

Variación de la susceptibilidad a antimicrobianos en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* de pacientes hospitalizados

Variation of antimicrobial susceptibility in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in inpatients

Luis Enrique Cabrera Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8020-2363>

Ana Ibis Miralles Suarez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6305-4319>

Rosabel Ones Roque¹ <https://orcid.org/0000-0002-4513-8578>

Yulian Torres-Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-2855-6604>

Magela Pantaleón Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-0281-4759>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet, Departamento de Microbiología Clínica. Güines, Mayabeque. Cuba.

* Autor para la correspondencia: luisec@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La presencia de enterobacterias multirresistentes en los hospitales es cada vez más frecuente.

Objetivos: Describir la variación de la susceptibilidad a los antimicrobianos en aislados de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* e identificar la frecuencia de aislados multirresistentes.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado entre el 1 de enero de 2018 y 31 de diciembre de 2021. Se estudió la susceptibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión de discos Bauer-Kirby a 220 aislados (111 de *K. pneumoniae* y 109 de *E. coli*) obtenidos de muestras clínicas (sangre, lesiones de piel, catéteres vasculares, secreciones traqueobronquiales y de herida quirúrgica) de pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet, provincia Mayabeque, Cuba.

Resultados: Durante los 4 años de estudio, en los aislados de *K. pneumoniae* la resistencia mostró tendencia a crecer en el tiempo para todos los antimicrobianos probados, excepto para amoxicilina/ácido clavulánico con tendencia a decrecer de -3,34. La diferencia porcentual de la resistencia del año 2021 con respecto al 2018 fue mayor para meropenem, cloranfenicol y amikacina (108,3 %, 70,2 % y 70,2 %, respectivamente). Aun así, los datos mostraron significación estadística para los antibióticos cefepima, aztreonam y meropenem ($p \leq 0,05$). En cuanto a los aislados de *E. coli*, la resistencia mostró tendencia a decrecer en ocho de los antimicrobianos investigados, pero el cloranfenicol y amikacina evidenciaron una tendencia al incremento de 3,65 y 4,83, respectivamente. La diferencia porcentual entre los años extremos del estudio en nueve antimicrobianos mostró valores inferiores al 50,0 %. Los datos evidenciaron significación estadística ($p \leq 0,05$) para cefotaxima y ampicilina/sulbactam.

Conclusiones: Hubo variación en la susceptibilidad a los antimicrobianos en los aislados de *K. pneumoniae* y *E. coli* durante los 4 años del estudio. Además, se observó una alta prevalencia de aislados multirresistentes.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Enterobacteriaceae*; farmacorresistencia bacteriana; antibacterianos.

ABSTRACT

Introduction: The presence of multidrug resistant enterobacteria in hospitals is increasingly frequent.

Objectives: To describe the variation of the antimicrobial susceptibility pattern of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates obtained from clinical samples of patients who were hospitalized and to identify the frequency of multidrug resistant isolates.

Methods: A retrospective and descriptive study was performed between January 1, 2018 and December 31, 2021. The antimicrobial susceptibility was analyzed using the Bauer- Kirby disc diffusion method of 220 isolates (111 *K. pneumoniae* and 109 *E. coli*) obtained from clinical samples (blood, skin lesions, vascular catheters and tracheobronchial and surgical wound secretions) of patients hospitalized at the Hospital teaching surgical - clinic Aleida Fernández Chardiet, located in the province of Mayabeque, Cuba.

Results: In the *K. pneumoniae* isolates during the four years of the study, resistance showed a tendency to increase over time, for all antibiotic tested, except for amoxicillin / ácido clavulánico, which showed a tendency to decrease from 3.34. The percentage difference of the resistance between the year 2021 in relation to 2018 were greater for meropenem, chloramphenicol and amikacin (108.3%, 70,2% y 70.2% respectively). Even so, the data provided evidence that showed statistical significance for the antibiotics cefepime, aztreonam y meropenem ($p \leq 0,05$). Regarding the *E. coli* isolates, resistance showed a tendency to decrease over the course of the four years of the study in eight of the investigated antibiotics. chloramphenicol and amikacin showed an increasing trend of 3.65 y 4.83 respectively. The percentage difference between the extreme years of the study in nine antimicrobials showed values lower than 50.0%. The data provide elements to suggest the presence of statistical significance ($p \leq 0.05$) for cefotaxim y ampicilin/sulbactam. Finally, 83.87% of *K. pneumoniae* isolates and 80.73% of *E. coli* isolates were multidrug resistant.

