

# Presencia de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial

Sergio Pavón Romero\*, Mayra Zalazar Gómez\*, Macario Morales Rodríguez\* y Mercedes Rojas Pedral\*

Recepción: 1 de diciembre de 2010

Aceptación: 13 de mayo de 2011

\* Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, México.  
Correo electrónico: shpavonr@uaemex.mx;  
maygo24@yahoo.com.mx; mmoralesr@uaemex.mx y  
mrojaspedral@uaemex.mx.

**Resumen.** Las enterobacterias son los microorganismos etiológicos más frecuentemente asociados a las infecciones nosocomiales (IN), caracterizándose por su alta resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, mediada por la producción de  $\beta$ -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Su uso excesivo aumenta la selección de cepas multirresistentes, favoreciendo su propagación e incremento de las complicaciones de casos de IN.

En algunos casos las cepas productoras de BLEE presentan resistencia adicional a aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol, reduciendo las opciones terapéuticas de las IN. Con la finalidad de conocer localmente la magnitud de este problema, se estudiaron 87 cepas de enterobacterias aisladas de casos de IN, encontrándose que el 26.43% son productoras de BLEE y en este caso fenotípicamente multirresistentes.

**Palabras clave:** infección nosocomial,  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, resistencia antimicrobiana.

## Presence of $\beta$ -Lactamases of Extended Spectrum in Isolated Enterobacterias from Nosocomial Infection Cases

**Abstract.** Enterobacteria are the most frequent etiologic agents of nosocomial infections (NI). Many of the strains involved are resistant to beta-lactam antimicrobials since they produce  $\beta$ -lactamases, and in a growing number of cases they produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). The excessive use of  $\beta$ -lactam antimicrobials increases the selection of multiresistant strains, favoring their spread. The strains producing ESBL may present additional resistance to aminoglycosides, quinolones, tetracyclines, and trimethoprim-sulfamethoxazole, thus reducing therapeutic alternatives. With the purpose of searching the extent of this problem locally, 87 strains of enterobacteria were analyzed. It turned out to be that 26.43% were ESBL producers and some of the strains were also resistant to non-lactamic antibiotics.

**Key words:** nosocomial infection, extended spectrum  $\beta$ -lactamases, antimicrobial resistance.

## Introducción

Las infecciones nosocomiales (IN) constituyen un problema en la mayoría de los hospitales y su frecuencia es muy variable. Los tipos y localización de éstas son igualmente muy diversos, los informes más frecuentes se refieren a vías urinarias, heridas quirúrgicas, neumonía, flebitis, bacteriemia, tejidos blandos y vías respiratorias altas (Delgado *et al.*, 2006; Ávila *et al.*, 1999). Respecto a los microorganismos causales, la mayoría son

bacterias u otros microorganismos como hongos y virus. Su frecuencia y etiología varía no sólo entre los hospitales, sino incluso en cada uno de ellos durante distintos periodos de tiempo. Entre los agentes bacterianos causales destacan *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus coagulasa* negativos (Salazar *et al.*, 2002). Los bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia enterobacteriaceae son recuperados con más frecuencia de

muestras clínicas debido a su amplia distribución en la naturaleza, suelo, agua, plantas y el tracto intestinal, tanto del hombre como de animales. Los pacientes inmunocomprometidos o debilitados son altamente susceptibles a las infecciones por enterobacterias adquiridas en los hospitales, a partir del ambiente y como consecuencia de procedimientos invasivos, como cateterización, broncoscopia, colposcopia o biopsias quirúrgicas (Girard *et al.*, 2002; Díaz, 2006; Schlossberg, 2008). Las IN son tratadas en la clínica principalmente con antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, como las penicilinas y cefalosporinas. El mecanismo por el cual, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos eliminan a las bacterias, es uniéndose a las Proteínas Fijadores de Penicilinas (PBP). Estas proteínas regulan la acción de las autolisinas que se encargan de la digestión de las subunidades viejas de peptidoglucano. Al unirse el  $\beta$ -lactámico a las PBP, se desencadena una serie de eventos que activan a las autolisinas dando lugar a la muerte bacteriana (Forbes *et al.*, 2002). Las cefalosporinas son fármacos de amplio espectro que se pueden administrar a pacientes alérgicos a la penicilina. Existen cuatro generaciones de cefalosporinas que difieren en su estructura y espectro de actividad (Ryan y Drew, 2005).

