

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE ENTEROBACTERALES PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO Y CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA, ECUADOR

Phenotypic characterization of enterobacteriales producing extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases at the Isidro Ayora General Hospital in the city of Loja, Ecuador

Rosa Janneth Simaluiza Masabanda, <https://orcid.org/0000-0001-8224-9325>

Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador

*Autor para correspondencia. email rjsimaluiza1@utpl.edu.ec

Para citar este artículo: Simaluiza Masabanda, R. J. (2024). Caracterización fenotípica de enterobacteriales productoras de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, Ecuador. *Maestro y Sociedad*, (Número Especial Vinculación Sociedad y Educación), 164-5. <https://maestroysociedad.uo.edu.ec>

RESUMEN

Introducción: La resistencia bacteriana genera problemas a nivel hospitalario y económico, ya que causa brotes epidemiológicos en centros de salud. Esto significa, mayor inversión económica por parte del Estado, realización de estudios, adquisición de medicamentos, contratación de personal, entre otros. Estudios han determinado que el aumento de las bacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, es significativo. En la actualidad hay un incremento del 2 al 10%. En Europa se estima que la tasa de mortalidad a causa de estas bacterias es de 25.000 personas al año, y se estima que para el 2050 esta tasa podría incrementar a 10 millones de muertes, lo que significaría una pandemia. En este contexto, el objetivo del presente estudio es caracterizar fenotípicamente a Enterobacteriales en muestras de heces e hisopados rectales de pacientes hospitalizados y de consulta externa del Hospital General Isidro Ayora, de la ciudad de Loja. **Materiales y métodos:** La primera fase del proceso investigativo partió de la recolección de muestras de heces o hisopados rectales de pacientes del área de hospitalización y consulta externa del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja. **Resultados:** La incidencia de Enterobacteriales productoras de betalactamasas en una población de 321 pacientes fue: *Escherichia coli* 73,7% (42/57); *Klebsiella pneumoniae* 7,0% (4/57); *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* y *Klebsiella sp* con un 3,5% (2/57), respectivamente; y otras enterobacterias con un 8,8% (5/57). La incidencia de Enterobacteriales productoras de carbapenemasas fue del 0,6% (2/321). **Discusión:** Constituye un estudio pionero en la ciudad de Loja que contribuirá al Sistema de Vigilancia Epidemiológica, al campo científico, académico y de vinculación con la Sociedad. **Conclusiones:** Es relevante crear una base de datos actualizada para determinar métodos que permitan controlar la diseminación de multiresistencia.

Palabras clave: Enterobacteriales, Betalactamasas, Carbapenemasas, Loja.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance generates problems at the hospital and economic level, since it causes epidemiological outbreaks in health centers. This means greater economic investment by the State, conducting studies, acquiring medicines, hiring personnel, among others. Studies have determined that the increase in beta-lactamase and carbapenemase-producing bacteria is significant. Currently there is an increase of 2 to 10%. In Europe, it is estimated that the mortality rate due to these bacteria is 25,000 people per year, and it is estimated that by 2050 this rate could increase to 10 million deaths, which would mean a pandemic. In this context, the objective of the present study is to phenotypically characterize Enterobacteriales in stool samples and rectal swabs from hospitalized and outpatient patients at the Isidro Ayora General Hospital, in the city of Loja. **Materials and methods:** The first phase of the research process began with the collection of stool samples or rectal swabs from patients in the hospitalization and outpatient consultation area of the Isidro Ayora General Hospital in the city of Loja. **Results:** The incidence of beta-lactamase-producing Enterobacteriales in a population of 321 patients was: *Escherichia coli* 73.7% (42/57); *Klebsiella pneumoniae* 7.0% (4/57); *Klebsiella oxytoca*,

Klebsiella ozaenae and Klebsiella sp with 3.5% (2/57), respectively; and other enterobacteria with 8.8% (5/57). The incidence of carbapenemase-producing Enterobacterales was 0.6% (2/321). Discussion: It constitutes a pioneering study in the city of Loja that will contribute to the Epidemiological Surveillance System, to the scientific, academic field and connection with Society. Conclusions: It is relevant to create an updated database to determine methods that allow controlling the spread of multidrug resistance.

Keywords: Enterobacterales, Betalactamasas, Carbapenemasas, Loja.