Conclusions: There was variation in the susceptibility to antibiotic in the *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates during the four years of the study. In addition, a high prevalence of multiresistant isolates was observed.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; Enterobacteriaceae; multidrug resistant bacteria; antibacterial (MeSH).

Recibido: 27/05/2022

Aceptado: 22/06/2022

Introducción

En las dos últimas décadas se ha incrementado la incidencia de infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes. Los factores de riesgo de adquisición de estas infecciones se han detallado en la literatura, y el factor clave es la administración de antimicrobianos, sobre todo, de amplio espectro, entre los que destacan los carbapenémicos.^(1,2)

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp. son agentes etiológicos de procesos infecciosos comunitarios e intrahospitalarios graves, entre los que se pueden mencionar bacteriemias, infección del tracto urinario, del sitio quirúrgico, intraabdominales, neumonías y de catéteres vasculares, entre otros.^(3,4,5)

Las enterobacterias representan un desafío para las ciencias médicas, por su rápida adquisición y difusión de resistencia a los antimicrobianos. El mecanismo de resistencia más común a este grupo bacteriano es la síntesis de β -lactamasas de tipo AmpC, de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas.^(5,6)

A nivel mundial, las enterobacterias son responsables del 50 % de las infecciones en los hospitales.⁽⁷⁾ Las bacterias multirresistentes causan cerca del 60 % de todas las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en los Estados Unidos de América.⁽⁸⁾ En Europa y China se incrementó en 71 % y 23 %, respectivamente, la presencia de BLEE en aislados clínicos de *E. coli*.^(1,9) En Perú, las enterobacterias productoras de BLEE causaron el 50,6 % de las bacteriemias. El 55,8 % corresponde a *E. coli* y el 32,6 % a *K. pneumoniae*.⁽¹⁰⁾

En Cuba, estudios realizados en hospitales clínico-quirúrgicos según el mapa microbiano, las enterobacterias prevalecen entre los microorganismos hospitalarios.^(11,12) En estudios de vigilancia nacional (2014-2016) y (2017-2018) en aislados bacterianos de *E. coli* extraintestinal se detectó la presencia de BLEE en el 57 % y 43,7 %, respectivamente.^(13,14) En otra investigación en el Hospital Salvador Allende de La Habana la prevalencia de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* fue del 50 % y 46 %, respectivamente.⁽¹⁵⁾

Por lo anteriormente expuesto, resulta imprescindible la vigilancia a nivel institucional de los perfiles de resistencia en enterobacterias. Por ello, el objetivo del presente estudio fue describir la variación de la susceptibilidad a antimicrobianos en aislados de *K. pneumoniae* y *E. coli* obtenidos de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en Cuba entre 2018 y 2021 e identificar la frecuencia de aislamientos multirresistentes.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal realizado entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021.

Se estudiaron 220 aislados de enterobacterias (111 de *K. pneumoniae* y 109 de *E. coli*) obtenidos a partir de muestras clínicas (sangre, catéteres vasculares, lesiones de piel, secreciones traqueobronquiales y de herida quirúrgica) de pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, hospitalizados durante el periodo de estudio en diferentes servicios (atención al grave, Nefrología, Cirugía, Angiología y Medicina Interna y Ortopedia) del Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet, ubicado en el municipio de Güines, provincia Mayabeque, Cuba.

La recolección de las muestras, la obtención de los aislados e identificación de las bacterias (género y especie) se realizaron siguiendo métodos convencionales, según las normas y procedimientos para el diagnóstico microbiológico.⁽¹⁶⁾

Método de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos probados por difusión

La sensibilidad a los antimicrobianos se determinó mediante el método de Bauer-Kirby, siguiendo las sugerencias del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, por sus siglas en inglés).⁽¹⁷⁾ La lectura e interpretación de los halo de inhibición se realizó según los criterios definidos por el CLSI.

Los antimicrobianos incluidos en el estudio fueron amoxicilina/ácido clavulánico (AUG) 20/10 µg, ampicilina/sulbactam (AMS) 10/10 µg, cefotaxima (CTX) 30 µg, ceftazidima (CAZ) 30 µg, ceftriaxona (CRO) 30 µg, cefepima (FEP) 30 µg, aztreonam (ATM) 30 µg, amikacina (AK) 30 µg, cloranfenicol (C) y meropenem (MRP) 10 µg.

