

***Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de La Habana**

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Havana

Lorena Monté Cepero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5645-7179>

Raiza Martínez Casanueva¹ <https://orcid.org/0000-0001-9058-2697>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Salvador Allende”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lorena.monte@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En microorganismos gramnegativos la producción de enzimas betalactamasas es el mecanismo más común de resistencia. Las de espectro extendido constituyen un grupo importante por su capacidad de inactivar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aztreonam. Su detección es vital para indicar el tratamiento óptimo y las medidas de aislamiento que eviten la dispersión de los microorganismos que las portan.

Objetivos: Determinar la incidencia y principales características de los aislados de *Escherichiacoli* y *Klebsiellapneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en muestras no urogenitales.

Métodos: Estudio transversal realizado en el hospital “Salvador Allende” durante el año 2017. Se determinó la frecuencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, su procedencia según servicio del hospital, tipo de muestra clínica, y su sensibilidad antimicrobiana. La identificación de betalactamasas de espectro extendido se hizo por el método de doble disco de Jarlier.

Resultados: Fueron productores de betalactamasas de espectro extendido 46 y 50 % de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente. La mayoría provenían de muestras de las salas del Instituto de Angiología, el antimicrobiano con mayor efectividad fue el meropenem, la sensibilidad al resto de los antimicrobianos estuvo por debajo de 80 % y no hubo aislados sensibles a las cefalosporinas de tercera generación.

Conclusiones: Se demuestra una alta incidencia de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital “Salvador Allende” de La Habana, más marcada en las salas del Instituto de Angiología y en muestras de piel.

Palabras clave: *E. coli*; *K. pneumoniae*; betalactamasas de espectro extendido; antibióticos betalactámicos.

ABSTRACT

Introduction: Beta-lactamase production is the most common resistance mechanism in gram-negative microorganisms. Extended-spectrum beta-lactamases are an important group of enzymes capable of inactivating third- and fourth-generation cephalosporins and aztreonam. Their detection is important to indicate the optimum treatment as well as isolation measures aimed at preventing the spread of carrier microorganisms.

Objectives: Determine the incidence and main characteristics of isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from non-urogenital samples.

Methods: A cross-sectional study was conducted at Salvador Allende hospital during the year 2017. Determination was made of the frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, their origin by hospital service, the type of clinical sample and their antimicrobial sensitivity. Identification of extended-spectrum beta-lactamases was based on the Jarlier double disc method.

Results: Of the total *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates studied, 46% and 50%, respectively, were extended-spectrum beta-lactamase producers. Most had been obtained from samples taken in wards of the Institute of Angiology; the most effective

antimicrobial was meropenem; sensitivity to the remaining antimicrobials was below 80%; no isolates were sensitive to third-generation cephalosporins.

Conclusions: A high incidence was found of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates at Salvador Allende Hospital in Havana, more noticeably in Institute of Angiology wards and skin samples.

Keywords: *E. coli*, *K. pneumoniae*, extended-spectrum beta-lactamases, beta-lactam antibiotics.

Recibido:14/07/2020

Aceptado:05/02/2021

Introducción

El avance de la resistencia bacteriana es indetenible y ocurre con mayor rapidez que el surgimiento de nuevos antimicrobianos para combatir las bacterias multirresistentes.

Aunque en algunos países del mundo los estudios de resistencia antimicrobiana son escasos, es cierto que se trata de un fenómeno global.⁽¹⁾

El estudio SMART-España (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) informa un incremento en la frecuencia de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *Proteus mirabilis*, productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de origen comunitario, y de *K. pneumoniae* productora de BLEE de origen nosocomial en el período de 2002 a 2015.⁽²⁾

En hospitales del sudeste de EE.UU., durante el período de 2009 a 2014 se registra un incremento en la incidencia de *E. coli* productora de BLEE, así como en el número de hospitales que la notifican.⁽³⁾

En América Latina también hay un incremento en el número de microorganismos productores de BLEE.^(4,5,6,7,8,9)

Aunque en microorganismos gramnegativos la producción de enzimas betalactamasas es el mecanismo más común de resistencia, las BLEE en particular constituyen un grupo muy importante por su capacidad de inactivar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y

el aztreonam. En la práctica clínica, los carbapenémicos son el único tipo de betalactámicos útiles para el tratamiento de los microorganismos con BLEE.⁽¹⁰⁾