Recibido: 19/10/2023 Aprobado: 4/12/2023

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos por parte de las bacterias es considerada actualmente como un problema grave de salud pública en todo el mundo (García, 2012). Se han realizado desde hace 30 años varias investigaciones en diferentes países, con el objetivo de conocer y analizar los mecanismos y las causas por lo que esta resistencia se ha vuelto más prevalente, así como también crear nuevos fármacos para enfrentar este problema (Serra, 2017).

Las enzimas betalactamasas tienen la función de inactivar a los antibióticos betalactámicos, entre los cuales se encuentran las penicilinas y cefalosporinas, medicamentos bactericidas conocidos por actuar en la biosíntesis del peptidoglicano, específicamente en la transpeptidación o fase final (García, 2012).

Los organismos que producen Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) con más frecuencia son Gram negativos, que pertenecen a la familia de las Enterobacterias entre los principales se encuentra *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, se presenta también en *Serratia* spp, *Salmonella* spp, *Proteus* spp, *Morganella* spp y va en aumento los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Tejada *et al.*, 2015).

E. coli es reconocida como una bacteria causante de la mayoría de las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad, además de ser una de las enterobacterias con alta resistencia a los antimicrobianos, debido presuntamente al alto consumo de antibióticos (Varela, Milán y Araque, 2017). Los patrones más comunes de resistencia que presenta *E. coli* es la producción de BLEE tanto de forma cromosómica como mediada por plásmidos (García, 2012), tiene una diseminación rápida y no se tiene datos exactos de los factores que intervienen en esto, aunque podría ser por alimentos, portadores fecales, el ambiente o animales (Aguilar, 2015).

Por otro lado, el incremento global experimentado por las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) constituye una amenaza creciente para la seguridad del paciente y las instituciones sanitarias de todo el mundo (Göttig *et al.* 2015). Los principales factores que han contribuido a la exitosa propagación de estas EPC han sido la diseminación de clones ampliamente distribuidos, el establecimiento de reservorios en hospitales y otros centros sanitarios, la asociación con otros genes de resistencia que favorecen la coselección, y la presencia de estos genes en diferentes estructuras genéticas de transferencia horizontal que facilitan su dispersión (Skalova *et al.* 2017).

En España, en los últimos años se ha producido un aumento importante de la incidencia de brotes nosocomiales por EPC, con un incremento de las diferentes clases moleculares y de su dispersión geográfica. Además, está aumentando la aparición de casos extrahospitalarios, elevando el riesgo de diseminación de estas enterobacterias multirresistentes en la comunidad (Giani *et al.*, 2012; Dimou *et al.*, 2012). Actualmente, nuestro país dispone de un Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN), que incluye un plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a los antibióticos, tanto en medicina humana como veterinaria (Ruiz *et al.*, 2016).

En este contexto, el objetivo general del presente estudio es caracterizar fenotípicamente a Enterobacterales productoras de BLEE (EBLEE) y carbapenemasas, obtenidos de muestras de heces e hisopados rectales de pacientes hospitalizados y de consulta externa del Hospital General Isidro Ayora, de la ciudad de Loja, con la finalidad que los maestrantes de Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio de la Universidad Técnica Particular de Loja se capaciten en la correcta identificación de estas cepas para posteriormente difundir los resultados a la población en general a través de la elaboración de un video de divulgación científica. Este video será el resultado de las competencias, habilidades y destrezas que cada maestrante adquirió durante el desarrollo del proyecto de vinculación, mismos que podrán ser replicados en su entorno laboral y profesional. Así mismo nos permitirá crear una base de datos actualizados para conocer el incremento de estas bacterias y a partir de ello determinar métodos que permitan controlar la diseminación de la misma. Es un estudio pionero en la ciudad de Loja que contribuirá al Sistema de Vigilancia Epidemiológica, al campo científico,

académico y de vinculación con la Sociedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