Categorías de interpretación de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos: los aislados se clasificaron en dos categorías de interpretación: sensible y resistente. En tanto, la multiresistencia se definió como resistencia a, al menos, uno de tres o más familias o grupos de antimicrobianos.⁽¹⁸⁾

Los datos obtenidos se ingresaron en una base de datos creada en Microsoft Excel 2010. Se trabajó con valores absolutos. Se calculó el porcentaje para mostrar el peso de la sensibilidad

y de la resistencia a los antimicrobianos en cada año. A la variable resistencia se le calculó la tendencia en el tiempo para mostrar si esta resistencia se incrementaba o disminuía con el transcurso de los años, y el porcentaje diferencial se utilizó para cuantificar la diferencia, en forma de porcentaje, entre los años 2018 y 2021, que indicó en qué porcentaje ocurrió la variación de la resistencia de los antibióticos en el año 2021 en relación con el 2018. Se aplicó la prueba de significación de ji al cuadrado (para variables cualitativas) con un 95 % de confianza (significación cuando $p \geq 0,005$) para los años 2018 y 2021. Como la muestra era pequeña, siempre que estuvo disponible se utilizó la significación de la prueba exacta de Fisher.

Para calcular la tendencia en el tiempo se utilizó la pendiente de la recta de mejor ajuste. El cálculo de la pendiente, en este caso, tiene como objetivo identificar si los datos tienden a crecer o decrecer en el tiempo, tengan o no esos datos un comportamiento lineal.

La diferencia porcentual se calculó teniendo en cuenta la diferencia entre el valor del último (V2) y el primero (V1), dividido por el valor del primer año (V1) y multiplicado por cien.

Se contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet. Se siguió en todo momento los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Declaración de Helsinki,⁽¹⁹⁾ protegiendo el anonimato de los datos de los participantes. No se requirió consentimiento informado debido a que solo se analizaron aislados.

Resultados

De los 220 aislados analizados durante el periodo de estudio, 111 eran de *K. pneumoniae* (50,45 %) y 109 de *E. coli* (49,55 %).

En lo que respecta a los aislados de *K. pneumoniae*, durante los 4 años de estudio, la resistencia mostró tendencia a crecer en el tiempo, para todos los antimicrobianos probados excepto para amoxicilina/ácido clavulánico que mostró una tendencia a decrecer de -3,34. La diferencia porcentual de la resistencia entre el año 2021 en relación con el 2018 fue mayor para meropenem, cloranfenicol y amikacina. Aun así, los datos aportaron evidencias que mostraron significación estadística para los antibióticos cefepima, aztreonam y meropenem ($p \leq 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1 - Perfil de sensibilidad y resistencia en los aislados de *Klebsiella pneumoniae* (N = 111) a los antibióticos probados. Hospital Clínico-Quirúrgico

Docente Aleida Fernández Chardiet, 2018-2021

ATB	2018 N = 35		2019 N = 30		2020 N = 28		2021 N = 18		Tendencia*	% Diferencial**	Significación***	
	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)			χ^2 (1 g/)	P****
CRO	11 (31,4)	24 (68,6)	3 (10,0)	27 (90,0)	2 (7,1)	26 (92,9)	2 (11,1)	16 (88,9)	6,38	29,6	2,6506	0,1771
CTX	13 (37,1)	22 (62,9)	4 (13,3)	26 (86,7)	1 (3,6)	27 (96,4)	2 (11,1)	16 (88,9)	8,77	41,3	3,9696	0,0585
CAZ	13 (37,1)	22 (62,9)	6 (20,0)	24 (80,0)	1 (3,6)	27 (96,4)	2 (11,1)	16 (88,9)	9,44	41,3	3,9696	0,0585
FEP	16 (45,7)	19 (54,3)	3 (10,0)	27 (90,0)	2 (7,1)	26 (92,9)	2 (11,1)	16 (88,9)	10,67	63,7	6,3461	0,0148
ATM	16 (45,7)	19 (54,3)	9 (30,0)	21 (70,0)	1 (3,6)	27 (96,4)	2 (11,1)	16 (88,9)	13,02	63,7	6,3461	0,0148
MRP	21 (60,0)	14 (40,0)	16 (53,3)	14 (46,7)	5 (17,9)	23 (82,1)	3 (16,7)	15 (83,3)	16,53	108,3	9,0085	0,0035
AMS	4 (11,4)	31 (88,6)	2 (6,7)	28 (93,3)	2 (7,1)	26 (92,9)	2 (11,1)	16 (88,9)	0,05	0,3	0,0012	1,0000
AUG	2 (5,7)	33 (94,3)	2 (6,7)	28 (93,3)	2 (7,1)	26 (92,9)	3 (16,7)	15 (83,3)	-3,34	-11,7	1,6689	1,0000
C	19 (54,3)	16 (45,7)	15 (50,0)	15 (50,0)	4 (14,3)	24 (85,7)	4 (22,2)	14 (77,8)	13,20	70,2	1,6689	0,3226
AK	19 (54,3)	16 (45,7)	19 (63,3)	11 (36,7)	1 (3,6)	27 (96,4)	4 (22,2)	14 (77,8)	15,60	70,2	1,6689	0,3226