Además, con mucha frecuencia las BLEE están acompañadas con otros mecanismos de resistencia, lo que implica multidrogorresistencia, mientras que la transmisión a través de plásmidos facilita su diseminación.⁽¹⁰⁾

La detección en los laboratorios de microbiología de BLEE es imprescindible, porque ofrece información en cuanto al antibiótico más útil en cada caso y permite implementar medidas de aislamiento para evitar la dispersión de los microorganismos que las portan.⁽¹⁰⁾

En Cuba, a pesar de no existir numerosos estudios de BLEE, se conoce que entre los años 2014 y 2017 su prevalencia en enterobacterias varió entre 32 y 57 %, según diferentes estudios realizados.^(11,12,13)

Por todo lo anterior, nos propusimos determinar la incidencia y principales características de los aislados de *Escherichiacoli* y *Klebsiellapneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en muestras no urogenitales.

Métodos

Estudio transversal realizado en el hospital “Salvador Allende” durante el año 2017. Se incluyó la información referente a todos los aislados de *E. Coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE de muestras no urogenitales obtenidas en el citado hospital durante el año 2017; se excluyeron aislados repetidos, no se eliminó ningún aislado previamente incluido.

A partir de la revisión del libro de registro de antibiogramas del laboratorio de microbiología, se obtuvo el número de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, se determinó su procedencia según el servicio del hospital y las muestras clínicas, así como su sensibilidad a los antimicrobianos; también se calculó su porcentaje con respecto al número total de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

El aislamiento e identificación de los microorganismos se realizó mediante las pruebas bioquímicas convencionales utilizadas para enterobacterias. Los antibiogramas se hicieron según el método de *Kirby-Bauer*, y para su lectura e interpretación se siguieron las

indicaciones del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI por sus siglas en inglés).⁽¹⁴⁾

Para la determinación de BLEE se utilizó el método de doble disco descrito por Jarlier,⁽¹⁵⁾ para lo cual a un lado de un disco de augmentín (30 µg) a una distancia de 25 mm, se colocó un disco de ceftriaxona (30 µg) o de cefotaxima (30 µg), y al otro lado, uno de aztreonam (30 µg). Todos los discos utilizados eran del fabricante italiano *Liofilchem*.

Se consideraron microorganismos productores de BLEE los que presentaron halos de inhibición en el rango que recomienda el CLSI para considerar sospecha de BLEE, y que además mostraron la imagen confirmatoria de sinergia o efecto huevo entre el disco de augmentín y uno de los dos o los dos discos que se colocaron a ambos lados.

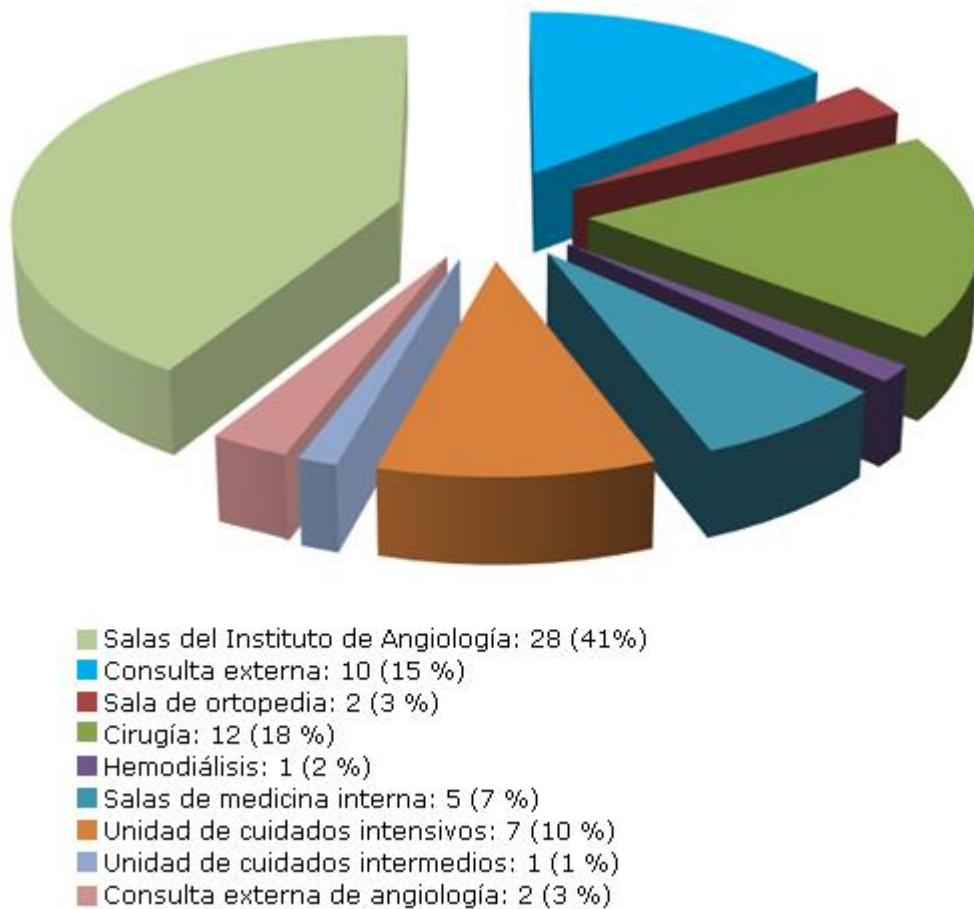
Como cepa control negativo se utilizó la *Escherichia coli* ATCC 25922, sensible a todos los antibióticos, y como controles positivos, cepas previamente conocidas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE.