La primera fase del proceso investigativo partió de la recolección de muestras de heces o hisopados rectales de pacientes del área de hospitalización y consulta externa del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja. A estas muestras, se las sembró de manera directa en agares cromogénicos: CHROMagar™ Orientation y CHROMagar™ SuperCARB™, los cuales permiten el crecimiento único de EBLEE y carbapenemasas respectivamente. Se incubó a una temperatura de 37°C durante un periodo de 18 a 24 horas. Posteriormente al tiempo de incubación, se procede a realizar las pruebas fenotípicas: sinergia de doble disco y de disco combinados con inhibidor en caso de BLEE y test de Hodge Modificado más las pruebas de sinergia con disco de EDTA y ácido borónico para detectar carbapenemasas. A partir del crecimiento que se haya dado en los cromoagares se recuperó en agar sangre y MacConkey con la finalidad de detectar el tipo de bacteria. Se incubó a una temperatura de 37°C durante 18–24 horas. Pasado este tiempo, se revisó los resultados y se confirmó la presencia de estas enzimas. Seguidamente, se procedió a la identificación de la bacteria mediante Enterosystem 18R llevando a la incubadora a 37°C durante 18–24 horas.

La segunda fase de este estudio consiste en la interpretación y difusión de resultados a la población a través de la divulgación de videos científicos que serán desarrollados por los maestrantes de Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio, esto con el fin de vincular sus conocimientos con el servicio a la sociedad.

RESULTADOS

En el presente estudio se recolectaron muestras fecales e hisopados rectales de pacientes hospitalizados y de consulta externa del Hospital Regional Isidro Ayora durante el período noviembre 2022 a abril 2023. Se recolectó un total de 321 muestras, de las cuales el 17,8% (57/321) corresponden a EBLEE y el 0,6% (2/321) a EPC (Gráfico1).

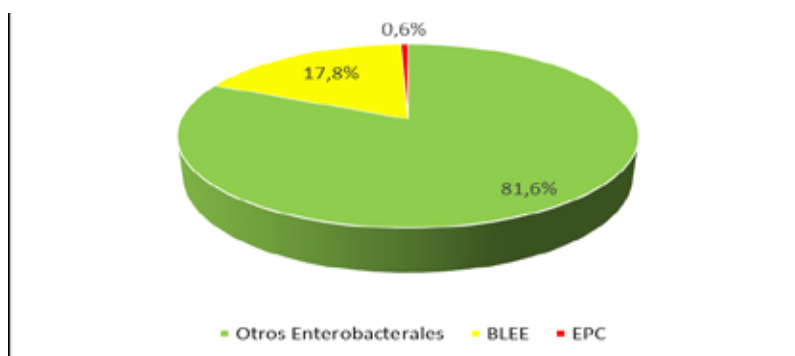


Gráfico 1. Incidencia de EBLEE y Carbapenemasas de noviembre 2022 a abril 2023 en el Hospital Regional Isidro Ayora-Loja, Ecuador.

La incidencia de EBLEE en una población de 321 pacientes fue: Escherichia coli 73,7% (42/57); Klebsiella pneumoniae 7,0% (4/57); Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae y Klebsiella sp con un 3,5% (2/57), respectivamente; y otras enterobacterias con un 8,8% (5/57).

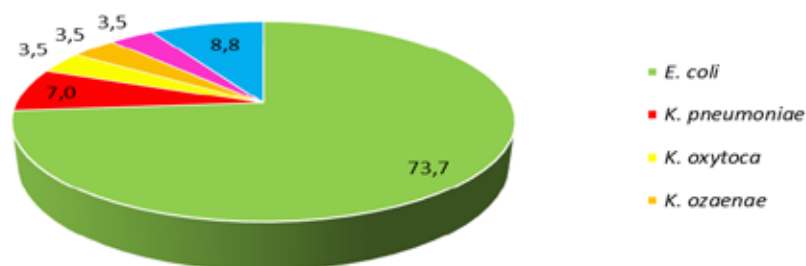


Gráfico 2. Incidencia de EBLEE de noviembre 2022 a abril 2023 en el Hospital Regional Isidro Ayora-Loja, Ecuador.

La incidencia de EBLEE en la región sur del Ecuador y para el caso de la ciudad de Loja se encontró que el mayor porcentaje corresponde a cepas de E. coli con un 69,9% (Toledo, 2013), 70% (Malla, 2014), 49%

(Alvarado, 2014) y 52% (Calva, 2016). Datos que se relacionan con un estudio en la ciudad de Quito donde se establece para *E. coli* un 62,5% período 2005 al 2009 (Pacheco, 2011). Un segundo estudio realizado en esa misma ciudad indica una frecuencia de *E. coli* de 82.2% durante julio 2012 a diciembre 2014 (Casierra, 2015).