Nota: *Tendencia: pendiente de la recta de mejor ajuste para los cuatro puntos. Se estimó para la resistencia en todos los años.

**El porcentaje diferencial se calculó para la resistencia entre los años 2021 y 2018.

 ***La estimación de la significación (χ^2) se hizo para los años 2018 y 2021.

****Prueba exacta de Fisher.

Leyenda: ATB: antimicrobianos; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepima; ATM: aztreonam; MRP: meropenem; AMS: ampicilina/sulbactam; AUG: amoxicilina/ácido clavulánico; C: cloranfenicol; AK: amikacina.

Fuente: Libro de trabajo, Laboratorio de Microbiología.

En cuanto a los aislados de *E. coli*, la resistencia mostró tendencia a decrecer en el transcurso de los cuatro años del estudio en ocho de los antimicrobianos investigados; el cloranfenicol y la amikacina evidenciaron una tendencia al incremento de 3,65 y 4,83, respectivamente. La diferencia porcentual entre los años extremos del estudio en 9 antimicrobianos mostró valores inferiores al 50,0 %. Los datos aportan elementos para plantear la presencia de significación estadística ($p \leq 0,05$) para cefotaxima y ampicilina/sulbactam (Tabla 2).

Tabla 2 - Perfil de sensibilidad y resistencia en los aislados de *Escherichia coli* (N = 109) a los antibióticos probados. Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet, 2018-2021.

ATB	2018 N = 36		2019 N = 27		2020 N = 20		2021 N = 26		Tendencia*	% Diferencial* *	Significación ***	
	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)	Sensible n (%)	Resistente n (%)			x ² (1 g/)	p****
CRO	10 (27,8)	26 (72,2)	4 (14,8)	23 (85,2)	9 (45,0)	11 (55,0)	13 (50,0)	13 (50,0)	-9,69	-30,8	3,1480	0,0643
CTX	8 (22,2)	28 (77,8)	7 (25,9)	20 (74,1)	8 (40,0)	12 (60,0)	13 (50,0)	13 (50,0)	-9,74	-35,7	5,2007	0,0224
CAZ	8 (22,2)	28 (77,8)	4 (14,8)	23 (85,2)	10 (50,0)	10 (50,0)	11 (42,3)	15 (57,7)	-9,54	-25,8	2,8656	0,0791
FEP	14 (38,9)	22 (61,1)	4 (14,8)	23 (85,2)	10 (50,0)	10 (50,0)	14 (53,8)	12 (46,2)	-8,01	-24,5	1,3686	0,3046
ATM	13 (36,1)	23 (63,9)	7 (25,9)	20 (74,1)	10 (50,0)	10 (50,0)	13 (50,0)	13 (50,0)	-6,57	-21,7	1,1960	0,2024
MRP	25 (69,4)	11 (30,6)	18 (66,7)	9 (33,3)	18 (90,0)	2 (10,0)	22(84,6)	4 (15,4)	-6,88	-49,7	1,8945	0,1407
AMS	5 (13,9)	31 (86,1)	0 (0,0)	27 (100)	10 (50,0)	10 (50,0)	13 (50,0)	13 (50,0)	-15,83	-41,9	9,5549	0,0025
AUG	11 (30,6)	25 (69,4)	3 (11,1)	24 (88,9)	7 (35,0)	13 (65,0)	7 (26,9)	19 (73,1)	-1,30	5,20	0,0967	0,4917
C	29 (80,6)	7 (19,4)	20 (74,1)	7 (25,9)	12 (60,0)	8 (40,0)	19 (73,1)	7 (26,9)	3,65	38,5	0,4830	0,3469
AK	29 (80,6)	7 (19,4)	21 (77,8)	6 (22,2)	15(75,0)	5 (25,0)	17 (65,4)	9 (34,6)	4,83	78,0	1,8147	0,1463

Nota: *Tendencia: pendiente de la recta de mejor ajuste para los cuatro puntos. Se estimó para la resistencia en todos los años.