Para el diseño y ejecución de este estudio se tuvo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.⁽¹⁶⁾ No se utilizó información personal de los pacientes ni se les ocasionó perjuicio alguno.

Resultados

De 99 aislados de *E. coli* obtenidos en el período de estudio, 46 (46 %) fueron productores de BLEE; de 44 aislados de *K. pneumoniae*, 22 (50 %) fueron productores de BLEE.

La mayoría de estos aislados productores de BLEE provenían de muestras de las dos salas del Instituto de Angiología (está ubicado en áreas del hospital “Salvador Allende”), seguidos en frecuencia por los de las salas de cirugía, los de consultas externas y los procedentes de otros servicios (Fig.1). La piel fue el sitio anatómico de donde más se aislaron. (Tabla 1)



Fuente: Libro de registro de antibiogramas del laboratorio de microbiología del hospital “Salvador Allende”, 2017.

Fig. 1 - Origen de los aislados con BLEE según servicios.

Tabla 1 - Origen de los aislados con BLEE según tipo de muestra

Tipo de muestra	n	%
Piel	39	57,3
Herida quirúrgica (cavidad)	13 (7)	19,1 (10,3)
Secreción traqueal	5	7,3
Hemocultivo (catéter)	3 (1)	4,4 (1,5)

Fuente: Libro de registro de antibiogramas del laboratorio de microbiología del hospital “Salvador Allende”, 2017.

Los aislados de *E. coli* productores de BLEE procedían con mayor frecuencia de las salas del Instituto de Angiología y de cirugía, donde constituyeron más de la mitad de las *E. coli*

aisladas. En la UCI se aislaron tres *E. coli*, todas productoras de BLEE. *K. pneumoniae* productora de BLEE fue más frecuente en las salas del Instituto de Angiología, la UCI y las consultas externas; en los dos primeros servicios constituyeron más de la mitad de los aislados de esta especie. (Tabla 2)