A través de un estudio realizado en Perú se muestra EBLEE donde se establece: *E. coli* 86,1% durante el 2012 al 2013 (Colquechagua, 2014). En Cuba la identificación de *E. coli* productora de BLEE en un 32,9 % durante el 2014 (González, 2017) y en un estudio similar ejecutado en Colombia se establece la presencia de *E. coli* productora de BLEE en un 6,6% durante el 2004 (Martínez, 2005).

Otra de las enterobacterias BLEE positiva con mayor porcentaje que se determina es *K. pneumoniae* con un 7% (Toledo, 2013), 5% (Malla, 2014), un 9% (Alvarado, 2014) y 21.9% (Calva, 2016). Contrastando con estudios similares se muestra que en Ecuador en la ciudad de Quito *K. pneumoniae* presenta un 37,5% período 2005 al 2009 (Pacheco, 2011). Un segundo estudio realizado en la ciudad de Quito se establece *K. pneumoniae* 14,6% durante julio 2012 a diciembre 2014 (Casierra, 2015).

Así también se observa que en Colombia se establece *K. pneumoniae* productora de BLEE en un 30% durante el 2004 (Martínez, 2005), en un segundo estudio realizado en Colombia se determina *K. pneumoniae* BLEE positiva con un 43,5% durante noviembre 2002 a septiembre 2003 (Garzón B. et al., 2004), así también en Perú se muestra *K. pneumoniae* productora de BLEE en un 7,9% durante el 2012 al 2013 (Colquechagua, 2014). La incidencia de EPC en la población analizada corresponde a *Klebsiella pneumoniae* con el 0,3% (1/321) *Klebsiella oxytoca* con el 0,3% (1/321).

En estudios realizados en la provincia de Loja, las EPC registran *E. coli* 36.4 % (Ucho,2018) y 17.9 % (Atancuri, 2018), *K. pneumoniae* 50.0 % (Ucho,2018) y 40.0 % (Atancuri, 2018), *K. oxytoca* en 40.0 % (Ucho,2018), *P. mirabilis* 33.3 % (Ucho,2018) y 10.0 % (Atancuri, 2018) y *E. cloacae* 100.0 % (Atancuri, 2018). De acuerdo al Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS) la resistencia de *K. pneumoniae* a nivel mundial es de 4.1% a 79.4% (OMS, 2021),

Con lo antes mencionado se demuestra la necesidad de ampliar estudios a nivel local y nacional con el fin de estructurar protocolos para prevenir la diseminación de EBLEE y Carbapenemasas y concientizar a la población sobre el uso y mal uso de los antimicrobianos. Esta concientización mediada por los maestrantes que será a través de la divulgación de videos científicos representa una estrategia alentadora para minimizar los casos de multiresistencia en una era donde la tecnología resulta de amplio acceso hacia la comunidad, permitiendo transferir los conocimientos a la sociedad.

DISCUSIÓN

E. coli productora de BLEE es un organismo muy prevalente en algunos países ocasionando la disminución en la eficacia del tratamiento, siendo actualmente la única opción el uso de carbapenémicos (Muñoz y Jacoby 2015). Villegas et al. (2011) encontró una prevalencia del 26,8% de producción de BLEE en aislamientos de *E. coli* en América Latina, en México la prevalencia fue de 31,3%, siendo el gen blaCTX-M el más abundante con un 95,6%, el gen blaTEM obtuvo 17,8% y ninguna para blaSHV (Galindo, 2018), en Perú la prevalencia fue de 16,3%, se obtuvo que el 79,2% de las cepas presentaron el gen blaCTX-M, el 37,7% el gen blaTEM y el 5,7% el gen blaSHV (Galván et al. 2016) y en Colombia la prevalencia encontrada alcanzó el 12,5% (Blanco et al. 2016), en todos estos estudios el gen más abundante fue blaCTX-M. Por otro lado, en estudios ecuatorianos la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE alcanza porcentajes del 9% al 10% (Guamán et al. 2017; Ibarra, 2017). Ortega (2017) encontró en un estudio realizado en la ciudad de Quito que el gen más predominante fue el CTX-M con el 96,7%, seguido por TEM con el 28,89% y finalmente SHV con el 2,22%.