Las bacterias han logrado adaptarse desarrollando mecanismos de resistencia a los agentes antimicrobianos. Los genes que codifican los mecanismos de resistencia pueden ubicarse tanto en el cromosoma bacteriano como en elementos extracromosomales denominados plásmidos, constituidos por DNA circular, que actúan independientemente del cromosoma y que pueden movilizarse con facilidad de una bacteria a otra, entre especies de un género o entre géneros diferentes a través del mecanismo de conjugación bacteriana. El uso inapropiado de agentes antimicrobianos aumenta la selección de cepas resistentes y favorece su multiplicación y propagación. El principal mecanismo de resistencia de las enterobacterias a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se halla mediado por  $\beta$ -lactamasas (BL) (Silva, 2006; Pitout y Laupland, 2008). Son enzimas codificadas por genes de tipo cromosómico o presentes en plásmidos, pueden ser inducibles o constitutivas y son capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo  $\beta$ -lactámico, dejando inactivo al antibiótico (Giner *et al.*, 1996). En las bacterias Gram negativas, las BL se encuentran en el espacio periplásmico, mientras que en las Gram positivas son secretadas al espacio extracelular. Las BLEE son enzimas derivadas principalmente de las familias TEM y SHV, codificadas en plásmidos, que han sustituido de 1 a 3 aminoácidos cercanos al sitio activo, confiriendo resistencia a penicilinas de espectro extendido y cefalosporinas de tercera generación (Silva *et al.*, 2006; Máttar y Martínez, 2007).

La rápida diseminación de cepas productoras de BL, propició la aparición de compuestos inhibidores de dichas

enzimas, como una estrategia para mantener la actividad biológica de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Estos compuestos se asemejan lo suficiente a dichos antibióticos como para unirse a las BL, en una reacción irreversible que protege al antibiótico de su destrucción. Los tres inhibidores de la actividad de las BL con aplicación clínica son: el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Estos tres inhibidores son eficaces contra las penicilinasas de *Staphylococcus*, y tienen eficacia variable contra las BL cromosómicas de las bacterias Gram negativas. El clavulanato y el tazobactam, tienen mayor actividad contra BL transferidas por plásmidos de bacterias Gram negativas (incluidas las BLEE) que el sulbactam.

El estudio planteó los siguientes objetivos: a) Obtener información en el ámbito local de los porcentajes de enterobacterias productoras de BLEE, aisladas en casos de IN en hospitales del sector público de la ciudad de Toluca; b) identificar las especies bacterianas que presentan mayor porcentaje de BLEE; c) Identificar los niveles de co-resistencia con otros grupos de antibióticos en las cepas productoras de BLEE.

## 1. Material y métodos

La identificación de las cepas se realizó mediante pruebas bioquímicas convencionales (TSI, LIA, MIO, Urea y Citrato de Simmons) y siembras en medios selectivos y diferenciales propios para las enterobacterias, como Agar MacConkey. Cabe mencionar que cada una de las cepas fue previamente identificada en el laboratorio de la institución de procedencia, por lo que solamente se realizó la confirmación de la identificación.

## 2. Pruebas de sensibilidad

a) *Método de difusión en disco.* Las pruebas de sensibilidad se realizaron por el método de difusión de disco (Kirby-Bauer-CLSI), en placas de Agar Mueller Hinton. En una primera etapa solamente se incluyeron los antibióticos aztreonam 30 $\mu$ g (ATM), ceftriaxona 30 $\mu$ g (CRO), ceftazidima 30 $\mu$ g (CAZ), cefotaxima 30 $\mu$ g (CTX) y cefepime 30 $\mu$ g (FEP) que sirvieron como tamizaje para la detección de BLEE, ya que las enterobacterias productoras de este tipo de enzimas presentan sensibilidad disminuida a estos antibióticos. En la segunda etapa, se complementaron los antibiogramas de las cepas seleccionadas a partir del tamizaje con los antibióticos, ampicilina 10 $\mu$ g (AM), cefazolina 30 $\mu$ g (CZ), cefuroxima 30 $\mu$ g (CXM), imipenem 10 $\mu$ g (IPM), amikacina 30 $\mu$ g (AN), gentamicina 10 $\mu$ g (GM), trimetoprim-sulfametoxazol 1.25/23.75 $\mu$ g (SXT), tetraciclina 30 $\mu$ g (TE) y ciprofloxacino 5 $\mu$ g (CIP). Empleándose como control a *E. coli* ATCC 25922.

b) *Método de la cefalosporina cromogénica*. También llamada Cefinasa®, es un método de detección de BL que se basa en el cambio de color de amarillo a rojo de una cefalosporina cromogénica (nitrocefina), cuando la fracción amida del compuesto unida al anillo β-lactámico es hidrolizada por la enzima, produciendo ácido peniciloico. Este método proporciona resultados en 15 minutos.

c) *Prueba presuntiva para la identificación de BLEE*. Esta prueba, se basó en el empleo de amoxicilina/ácido clavulánico, y su interacción con aztreonam, ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima y cefepime, de acuerdo con las indicaciones del CLSI.

d) *Ensayo confirmatorio del CLSI para detectar cepas productoras de BLEE*. La presencia de BLEE se realizó siguiendo igualmente la metodología propuesta por el CLSI, empleando como control positivo a *K. pneumoniae* ATCC 700603, y control negativo a *E. coli* ATCC 25922.