**El porciento diferencial se calculó para la resistencia entre los años 2021 y 2018.

***La estimación de la significación (x²) se hizo los años 2018 y 2021.

****Prueba exacta de Fisher.

Leyenda: ATB: antibióticos; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepima; ATM: aztreonam; MRP: meropenem; AMS: ampicilina/sulbactam; AUG: amoxicilina/ácido clavulánico; C: cloranfenicol; AK: amikacina. *Fuente:* Libro de trabajo. Laboratorio de Microbiología.

Además, también se observó que la multirresistencia fue predominante en ambos tipos de bacterias: 84,60 % aislados de *K. pneumoniae* y 74,30 % de *E. coli* fueron multirresistentes (Tabla 3).

Tabla 3 - Frecuencia de aislados multirresistentes según tipo de bacteria. Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet, 2018-2021

Años	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	Aislados no MR Frecuencia (%)	Aislados MR Frecuencia (%)	Aislados no MR Frecuencia (%)	Aislados MR Frecuencia (%)
2018	9 (8,10)	26 (23,43)	6 (5,50)	30 (27,63)
2019	5 (4,50)	25 (22,53)	4 (3,66)	23 (21,11)
2020	1 (0,90)	27 (24,33)	6 (5,50)	14 (12,83)
2021	2 (1,80)	16 (14,41)	12 (11,00)	14 (12,83)
Total	17 (15,30)	94 (84,60)	28 (25,60)	81 (74,30)

Leyenda: No MR: no multirresistentes; MR: multirresistentes.

Fuente: Libro de trabajo, Laboratorio de Microbiología.

Discusión

Debido al uso constante de los antimicrobianos, es frecuente encontrar en los hospitales microorganismos multirresistentes. Esta problemática mundial tiene mayor connotación en hospitales clínico-quirúrgicos, y aún más en las unidades de atención al grave, donde es frecuente la estadía prolongada, la realización de procedimientos invasivos y el uso de antimicrobianos de amplio espectro; otros factores que inciden son los relacionados con el huésped, como la inmunosupresión y la presencia de comorbilidades y no se puede dejar de mencionar a nivel bacteriano la transferencia horizontal de genes de resistencias.^(1,3,4,5) Para abordar este fenómeno se necesita un enfoque multidisciplinario y el cumplimiento de los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA).^(10,11,12,13,14)

En el presente estudio, la resistencia de los aislados de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas, mostró una tendencia a crecer en los cuatro años de la investigación, valores que, aunque

ligeramente inferiores, son similares a la prevalencia de resistencia a la ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima y cefepima reportada por Azim y otros,⁽²⁰⁾ en un análisis de 23 aislados de *K. pneumoniae* obtenidos de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en Arabia Saudita (100 %), y por Tekeli y otros⁽²¹⁾ en 10 aislados de pacientes hospitalizados en Turquía (100 %). Otros estudios de caracterización de aislados intrahospitalarios de *K. pneumoniae* realizados en Cuba han revelado altos porcentajes de resistencia a las cefalosporinas (100 %),⁽¹⁵⁾ (48,00-52,23 %)⁽²²⁾ y (38,56-58,87 %),⁽²³⁾ respectivamente. Una de las posibles causas de los altos niveles de resistencia a las cefalosporinas en estos aislados puede ser el empleo extensivo de cefalosporinas en los hospitales, en especial las de tercera generación, lo cual genera una presión selectiva que favorece la aparición de mutantes productoras de β -lactamasas que actúan sobre todo en los antibióticos β -lactámicos, lo que representa un problema terapéutico por el perfil de multirresistencia que expresan.

Otro hallazgo importante es el considerable aumento en el número de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a amikacina entre 2018 y 2021. Este hallazgo difiere de lo reportado por varios autores en Cuba, Arabia Saudita y México, quienes han documentado bajos niveles de resistencia (21,00 %),⁽²²⁾ (8,70 %)⁽²⁰⁾ y (20,00 %), respectivamente.⁽²⁴⁾ La alta prevalencia de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a amikacina encontrada en el presente estudio pudiera estar relacionada con que este antimicrobiano se usa en el tratamiento de primera línea de varios procesos infecciosos (respiratorios, urinarios e intraabdominales) en el hospital en que fue realizado.