CONCLUSIONES

El presente proyecto pretende establecer datos reales y actuales EBLEE y carbapenemasas en esta casa de Salud los cuales permitan establecer medidas de control ante la resistencia bacteriana y sean un referente para el personal de salud inmerso (epidemiología, laboratorio clínico, médicos, etc) en esta problemática al momento de instaurar la terapia al paciente.

El estudio pretende difundir los resultados de caracterización fenotípica a la población en general mediante un video de divulgación científica cuya finalidad sea la concientización sobre el uso y mal uso de los

antimicrobianos.

Al finalizar el proyecto se difundirá los protocolos de identificación de estas cepas, e información de caracterización fenotípica al laboratorio clínicos de la casa de salud participante, con lo cual se realiza la transferencia de tecnología y conocimientos a la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado, C. (2014). Resistencia bacteriana en bacilos Gram negativos de cultivos aislados de muestras clínicas en pacientes del Hospital del Día y Clínica Maternidad Julia Esther González durante el periodo agosto- noviembre 2013. (s.e.).
2. Atancuri Barreiro, E. D. (2018). Enterobacterias productoras de betalactamasas causantes de infecciones de vías urinarias en usuarios del Hospital General Isidro Ayora Loja, Loja.
3. Blanco, V. M., Maya, J. J., Correa, A., Perenguez, M., Muñoz, J. S., Motoa, G., Pallares, C. J., Rosso, F., Matta, L., Celis, Y., Garzon, M., & Villegas, M. V. (2016). Prevalence and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(9), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.017>
4. Dimou, V., Dhanji, H., Pike, R., Livermore, D. M., & Woodford, N. (2012). Characterization of Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(7), 1660-1665.
5. Galindo-Méndez, M. (2018). Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 35(1), 29–35. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>
6. García Apac, C. (2012). Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta médica peruana*, 29(2), 99-103.
7. Garzón B., J., Lemos, E., & Rivas, R. (2004). Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* del Hospital Occidente de Kennedy. Nivel III, Bogotá. *Revista Ciencias de La Salud*, 2(2), 124–138.
8. Giani, T., Conte, V., Di Pilato, V., Aschbacher, R., Weber, C., Larcher, C., & Rossolini, G. M. (2012). *Escherichia coli* from Italy producing OXA-48 carbapenemase encoded by a novel Tn 1999 transposon derivative. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(4), 2211-2213.
9. Göttig, S., Gruber, T. M., Stecher, B., Wichelhaus, T. A., & Kempf, V. A. (2015). In vivo horizontal gene transfer of the carbapenemase OXA-48 during a nosocomial outbreak. *Clinical infectious diseases*, 60(12), 1808-1815.
10. Malla, Y. (2014). Resistencia bacteriana en bacilos Gram negativos de cultivos aislados de muestras clínicas en pacientes ambulatorios del Hospital “Manuel Ygnacio Monteros” durante el periodo octubre – noviembre 2013.
11. Organización Mundial De La Salud. (2021). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
12. Ruiz-Garbajosa, P., *et al.* (2016). A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 348-352.
13. Serra Valdés, M. Á. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419.
14. Skalova, A., *et al.* (2017). Molecular characterization of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(2), e01889-16.
15. Tejada-Llacsá, P. J. (2015). Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *Anales de la Facultad de Medicina*, 76 (2), 161-166.
16. Ucho Torres, M. A. (2018) Enterobacterias productoras de betalactamasas causantes de infecciones de vías urinarias en usuarios del laboratorio clínico MEDILAB de Loja. (s.e.).
17. Varela, Y., Millán, B., & Araque, M. (2017). Diversidad genética de cepas extraintestinales de *Escherichia coli* productoras de las betalactamasas TEM, SHV y CTX-M asociadas a la atención en salud. *Biomédica*, 37(2), 209-217.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de responsabilidad de autoría

Los autores del manuscrito señalado, DECLARAMOS que hemos contribuido directamente a su contenido intelectual, así como a la génesis y análisis de sus datos; por lo cual, estamos en condiciones de hacernos públicamente responsable de él y aceptamos que sus nombres figuren en la lista de autores en el orden indicado. Además, hemos cumplido los requisitos éticos de la publicación mencionada, habiendo consultado la Declaración de Ética y mala praxis en la publicación.

Rosa Janneth Simaluiza Masabanda: Proceso de revisión de literatura y redacción del artículo.