### 3. Resultados

En este estudio se incluyeron 87 cepas de enterobacterias aisladas de casos de IN en varios hospitales del sector público de la ciudad de Toluca, México. La distribución de las cepas por especie fue la siguiente: 32 cepas de *Klebsiella pneumoniae*, 29 de *Escherichia coli*, 8 de *Citrobacter freundii*, 7 de *Enterobacter cloacae*, 4 de *Serratia marcescens*, 3 de *Enterobacter aerogenes*, 2 de *Klebsiella oxytoca*, 1 *Enterobacter agglomerans* y 1 *Proteus mirabilis* (figura 1).

### 4. Identificación de cepas productoras de β-lactamasas

#### 4.1. Prueba de Cefinasa®

La prueba de la cefinasa se aplicó a las 87 cepas de enterobacterias y se obtuvo un 91.9% de cepas positivas. La distribución por género y especie se presenta en el cuadro 1.

#### 4.2. Prueba de tamizaje para detección de BLEE

En la prueba de tamizaje para la detección de BLEE, se encontraron 25 cepas con sensibilidad disminuida a uno o más de los siguientes antibióticos: ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefepime y aztreonam. Las 25 cepas con sensibilidad disminuida representan el 28.73% del total de cepas analizadas y el 31.25% de las cepas cefinasa positivas (ver figura 2).

El cuadro 2 muestra la distribución de las 25 cepas con sensibilidad disminuida, en relación con cada uno de los antibióticos β-lactámicos ensayados.

#### 4.3. Confirmación de cepas productoras de BLEE

La producción de BLEE en las 25 cepas seleccionadas a partir del tamizaje se confirmó por los métodos microbiológicos de doble difusión con disco y el ensayo confirmatorio de la presencia de BLEE del CLSI. El método de doble difusión con disco reveló la producción de BLEE en una cepa de *E. cloacae*, una de *E. aerogenes* y en todos los aislados de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. freundii* y *S. marcescens*. Aplicando el método propuesto por el CLSI y utilizando discos de CAZ y CAZ/C se

Figura 1. Distribución de cepas analizadas según las especies identificadas.

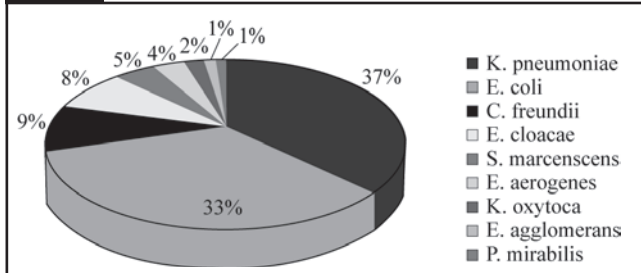
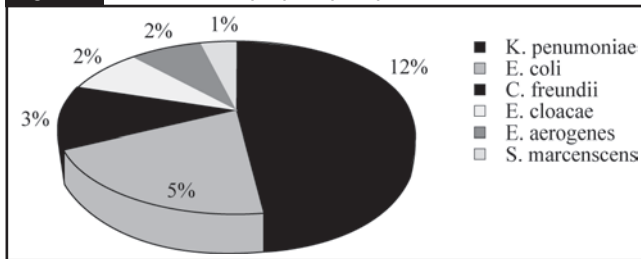


Figura 2. Distribución de cepas por especie productoras de BLEE



Cuadro 1. Distribución de cepas cefinasa positiva.

Cepas	Núm. Cepas	Positivos (Porcentaje)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	30 (93.7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1 (50)
<i>Escherichia coli</i>	29	27 (93.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	6 (85.7)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	3 (100)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1 (100)
<i>Citrobacter freundii</i>	8	8 (100)
<i>Serratia marcescens</i>	4	4 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0 (0)
Total	87	80 (91.9)

Fuente: elaboración propia a partir de publicaciones de los consejos reguladores.

Cuadro 2. Resultados de la prueba de tamizaje de difusión en disco.