Además, la proporción de aislados de *K. pneumoniae* resistentes al meropenem también aumentó considerablemente entre 2018 y 2021; de hecho, la alta tasa encontrada en 2020 y 2021 concuerda parcialmente con las tasas de resistencia al meropenem descritas en Turquía por Tekeli y otros (100 %)⁽²¹⁾ y en Egipto por Khairy y otros (57 %)⁽²⁵⁾ en un estudio de 250 aislados de esta bacteria obtenidos de muestras de infecciones intrahospitalarias. No obstante, las altas tasas de resistencia a este antimicrobiano observadas en el periodo de estudio, en particular en el 2020 y 2021, difieren de lo reportado por varios estudios realizados en Cuba y México (1,00 % y 20 %, respectivamente).^(15,22,23,24) Los aislados de *K. pneumoniae* resistentes al meropenem limitan las opciones terapéuticas en pacientes con sepsis graves por este microorganismo.

La alta frecuencia de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a varios antimicrobianos evidenciada en los cuatro años analizados es un fenómeno preocupante, que justifica intervenciones urgentes para su control, pues dicha resistencia limita la eficacia de la terapia empírica. De igual forma, estos datos hacen evidente la variación del patrón de la resistencia de esta bacteria a antimicrobianos de uso institucional en Cuba, y subraya la necesidad de realizar una vigilancia clínica, epidemiológica y microbiológica permanente en las instituciones hospitalarias del país.

La multirresistencia a los antimicrobianos es un asunto de interés en salud pública.^(26,27,28) En este sentido, el 84,60 % de los aislados de *K. pneumoniae* fueron multirresistentes, una prevalencia que se encuentra entre el 74,00-92,10 % reportado por Espinoza-Chávez y otros⁽²⁸⁾ en un estudio realizado en Quito en 279 muestras (82 de *K. pneumoniae*) y por Suárez-Trueba y otros⁽²³⁾ en un estudio de 76 aislados de *K. pneumoniae* obtenidos en pacientes de un hospital clínico-quirúrgico de Cuba, respectivamente. En la práctica clínica, las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian con estadías hospitalarias más largas, mayor uso de antimicrobianos, recursos sanitarios, peor pronóstico y mayor mortalidad.⁽⁷⁾

La resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas mostró tendencia a decrecer en el transcurso de los cuatro años del estudio, hallazgo similar al de Castro-Jara y otros,⁽²⁶⁾ quienes, en un estudio de 285 aislados de *E. coli* de pacientes atendidos en dos hospitales de Brasil, reportaron que el 75,78 % era resistente a las cefalosporinas, y al del estudio de Zhong y otros,⁽²⁹⁾ realizado en China, en donde se encontró que el 50 % de los 144 aislados obtenidos de hemocultivos eran resistentes a este antimicrobiano. Otros estudios en Cuba^(13,14,15,31) que datan de 2017 y 2018 han descrito tasas de resistencia a las cefalosporinas en aislados de *E. coli* iguales al 41 % o superiores.

En lo que respecta a la amikacina, la frecuencia de aislados de *E. coli* resistentes tiende a disminuir en los cuatro años del estudio, lo cual es similar al 20 % reportado por Miranda-Novales y otros,⁽²⁴⁾ en su estudio de 4382 aislados de *E. coli* de hemocultivos y al 14,00 % descrito por Quiñones y otros,⁽¹³⁾ en 204 aislados de *E. coli* de pacientes de hospitales cubanos entre los años 2014 y 2016. Sin embargo, las tasas de resistencia a amikacina encontradas para estas bacterias en cada uno de los 4 años son mucho más altas que el 5 %

encontrado en Dhaka, Bangladesh por *Mazumder* y otros,⁽³²⁾ en 128 aislados de infecciones extraintestinales o el 0 % descrito por *Zhong* y otros⁽²⁹⁾ en China.

En lo que respecta al meropenem, en los aislados de *E. coli* que datan entre 2018 y 2021 se evidenció una reducción considerable (10 %); esta baja proporción es similar a lo reportado por varios estudios que se llevaron a cabo en Cuba, Bangladesh y la India en los que se han descrito tasas de resistencia a este antimicrobiano en aislados de *E. coli* menores del 9 %.^(13,14,15,32,33)

Teniendo en cuenta lo anterior, y con base en los datos obtenidos en el presente estudio, es posible decir que el meropenem pudiera ser un antimicrobiano de elección para el tratamiento de pacientes con infecciones por *E. coli* en el ámbito hospitalario local.