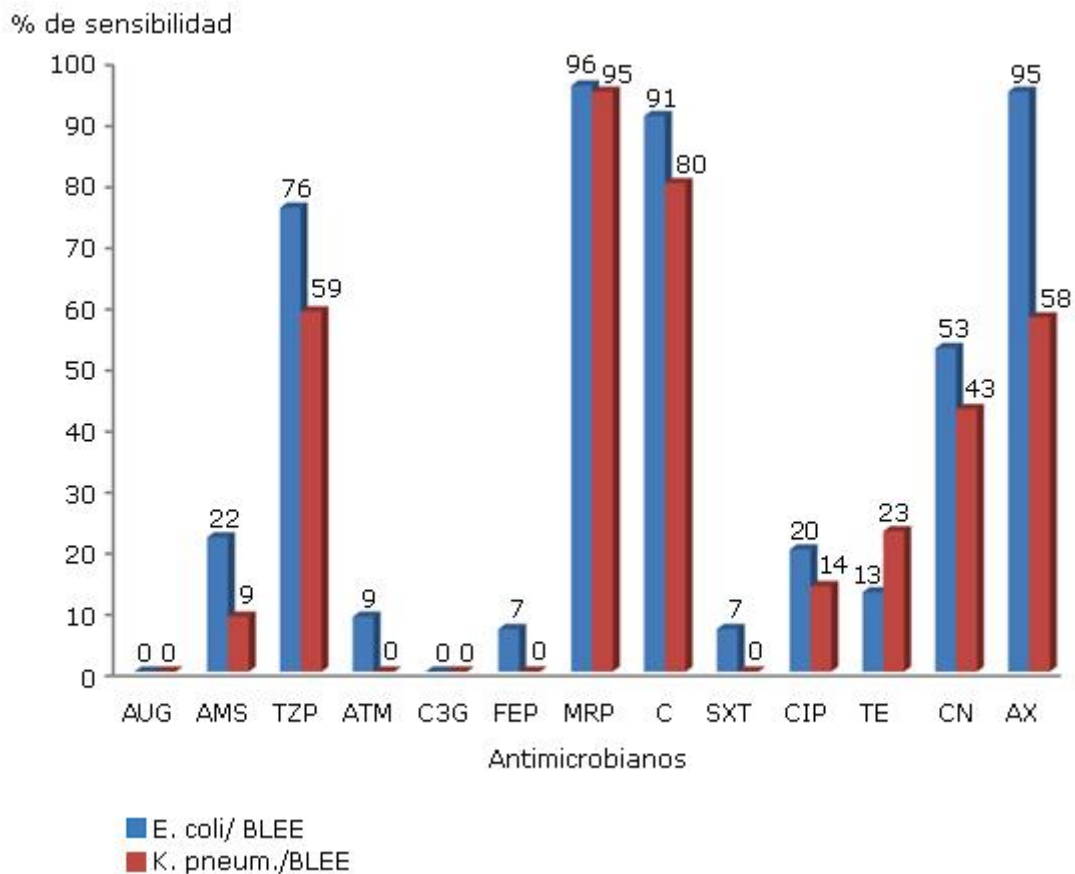
Tabla 2 - Distribución de los aislados de *E. coli*/*K. pneumoniae*, total y productores de BLEE según servicios

Servicios	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	Total n= 99		BLEE n= 46		Total n= 44		BLEE n= 22	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Consultas externas	26	26,3	6	13	11	25	4	18,2
Ortopedia	2	2	2	4,3	0	0	0	0
Cirugía	21	21,2	11	24	3	6,9	1	4,5
Hemodiálisis	1	1	0	0	2	4,5	1	4,5
Medicina interna	8	8,1	3	6,5	4	9,1	2	9,1
UCI	3	3	3	6,5	6	13,6	4	18,2
UCIM	2	2	1	2,2	1	2,3	0	0
Angiología consulta	5	5	2	4,3	2	4,5	0	0
Angiología salas	31	31,3	18	39,1	15	34,1	10	45,4

UCI: unidad de cuidados intensivos; UCIM: unidad de cuidados intermedios.
Fuente: Libro de registro de antibiogramas del laboratorio de microbiología del Hospital "Salvador Allende".

Para ambos microorganismos productores de BLEE, el antimicrobiano con mayor efectividad fue el meropenem, seguido del cloranfenicol. De los aislados de *E. coli*, 95 % fue sensible a la amikacina, pero solo lo fue 58 % de los de *K. pneumoniae*. (Fig. 2)

La sensibilidad de ambos microorganismos para el resto de los antimicrobianos estuvo por debajo de 80 %, no hubo aislados sensibles a las cefalosporinas de 3ra. generación y solo 7 % de *E. coli* fue sensible a cefepime. (Fig 2)



AUG: augmentín; AMS: ampicilín/sulbactam; TZP: piperacilina/tazobactam; ATM: aztreonam; C3G: cefotaxima o ceftriaxona; FEP: cefepime; MRP: meropenem; C: cloramfenicol; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacino; TE: tetraciclina; CN: gentamicina; AX: amikacina.

Fuente: Libro de registro de antibiogramas del laboratorio de microbiología del Hospital "Salvador Allende".

Fig. 2 - Sensibilidad antimicrobiana de los aislados de *E. coli* y *K. Pneumoniae* productores de BLEE.