Microorganismo	Núm.	Cepas con sensibilidad disminuida									
		ATM		CRO		CAZ		CTX		FEP	
		R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	12	0	0	12	12	0	1	11	0	0
<i>Escherichia coli</i>	5	5	0	5	0	3	2	5	0	4	1
<i>Citrobacter freundii</i>	3	3	0	1	0	2	0	1	1	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	0	1	1	2	0	2	0	1	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0	1	1	1	1	1	1	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Total	25	25		23		23		24		6	
Porcentaje		100		92		92		96		24	

ATM: aztreonam, CRO: ceftriaxona, CAZ: ceftazidima, CTX: cefotaxima, FEP: cefepime, R: resistente e I: intermedio.

detectó la presencia de BLEE en uno solo de los aislados de *E. aerogenes*, en todas las cepas de *K. pneumoniae*, *E. coli* y *C. freundii*, pero en ninguna de las cepas de *E. cloacae*; mientras que con los discos de CTX y CTX/C se demostró la producción de BLEE en una cepa de *E. cloacae*, una de *E. aerogenes* y en todos los aislados de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. freundii* y *S. marcescens*. No se encontraron diferencias significativas entre las dos pruebas confirmatorias, ya que en ambos casos, 23 de las 25 cepas (92%) resultaron ser productoras de BLEE. Las enterobacterias productoras de BLEE se clasificaron en 10 fenotipos de resistencia según su comportamiento frente a los antibióticos β-lactámicos (cuadro 3).

En el cuadro 4 se presentan los resultados de resistencia de las cepas productoras de BLEE a aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina y ciprofloxacino.

### 5. Discusión

Las IN son una importante causa de morbilidad y mortalidad, así como de incremento de costos para los sistemas de salud a nivel mundial. En México se han realizado estudios para determinar su frecuencia en diferentes hospitales, principalmente del sector público observándose una amplia variación, ya que se reportan valores entre el 10 y el 15% en hospitales de segundo y tercer nivel de atención. En México, la mortalidad asociada a IN es del 5%, ubicándose como la séptima causa de muerte. Durante las dos últimas décadas las bacterias Gram negativas como *Klebsiella spp*, *E. coli*, *Enterobacter spp* y *P. aeruginosa* se encuentran entre las causas principales de IN (Alpuche *et al.*, 2002).

En el presente estudio se analizaron 87 cepas de enterobacterias productoras de IN, correspondiendo la mayor parte a *K. pneumoniae* y *E. coli* (36.78% y 33.33% respectivamente), contribuyendo ambas especies con el 70.11%. La emergencia de los miembros de la familia enterobacteriaceae resistentes a antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas como agentes causales de IN se ha convertido en un problema de salud pública mundial (Espinal *et al.*, 2004; Martínez *et al.*, 2005). La actividad de BLEE constituye el principal mecanismo de resistencia de bacilos Gram negativos a los antibióticos β-lactámicos que con frecuencia muestran simultáneamente multiresis-

tencia a antimicrobianos de otras familias (Zemelman *et al.*, 2002). La multiresistencia en microorganismos productores de BLEE, es en la actualidad uno de los principales problemas en los hospitales de Latinoamérica y el mundo, debido a que disminuyen las opciones de tratamiento (Martínez *et al.*, 2005).

En el estudio se obtuvo una frecuencia del 91.2% de cepas productoras de BL utilizando el método de la cefalosporina cromogénica (Cefnasa®). En el tamizaje propuesto por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI, 2005) empleando cefalosporinas de tercera generación, Aztreonam y Cefepime, se identificaron 25 cepas con sensibilidad disminuida a uno o más de los antibióticos, lo que equivale al 31.2% de las cepas BL positivas. En un estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica (Tenover *et al.*, 2003) se evaluó la utilidad de este método de tamizaje, sus resultados demuestran que el 84% de las cepas de *K. pneumoniae* seleccionadas a partir del tamizaje son confirmadas como productoras de BLEE, pero sólo el 16% de las cepas de *E. coli* se confirman como BLEE positivas. El estudio confirma que no todas las cepas seleccionadas a partir del tamizaje son productoras de BLEE y que se debe realizar el ensayo confirmatorio antes de emitir un resultado. Las 25 cepas seleccionadas a partir del tamizaje, fueron sometidas a dos métodos microbiológicos para la confirmación de BLEE, de las cuales 23 (92%) fueron confirmadas como productoras de BLEE. En diversos estudios realizados alrededor del mundo se reportan proporciones del 90 al 100% de aislamientos productores de BLEE en casos

**Cuadro 3.** Fenotipos de resistencia contra antibióticos beta-lactámicos de las enterobacterias BLEE positivas y distribución de dichos fenotipos en las especies bacterianas correspondientes.