El aumento en las tasas de multirresistencia a los antimicrobianos constituye uno de los principales problemas en el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas.^(2,4,5) La alta frecuencia de aislados de *E. coli* multirresistentes evidenciada en el presente estudio (74,30 %) es similar a la mostrada en Irán, Ecuador y Egipto,^(30,28,25) donde se han reportado 85,70 %; 69 % y 54 % de aislados multirresistentes, respectivamente.

Las principales limitaciones del estudio son su naturaleza observacional, retrospectiva, unicéntrica. Tampoco se realizó la detección fenotípica de β -lactamasas (BLEE y carbapenemasas) en los aislados analizados. Por tal razón, el laboratorio de microbiología desempeña un papel determinante en la confirmación molecular de los fenotipos de resistencia. Sería interesante realizar futuras investigaciones que incluyan una muestra más amplia, otras especies de enterobacterias y determinar la presencia de carbapenemasas en enterobacterias.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados, es posible determinar que sí hubo variación en la susceptibilidad de los aislados de *K. pneumoniae* y *E. coli* a los antimicrobianos investigadas durante los cuatro años del estudio; además, se observó una alta prevalencia de aislados multirresistentes. Por tanto, es necesario establecer políticas y estrategias dirigidas a evitar el uso excesivo de antimicrobianos en el hospital.

Referencias bibliográficas

1. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenems resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(7):ofy150. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>
2. Antequera A, Sáez C, Ciudad M, García MJ, Moyano B, Rodríguez P, *et al.* Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(3):295-303.
3. Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, *et al.* Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. *Rev Cuarzo.* 2018;24(2):13-9.
4. Moreno-Rovira LY, Tamayo-Quintero MT, Amariles-Tamayo N, Garrido-Zea EF. Infecciones por *Enterobacter* y *Enterococcus* resistentes asociadas a la atención en salud en Hispanoamérica 2002-2017. *Medicina & Laboratorio.* 2020;24(3):221-32.
5. Lipari F, Hernández D, Vilaró M, Caeiro J, Saka H. Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(4):362-70.
6. Pacheco R, Osorio L. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen bla KPC en hospitales de Colombia. *Biomédica.* 2014;34(1):81-90.
7. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(2):175-82.
8. Tumbarello M, Sali M, Treçarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, *et al.* Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3244-52. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00063-08>

9. Wang S, Zhao S, Xiao S, Gu F, Liu Q, Tang J, *et al.* Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Escherichia coli* causing bloodstream infections in three hospitals in Shanghai, China. PLoS One. 2016;11(1):e0147740. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147740>
10. Falconí-Sarmiento A, Nolasco-Mejia M, Bedoya-Rozas A, Amaro-Giraldo C, Málaga G. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2018;35(1):62-7. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3601>
11. Espinosa-Rivera F, Hart-Casares M, Halley-Posada MC, Zamora-Marín R. Control multidisciplinario de la infección nosocomial en un hospital de nivel terciario. Rev Cubana Med. 2011;50(1):40-8.
12. Monté-Cerero L, Martínez-Casanueva R. Microorganismos aislados en pacientes ingresados. Hospital “Salvador Allende”, La Habana. Febrero a junio de 2015. Rev Haban Cienc Méd. 2017;16(4):552-63.
13. Quiñones-Pérez D, Carmona-Cartaya Y, Rivero-Rivero M, Pereda-NOVALES N, ZALLAS-ILLAS A, MARRERO-CARRALERO D, *et al.* *Escherichia coli* multidrogorresistente en Cuba: emergencia del clon pandémico ST 131. Convención Internacional de Salud. La Habana: Cuba Salud; 2018 [acceso 10/07/2021]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/download/1909/687>
14. Quiñones-Pérez D, Betancourt-González Y, Carmona-Cartaya Y, Pereda-NOVALES N, Álvarez-Valdivia S, Meiji Soe A, *et al.* *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos. Rev Cubana Med Trop. 2020;72(3):e605.
15. Monté-Cepero L, Martínez-Casanueva R. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de La Habana. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2021;58:e412.
16. Koneman E, Allen S, Dowell VR, Sommers H. Diagnóstico microbiológico. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2006.