Discusión

En la actualidad las BLEE se encuentran diseminadas por todo el mundo y así lo confirman numerosos estudios. En Europa en 2017, los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación alcanzan 14,9 y 31,2 %, respectivamente, de ellos la mayoría son productores de BLEE.⁽¹⁷⁾ En 2015, 6,9 % de aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* que se notifican en hospitales de EE. UU., portan BLEE.⁽¹⁸⁾

Aunque existe una tendencia al aumento de enterobacterias productoras de BLEE en los países desarrollados, la mayor prevalencia se localiza en los subdesarrollados.⁽¹⁹⁾ En América Latina

las cifras de enterobacterias productoras de BLEE que se informan en años recientes, son en general más altas que las que notifican los países desarrollados y oscilan entre 11,8 y 43 %, ^(4,5,6,7,8,9) en dependencia de las muestras, las edades y los países que se tienen en cuenta al realizar los estudios. En Cuba se registra una prevalencia de 57 % en aislados de *E. coli* en muestras de hospitales entre 2014 y 2016. ⁽¹³⁾

Existe consenso en que los individuos gravemente enfermos, que tienen una larga estadía en el hospital y necesitan de sonda vesical, tubo endotraqueal o abordaje venoso central, son más propensos a desarrollar colonización o infección por microorganismos productores de BLEE. ⁽²⁰⁾

Mención aparte merece el uso previo de antibióticos, algunos autores plantean que este factor de riesgo unido al antecedente de ingreso al menos por un día, en un entorno de alto riesgo para adquirir un microorganismo productor de BLEE, ambos en los últimos seis meses, eleva el riesgo de portar dichos microorganismos en 100 %. ^(20,21)

En este estudio, en las salas del Instituto de Angiología se aisló el mayor número de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. La permanencia de los pacientes en estas durante períodos largos, debido a la naturaleza crónica de sus lesiones, generalmente de piel o heridas quirúrgicas, facilitaría dicha adquisición. En coincidencia, estos fueron los sitios anatómicos de los que se obtuvieron la mayoría de los aislados con BLEE en este estudio. Es conocido que entre 40 y 80 % de las úlceras en el pie diabético se infectan, ⁽²²⁾ y se informa una frecuencia de 31 % de enterobacterias productoras de BLEE en estas lesiones. ⁽²³⁾

En estas salas es práctica común tanto el uso de antibióticos de amplio espectro como la realización de procedimientos invasivos, y estas características también son propias de la UCI, donde siete de los nueve aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* en total, portaban BLEE.

La presencia de BLEE complica el pronóstico no solo por el limitado número de antibióticos que son efectivos, sino por ser frecuente la co-resistencia a quinolonas y a otros grupos de antibióticos, ^(19,24,25) debido a que muchos de los genes causantes de las co-resistencias (*aad*, *aac*, *aph*, *dhfr*, *qnr*, *tet*) se transfieren con los genes *bla*BLEE. ⁽²⁶⁾

En este estudio, de forma general, hubo un mayor porcentaje de aislados de *K. pneumoniae* productoras de BLEE con respecto a los de *E. coli*; de forma particular lo mismo sucedió con

los aislados procedentes de las salas del Instituto de Angiología. Otros autores también registran predominio de BLEE en *K. pneumoniae* con respecto a otras enterobacterias.^(17,27)

Una posible explicación a este hecho pudiera estar en los resultados de un estudio que incluyó 11 420 pacientes de 13 UCIs europeas, que demuestra que aislados de enterobacterias no *E. coli*, con predominio de *K. pneumoniae*, pueden ser 3,7 veces más transmisibles que los de *E. coli*.⁽²⁸⁾ En este hecho constituye un factor importante la capacidad de *K. pneumoniae* de sobrevivir en superficies secas inanimadas, entre 2 horas hasta 30 meses, en contraposición con el tiempo que lo hace *E. coli*, que puede ser de 1,5 horas a 16 meses.⁽²⁹⁾

La presencia de BLEE implica resistencia en grado variable a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, sin embargo, se mantiene la sensibilidad a los carbapenémicos, a menos que coexistan otros mecanismos de resistencia. Así se confirmó en este estudio, en coincidencia con muchos otros realizados en diversas áreas geográficas;^(4,6,17,25,27,30,31) también se observó que la sensibilidad de *K. pneumoniae* a meropenem fue discretamente menor que la de *E. coli*, hecho que de igual modo se ha informado.⁽²⁸⁾