Fenotipo de resistencia	Antimicrobiano β-lactámico									Núm. de cepas por Género					
	AM	ATM	CZ	CXM	CRO	CAZ	CTX	FEP	IMP	KP	EC	CF	ECl	EA	SM
I	R	R	R	R	I	R	I	S	S	9	0	0	0	0	0
II	R	R	R	I	I	R	I	S	S	2	0	0	0	0	0
III	R	R	R	R	I	R	R	S	S	1	0	0	0	0	0
IV	R	R	R	R	R	I	R	R	S	0	3	0	0	0	0
V	R	R	R	R	R	R	R	I	S	0	1	0	0	0	0
VI	R	R	R	R	R	R	R	R	S	0	1	0	1	0	0
VII	R	R	R	I	S	R	I	S	S	0	0	1	0	0	0
VIII	R	R	R	I	S	I	S	S	S	0	0	1	0	0	0
IX	R	R	I	I	I	I	I	S	S	0	0	1	0	1	0
X	R	R	R	R	R	S	R	S	S	0	0	0	0	0	1

AM: Ampicilina, ATM: Aztreonam, CZ: Cefazolina, CXM: Cefuroxima, CRO: Ceftriaxona, CAZ: Cefotazidima, CTX: Cefotaxima, FEP: Cefepime, IMP: Imipenem, KP: *K. pneumoniae*, EC: *E. coli*, CF: *C. freundii*, ECl: *E. cloacae*, EA: *E. aerogenes*, SM: *S. marcescens*, R: Resistente, I: Intermedio y S: Sensible.

**Cuadro 4.** Distribución de la resistencia a varios antibióticos no beta-lactámicos en las cepas productoras de BLEE.

Especie (no. de cepas)	AN		GM		SXT		TE		CIP	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
<i>K. pneumoniae</i> (12)	2	4	2	0	4	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> (5)	0	0	4	0	1	0	5	0	5	0
<i>C. freundii</i> (3)	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. cloacae</i> (1)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
<i>E. aerogenes</i> (1)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>S. marcescens</i> (1)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
<b>Total (Porcentaje)</b>	<b>10 (43.4%)</b>		<b>10 (43.4%)</b>		<b>8 (34.7%)</b>		<b>6 (26%)</b>		<b>6 (26%)</b>	

AN: Amikacina, GM: Gentamicina, SXT: Trimetoprim-Sulfametoxazol, TE: Tetraciclina, CIP: Ciprofloxacino, R: Resistente e I-Intermedio.



de IN con multiresistencia (Calderón *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2003; Andrade *et al.*, 2004; Espinal *et al.*, 2004 y Martínez *et al.*, 2005). Un estudio de vigilancia sobre resistencia antimicrobiana en Latinoamérica, reportó que la frecuencia de BLEE obtenida en cepas de Argentina, Chile, Brasil, Colombia, México y Uruguay fue de 41.8% (136/325) en *K. pneumoniae* y de 10.3% (64/620) en *E. coli* (Morales *et al.* 2005). Estos resultados son similares a los encontrados en el presente estudio, sobre todo para *K. pneumoniae*, cuyo porcentaje de cepas productoras de BLEE fue de 37.5% (12/32), mientras que para *E. coli* fue 17.2% (5/29). Las 12 cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, representan el 52.1% de los 23 aislamientos BLEE positivos. En un estudio realizado por el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY, se reporta la más alta prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE en América Latina con un 45%, seguida de Asia en un 25%, Europa 23%, EE. UU. 8% y Canadá con un 5% (Pujol y Peña, 2003). En México, la red nacional de vigilancia de resistencia antimicrobiana, ha mostrado un incremento en la frecuencia con que aparecen cepas resistentes de *K. pneumoniae* de origen nosocomial a cefalosporinas de tercera generación de poco más del 45% en los datos del 2001 (Alpuche *et al.*, 2002), lo que sugiere que la producción de BLEE podría ser un grave problema en los bacilos Gram negativos de origen nosocomial en nuestro país. Otro estudio realizado con una muestra de 4 700 cepas de *K. pneumoniae* de origen hospitalario reafirma los resultados reportados por el SENTRY, colocando a Latinoamérica con un 45.4% de *K. pneumoniae* productora de BLEE (Jacoby y Munoz, 2005).

En este estudio *K. pneumoniae* se ha colocado como el microorganismo de mayor prevalencia en IN y el más frecuentemente asociado con la producción de BLEE, lo que, probablemente se debe a que ésta especie forma parte de la flora normal, sobrevive durante bastante tiempo sobre la piel y fómites y adquiere con cierta facilidad plásmidos conjugativos (Hernández *et al.*, 2003).