17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; 26th informational supplement. Wayne: CLSI; 2018.
18. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, *et al.* Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Rev Panam Salud Pública. 2019;43:e65. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
19. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
20. Azim NSA, Nofal MY, AlHarbi MA, Al-Zaban MI, Somily AM. Molecular diversity, prevalence and antibiotic susceptibility of pathogenic *Klebsiella pneumoniae* under Saudi condition. Pak J Biol Sci. 2019;22(4):174-9. DOI: <https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.174.179>
21. Tekeli A, Dolapci I, Evren E, Oguzman E, Karahan ZE. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* coproducing KPC and NDM-1 carbapenemases from Turkey. Drug Resist. 2020;26(2):118-25. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0086>
22. Quiñones-Pérez D, Carmona-Cartaya Y, Zayas-Illas A, Abreu-Capote M, Salazar-Rodríguez D, García-Giro S, *et al.* Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. y producción de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. Rev Cubana Med Trop. 2014;66(3):386-99.
23. Suárez-Trueba B, Bustamante-Pérez Y, Hart-Casares M, Romero- García M, González-Maestrey A, Martínez-Batista ML. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital terciario. Rev Cub Med. 2015;54(4):323-36.
24. Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. Salud Pública Mex. 2020;62(1):42-9. DOI: <https://doi.org/10.21149/10543>
25. Khairy RMM, Shokry Mahmoud M, Raouf Shady R, Monem Esmail MA. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: Concomitant analysis of antimicrobial resistant strains. Int J Clin Pract. 2020;74(4):e13463. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13463>

26. Castro-Jara M, Vieira-Frediani A, Knepper-Zehetmeyer F, Pascoti- Bruhn FR, Ribeiro-Müller M, Giusti-Miller R, *et al.* Multidrug-resistant hospital bacteria: Epidemiological factors and susceptibility profile. *Microb Drug Resist.* 2021;27(3):433-40. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0209>
27. Zurita-Altamirano I, Morales-Carrasco A, Solmayra-Agreda OI, Ochoa-Crespo D, Gallegos-Paredes M, Rodríguez-Vela V, *et al.* Infección por bacterias multirresistentes en pacientes con trauma craneo encefálico del servicio de terapia intensiva del hospital Luis Vernaza, Ecuador. *AVFT–Arch Venez Farmacol Ter.* 2020;39(6):721-4.
28. Espinoza-Chávez CE, Cando-Brito VM, Acosta-Acosta LS. Resistencia antimicrobiana de enterobacterias y uso de antibióticos en pacientes de uci clínica Dame 2014. *Pol Con.* 2020;5(4):271-87. DOI: <https://doi.org/10.23857/pc.v5i4.1379>
29. Zhong Y, Zhang X, Liu W, Yang F, Yan Q, Liu Q, *et al.* Bloodstream infections with *Escherichia coli* O16-ST131 and O25b-ST131: molecular epidemiology, phylogenetic analysis and antimicrobial resistance. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2018;38(12):1521-6. DOI: <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.20>
30. Hojabri Z, Mirmoham Madkhani M, Darabi N, Arab M, Pajand O. Characterization of antibiotic-susceptibility patterns and virulence genes of five major sequence types of *Escherichia coli* isolates cultured from extraintestinal specimens: a 1-year surveillance study from Iran. *Infect Drug Resist.* 2019;(12):893-903. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S199759>
31. González-Mesa L, González-Leyva M, Zayas-Tamayo AM, Curbelo-Álvarez M, Garrido-Nicot Y. Relación genética de aislados clínicos de *Escherichia coli* productores de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un hospital de La Habana, Cuba. *Rev CENIC Ciencias Biológicas.* 2017;48(3):107-11.
32. Mazumder R, Abdullah A, Ahmed D, Hussain A. High prevalence of blaCTX-M-15 gene among Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* isolates causing extraintestinal Infections in Bangladesh. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(11):796. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110796>
33. Rohit A, Deekshit VK, Balaraj M, Alandur VS, Abraham G, Karunasagar I, *et al.* CTX-M type extended-spectrum β -lactamase in *Escherichia coli* isolated from extra-intestinal

infections in a tertiary care hospital in south India. Indian J Med Res. 2019;149(2):281-4.

DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2099_17

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.

Curación de datos: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.

Investigación: Ana Ibis Miralles Suárez, Rosabel Ones Roque, Yulian Torres Herrera, Magela Pantaleón Hernández.

Metodología: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.

Visualización: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.

Redacción - borrador original: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.

Redacción - revisión y edición: Luis Enrique Cabrera Rodríguez.