestra analizada, se apreció una mayor frecuencia de ESBL confirmadas en urocultivos (81%), catéteres (95%) y secreción orotraqueal (95%), muestras que, en su gran mayoría, fueron enviadas de las UCI. Tal distribución posiblemente esté

relacionada con la utilización de dispositivos intravasculares, como catéteres arteriales y venosos. No obstante, también han sido involucrados otros dispositivos, como sondas vesicales y tubos orotraqueales.

Dado que estos pacientes tienen gran susceptibilidad a infecciones oportunistas y, sobre todo, a infecciones hospitalarias, se incrementan los factores de riesgo de infecciones debidas a gérmenes gramnegativos productoras de ESBL, posiblemente causadas por una inadecuada implementación de las normas y los protocolos de asepsia, con el objeto de disminuir la diseminación horizontal (como lavados de manos, utilización de desinfectantes y circuitos de ventiladores).

Se debe destacar la importancia clínica de la detección y confirmación de bacterias productoras de ESBL, en especial *Klebsiella pneumoniae*, encontrada en el líquido cefalorraquídeo del 100%, ya que el manejo empírico de infecciones del sistema nervioso central se inicia generalmente con cefalosporinas de tercera generación, que incrementa la resistencia a estos antibióticos y posiblemente causa fracasos terapéuticos, lo cual involucra la vida de estos pacientes.

Otro dato de relevancia encontrado en este estudio es el elevado índice de resistencia bacteriana para cefalosporinas de tercera generación, especialmente ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima y monobactámicos (aztreonam), que son antibióticos utilizados en nuestra institución, sobre todo en las UCI.

Para cepas de *Escherichia coli* se identificaron índices de resistencia del 60% para cefotaxima y del 63% para ceftazidima, similares para cepas de *Klebsiella pneumoniae*, lo cual dio como resultado una fuerza impulsadora fundamental en la aparición de infecciones causadas por gérmenes productoras de ESBL, por la utilización inadecuada o la sobreutilización de este tipo de antibióticos. Lo anterior indica que hay escasas alternativas terapéuticas para el paciente infectado y comprueba que es un problema clínico y epidemiológico muy serio que debe tenerse en cuenta para la formulación de estrategias que sean capaces de disminuir dichos índices de resistencia.

Un factor que aumenta la complejidad de este problema es que la elección de agentes alternativos (carbapenémicos y cefalosporinas de cuarta generación) se puede asociar con la aparición de otros patógenos altamente resistentes. El reemplazo de las cefalosporinas con agentes de las familias de las penicilinas combinadas con inhibidores de las betalactamasas parece una estrategia médica efectiva para el paciente y costo-efectivo para controlar el problema. Muchos estudios han mostrado que la resistencia de los antimicrobianos de bacterias patógenas es reversible, por lo tanto, si tenemos la intención de tratar el problema se deben comenzar estrategias lo más pronto posible antes de que la resistencia bacteriana se torne incontrolable.

La vigilancia epidemiológica ha recobrado gran importancia los últimos años. Actualmente se encuentran en desarrollo varios programas de vigilancia, globales o regionales, con el programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y SENTRY, en Estados Unidos. En Colombia se está desarrollando un proyecto de investigación para determinar la incidencia de betalactamasas en el país, puesto que hay pocos datos acerca del problema. Aunque este estudio sólo abarca un período corto, y no fue diseñado para buscar la expresión genotípica de las bacterias productoras de betalactamasas, se demuestra que hay un problema creciente, por lo cual se deben implementar medidas adecuadas para su control y prevención (11).

Es necesario cumplir con varios objetivos con respecto al control de la aparición de ESBL (15): primero, se debe continuar con estudios de vigilancia epidemiológica para establecer la prevalencia exacta de gérmenes productores de ESBL, no sólo para gramnegativos, sino para gérmenes enteritos como *Proteus mirabilis* y *Salmonella sp*, grampositivos, etc., también productores de ESBL.

Segundo, es necesario identificar los principales factores que contribuyen a la aparición de gérmenes ESBL, por ejemplo, características demográficas de los pacientes en riesgo y antibióticos que seleccionen esta aparición.

Tercero, se deben desarrollar medidas de control efectivas sobre la base de la información proporcionada para alterar las prácticas aprobadas para la prescripción de antimicrobianos.

Cuarto, es fundamental evaluar la importancia clínica real de las ESBL detectadas en cualquier región o centro médico, para determinar si contribuyen o no al fracaso terapéutico. Así, sobre la base de esta información, es necesario volver a examinar periódicamente las recomendaciones para el tratamiento empírico de las infecciones.

Estudios previos (9),(15-24) demuestran que la restricción en la administración de antimicrobianos ha disminuido en forma eficaz la prevalencia de gérmenes productores de ESBL en determinados contextos y durante períodos cortos, especialmente de brotes ocurridos en UCI neonatales y de adultos, asociados con estrategias que deben ser guiadas por datos locales de resistencia que necesitan un control bacteriológico estricto y adherencia a protocolos rigurosos.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran una alta prevalencia de ESBL, sobre todo para *Klebsiella pneumoniae*, en el Hospital Occidente de Kennedy. Además, una prevalencia para *Escherichia coli* por debajo de la reportada para Colombia, debido, probablemente, al uso excesivo de betalactámicos de amplio espectro, que ocasiona un riesgo elevado

para la selección de microorganismos productores de ESBL. En conclusión, se demuestra la importancia de detectar con pruebas de susceptibilidad y confirmación

(como apoyo), para instaurar medidas de control y de vigilancia epidemiológica, con el fin de reducir índices de resistencia bacteriana emergente.

BIBLIOGRAFÍA

- Louis R. Evolutions and clinical importance spectrum extend beta-lactamases. *Chest* 2001;119:391s-6s.
- Livermore DM. Are all beta-lactams created equal? *Scand. J infect Dis Supple* 1996;101:33-43.
- Hart SM, Bailey EM. A practical look at the clinical usefulness of the beta-lactam. *Pharmacother* 1996;30(10):1130-40.
- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 1994;264(5157):388-93.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211-33.
- Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak or multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;2(8554):302-6.
- Siroto D, Siroto 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;20(3):323-4.
- Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: Wiley; 1981.
- Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(4):459-65.
- Sifuentes J. ESBL in Latin America: their clinical repercussion. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2000;ES:10-2.
- 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.
- Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, et al. CTX-M-12 β -Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004;48(3):629-31.
- 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-lactamasas. *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2206-12.
- 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* 1998;42(7):1762-70.
- 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* 2000;21(7):455-8.

16. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(11):2193-9.
17. Satovschi GR. Hospital infections, resistant pathogens and control strategies. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2001;Supl.
18. Berthelot P, Grattard F, Patural H, Ros A, Jelassi-Saoudin H, Pozzetto B, et al. Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella Oxytoca* probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(3):148-51.
19. Kliebe C, Nies BA, Meyer JE, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(2):302-7.
20. Jacoby GA. Broad-spectrum, transmissible beta-lactamases. *N Engl J Med* 1998;318:723-4.
21. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta-lactamase production in *K. pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):473-8.
22. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):135-46.
23. Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum beta-lactamase type *Klebsiella pneumoniae* *Emerging Infect Dis Journal* 2002;8(5):522-4.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. NCCLS document M7-A5 2000. Wayne (PA).