Para el caso de *E. coli*, se encontró que de las 29 cepas integradas al estudio, solamente 5 (17.24%) resultaron ser productoras de BLEE, correspondiendo al 21.73% del total de 23 cepas confirmadas como productoras de BLEE. Se puede observar que estos porcentajes son un poco mayores a los reportados recientemente en Colombia (Sánchez *et al.*, 2008) donde se obtuvieron frecuencias de cepas de *E. coli* productoras de BLEE entre 8 al 11%, asimismo en una revisión de reportes en 11 países latinoamericanos, el mínimo reportado se presentó en Argentina con 5% y un máximo en Perú con 63% (Máttar and Martínez, 2007; Mendes *et al.* 1999). A pesar de que *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* y *S. marcescens*, fueron identificados en menor proporción,

su creciente implicación en IN y la detección cada vez más frecuente de cepas productoras de BLEE, obliga a prestar mayor atención a estos microorganismos y a desarrollar técnicas para su estudio. La metodología propuesta por el CLSI para la identificación de BLEE, puede arrojar resultados falsos negativos en miembros de la familia *enterobacteriaceae*, que no pertenezcan a los géneros *escherichia* y *klebsiella* (Schwaber *et al.*, 2005) por lo que es necesario, establecer técnicas alternativas que permitan detectar aislamientos productores de BLEE pertenecientes a estos géneros con un mayor nivel de confianza. Los aislamientos productores de BLEE mostraron resistencia combinada con amikacina (43.4%), gentamicina (43.4%), trimetoprim-sulfametoxazol (34.7%), tetraciclina (26%) y ciprofloxacina (26%), siendo los aislamientos de *E. coli* y *E. cloacae* los únicos microorganismos resistentes a tetraciclina y ciprofloxacina. La coresistencia a Aminoglucósidos de cepas productoras de BLEE, probablemente se deba, a la expresión de enzimas modificantes de su estructura molecular, que pueden estar o no, codificadas en plásmidos (Martínez *et al.*, 2005). La resistencia para ciprofloxacina se ha venido incrementando de manera paralela con la producción de BLEE (Paterson *et al.*, 2000), sin embargo, no se considera una característica específica de las cepas productoras de BLEE. La coresistencia en aislamientos productores de BLEE refleja el amplio uso de estos antibióticos en las instituciones de salud pública de Toluca y reduce las opciones terapéuticas. Entre las alternativas para el tratamiento de IN producidas por microorganismos productores de BLEE, se encuentran los *Carbapenems*. No obstante, el uso indiscriminado de estos antibióticos podría sustituir un problema por otro, como es, la emergencia y diseminación de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a *Imipenem* (Prada, 2002).

## Conclusiones

Los géneros bacterianos asociados con mayor frecuencia a IN en nuestra localidad son *K. pneumoniae* (36.78%) y *E. coli* (33.33%). El 91.9% de las enterobacterias aisladas de casos de IN en varios hospitales del sector público de la ciudad de Toluca, México; son productoras de BL. El 28.75% de las BL corresponden a BLEE, donde *K. pneumoniae* expresa a nivel de género y especie un 37.5% y *E. coli* el 17.2%. El método de doble difusión con disco y el ensayo confirmatorio para la detección de BLEE del CLSI ofrecen resultados equivalentes y son metodologías útiles para la detección de estas enzimas.

El fenotipo de resistencia de mayor frecuencia identificado fue el 1, mostrando resistencia a ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefuroxima y ceftazidima; susceptibilidad

intermedia a ceftriaxona y cefotaxima; finalmente susceptibilidad a cefepime e imipenem, expresado principalmente por *Klebsiella pneumoniae*.

Las cepas productoras de BLEE presentan niveles entre el 26% y el 43% de coresistencia con Aminoglucósidos, Quinolonas, Tetraciclinas y Trimetoprim-Sulfametoxazol. Solo *E. coli* y *E. cloacae* presentaron resistencia a tetraciclina y ciprofloxacina, y todas las cepas fueron sensibles a imipenem. Es importante continuar el estudio mediante la aplicación de técnicas de biología molecular, que permitan caracterizar genéticamente el origen de las BLEE y nos brin-

den información de los tipos predominantes en nuestra localidad para compararlas con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en diferentes zonas geográficas de América, Europa y Asia, con lo cual se podría comprender mejor la dinámica de la diseminación de estos genes a nivel local, nacional y mundialmente, como una parte importante de la epidemiología molecular de la resistencia antimicrobiana y como un recurso para la planeación de mejores acciones para prevenir y controlar la propagación de cepas multi-resistentes a los antimicrobianos a nivel hospitalario y en la comunidad.



## Bibliografía

- Alpuche, C. M. y C. A. Daza (2002). "Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos", *Enf Infecc y Micro*. Vol. 22, Núm. 4: 192-199.
- Andrade, V.; Sánchez F. D.; R. J. Sánchez y J. Santos (2004). "Frecuencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEES causantes de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos", *Enf Infecc y Micro*. Vol. 24, Núm. 1: 33.
- Avila-Figueroa, C.; M. Cashat-Cruz; E. Aranda-Patron; A. R. Leon; N. Justiniani; L. Pérez-Ricardez; F. Avila-Cortez; M. Castelan; R. Becerril y E. L. Herrera (1999). "Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: Encuesta de 21 hospitales en México", *Salud Pública de México*. Vol. 41, Supl. 1: S18-S25.
- Calderón, R.; R. Sacsquispe; F. G. Pasterán; M. F. Galas; J. Soto; Q. Riveros; A. Valencia, N. Silva; V. Suárez y Y. Montoya (2003). "Caracterización molecular de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido tipo SHV-5 en una unidad de cuidados intensivos neonatal de Lima", *Rev. Peru Med. Exp. Salud Pública*. Vol. 20, Núm. 3: 121-126.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2005). "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing". *Fifteenth Informational Supplement*. Vol. 25, Núm. 1: 34-39.
- Delgado, P. M. L.; C. E. E. Moreno; P. A. U. Rodríguez y B. Z. Debrosse (2005). "Infección Hospitalaria. Resultados Microbiológicos y estudio de la resistencia bacteriana", *Rev. Mex. Patol. Clin*. Vol. 53, Núm. 1: 39-45.
- Díaz, R. R. (2006). "Principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales". *Rev. Latinam. Microbiol*. Vol. 48, Núm. 2: 106-108.
- Espinal, P. A.; J. R. Mantilla; C. H. Saavedra; A. L. Leal; C. Alpuche y E. M. Valenzuela (2004). "Epidemiología molecular de Infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido", *Biomédica*. Vol. 24: 252-261.
- Forbes, B. A.; D. F. Sahn y A. S. Weissfeld (2002). *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. Eleventh Edition. Mosby, USA.
- Giner, S.; M. Canós; F. Rodilla y C. Ferrer (1996). "Valoración de los inhibidores de las beta-lactamasas", *Farm Hosp*. Vol. 20, Núm. 4: 225-235.
- Girard R.; M. Perraud; A. Prüss; A. Savey; E. Tikohomirov; M. Thuriaux y P. Vanhems (2002). *Prevención de las Infecciones Nosocomiales: Guía Práctica*. Segunda edición. WHO/CDS/CSR/EPH. 12:4-6.
- Hernández, J. R.; A. Pascual; R. Cantón y L. Martínez (2003). "Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (proyecto GEIH-BLEE 2000)", *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Vol. 21, Núm. 2: 77-82.
- Jacoby, G. A. y L. S. Munoz (2005). "The new  $\beta$ -lactamases", *N. Engl. J. Med*. Vol. 352: 380-391.
- Martínez, P. J.; P. A. Espinal; A. Bustos y S. Mattar (2005). "Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el hospital de San Jerónimo de Montería", *Med. UNAB*. Vol. 8, Núm. 1: 15-22.
- Máttar, S. y P. Martínez (2007). "Emergencia de la Resistencia antibiótica debida a las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE: Detección, impacto clínico y epidemiología". *Infect*. Vol. 11, Núm. 1: 23-35.
- Mendes, C.; A. Rossi; Prado; J. Zurita; J. Robledo; M. Guzman; A. Colichon; J. Sifuentes; W. Pedreira; M. Herrera; C. Mejía-Villatoro y R. Oratia (1999). "Comparative evaluation of the susceptibility

- to the antimicrobials of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Salmonella and Shigella isolates from clinical specimens in Latin-America”, *The resisnet Group, summaries of the IDSA 37 Annual Meeting*. Abstract 99: 59. Philadelphia, PA.
- Morales, J. L.; K. Reyes; M. Monteghirfo; M. Roque; J. Irey (2005). “Presencia de beta-lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú”, *An. Fac. Med. Lima*. Vol. 66, Núm. 1: 24-32.
- Pitout, J. D. y K. B. Laupland (2008). “Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacteriaceae: an Emerging Public-Health Concern”, *Lancet Infect Dis*. Vol. 8, Núm. 3: 159-66.
- Paterson, D. L.; L. Mulazimoglu; J. M. Casellas; W. C. Ko; H. Goznes y A. Von Gottberg (2000). “Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteraemia”. *Clin. Infect Dis*. Vol. 30, Núm. 3: 473-478.
- Prada, G. (2002). “Beta-lactamasas de espectro extendido: Perspectivas y tratamiento”, *Rev. Panam. Infectol*. Vol. 5: 41-46.
- Pujol, M. y Peña C. (2003). “El significado clínico de las beta-lactamasas de espectro extendido”. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. Vol. 21, Núm. 2: 69-71.
- Ryan, KJ and Drew WL. (2005). “Agentes Antibacterianos y Antivirales”, en Ryan KJ & CG, Ray. Sherris. *Microbiología Médica. Una Introducción a las Enfermedades Infecciosas*. McGraw Hill Interamericana. México.
- Salazar, H; Mireles MC; Moreno MR; Martínez LE. (2002). “Infecciones Nosocomiales”, *Rev. Med. IMSS*. Vol. 40, Núm. 1: 43-51.
- Sánchez, L; Ríos R; Máttar S. (2008). “Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en una clínica de Villavicencio, Colombia”, *Rev Asoc Colombiana Infectol*. Vol. 12, Núm. 3: 193-200.
- Silva, S.J. (2006). “Resistencia a antibióticos”, *Rev. Latinoam. Microbiol*. Vol. 48, Núm. 2: 105-106.
- Silva, et al. (2006). “ $\beta$ -lactamasas en enterobacterias como principal mecanismo de Resistencia a  $\beta$ -lactámicos”, *Rev. Lationam. Microbiol*. Vol. 48, Núm. 2: 109-110.
- Schwaber, M. J.; P. M. Raney; J. K. Rasheed; J. W. Biddle; P. Williams; J. E. McGowan y F. C. Tenover (2004). “Utility of NCCLS Guidelines for Identifying Extended spectrum  $\beta$ -lactamases in Non-*Escherichia Coli* and Non-*Klebsiella* spp. of Enterobacteriaceae”. *J. Clin. Microbiol*. Vol. 42, Núm. 1: 294-298.
- Schlossberg, D. (2008). *Clinical Infectious Disease*. Cambridge University Press-Medicine. USA.
- Tenover, F. C.; P. M. Raney; P. P. Williams; J. K. Rasheed; J. W. Biddle; A. Oliver; S. K. Fridki; L. Jevitt; J. E. McGowan (2003). “Evaluation of the NCCLS Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase Confirmation Methods for *Escherichia Coli* with Isolates Collected During Project ICARE”, *J. Clin Microbiol*. Vol. 41, Núm. 7: 3142-3146.
- Wu, T. L.; J. H. Chia; L. H. Su; A. J. Kuo; C. Chu y C. H. Chiu (2003). “Dissemination of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Intensive Care Units”, *J. Clin Microbiol*. Vol. 41, Núm. 10: 4836-4838.
- Zelman, R; L. Valenzuela; M. Domínguez; H. Bello; G. González y C. Zelman (2002). “Detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en el laboratorio de Microbiología”. *Rev. Chil. Infectol*. Vol. 19, Supl. 2: 92-95.

Papeles de POBLACIÓN

Centro de Investigación y Estudios Avanzados de la Población UAEM

<p><b>La enumeración de la soltería femenina en los censos de población</b></p> <p>Albert Steve, Joan García y Robert McCaa</p>	<p><b>Migración calificada de mexicanos a Estados Unidos mediante visado preferencial</b></p> <p>Rodolfo Cruz Piñero y Wilfrido Ruiz Ochoa</p>
<p><b>Padres solteros de la Ciudad de México. Un estudio de género</b></p> <p>Paulina Mena y Olga Rojas</p>	<p><b>Movilidad cotidiana de la población por trabajo: análisis de las regiones metropolitanas de Andalucía, México y Brasil</b></p> <p>Joaquín Susino, Juana Martínez Reséndiz, Eduardo Marandola Jr., Gilvan Ramalho Guedes y Robson Bonifácio da Silva</p>
<p><b>Los migrantes españoles retornados a Granada</b></p> <p>Francisco Jiménez Bautista y Eduardo Andrés Sandoval Forero</p>	<p><b>Los índices de marginación en México y pobreza en Colombia</b></p> <p>Humberto Gutiérrez Pulido, Viviana Gama Hernández, Luis Fernando Aguado Quintero et al.</p>

Nueva Época Año 16 No. 66  
octubre-diciembre de 2010