En relación con los aminoglucósidos y las quinolonas, el estudio de vigilancia de resistencia antimicrobiana europeo EARS-Net, de 2017,⁽¹⁷⁾ notifica una alta resistencia a estos grupos, y es mayor en *K. pneumoniae* que en *E. coli*. En el presente trabajo también se observó una mayor resistencia de *K. pneumoniae* a aminoglucósidos y ciprofloxacina, así como al resto de los antimicrobianos probados, excepto a la tetraciclina. *K. pneumoniae*, por su capacidad de sobrevivir largo tiempo en el ambiente hospitalario,⁽²⁹⁾ puede infectar a los pacientes y de estos nuevamente a las superficies y al instrumental, en un círculo vicioso que favorece la selección de los aislados más resistentes por el uso de antibióticos de amplio espectro.

En cuanto a *E. coli*, la sensibilidad a la amikacina en este estudio fue tan alta como al meropenem (Fig. 2). En otros, la sensibilidad a la amikacina en enterobacterias productoras de BLEE varía; pero con respecto a inhibidores de la vía del folato como el trimetoprim/sulfametoxazol, la ciprofloxacina y la tetraciclina, hay coincidencia en la baja sensibilidad observada.^(4,30,32,33)

Como limitación del presente trabajo, además del pequeño tamaño de la muestra, existe la posibilidad de un subregistro, debido a que el método de detección utilizado puede enmascarar la presencia de BLEE en caso de existir otros mecanismos de resistencia añadidos, como

alteraciones de permeabilidad, resistencia simultánea a los inhibidores de β -lactamasas o producción de carbapenemasas.^(34,35)

Este estudio demuestra una alta incidencia de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital “Salvador Allende” de La Habana, más marcada en las salas del Instituto de Angiología y en muestras de piel.

Recomendamos tener en cuenta la ineficacia de las cefalosporinas de tercera generación como tratamiento empírico en algunos servicios del hospital, así como la importancia de la lectura interpretada del antibiograma para la identificación temprana de BLEE, en aras de utilizar una adecuada política de antibióticos y de tomar medidas para el control de infecciones que contribuyan a frenar su diseminación.

Recomendamos además, mantener el control sobre el uso de antimicrobianos de amplio espectro, especialmente los carbapenémicos, por ser los únicos betalactámicos eficaces en la práctica clínica frente a los microorganismos productores de BLEE.

Referencias bibliográficas

1. Marston H, Dixon D, Knisely M, Palmore T, Fauci A. Antimicrobial resistance. JAMA. 2016;316(11):1193-204. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11764>
2. Cantón R, Loza E, Aznar J, Barrón-Aduriz R, Calvo J, Castillo J, et al. Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamasas among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015). Rev Esp Quimioter. 2018 [acceso 19/03/2019];31(2):136-45. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532655/>
3. Thaden J, Fowler V, Sexton D, Anderson D. Increasing Incidence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Community Hospitals throughout the Southeastern United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(1):49-54. doi. <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2015.239>
4. Galindo M. 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. Rev Chilena Infectol. 2018;35(1):29-35. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>

5. Salame L, Contreras B, Rodríguez S, Mondragón M, Cataneo J, Nunez M, *et al.* Epidemiología de las bacteriemias por *Escherichia coli* en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. An Med (Mex). 2018 [acceso 04/05/2019];63(2):91-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80254>

6. Quirós A, Apolaya M. Prevalencia de infección de la vía urinaria y perfil microbiológico en mujeres que finalizaron el embarazo en una clínica privada de Lima, Perú. Ginecol Obstet Mex. 2018;86(10):634-9. doi: <http://doi.org/10.24245/gom.v86i10.2167>

7. Yabar M, Curi B, Torres C, Calderón R, Riveros M, Ochoa T. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2017 [acceso 14/07/2019];34(4):660-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400012

8. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga J. Worry some high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. Int J Infect Dis. 2017 [acceso 14/07/2019];55:16-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979787/>

9. Zurita J, Solís MB, Ortega-Paredes D, Barba P, Paz A, Sevillano G. High prevalence of B2-ST131 clonal group among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from bloodstream infections in Quito, Ecuador. J Global Antimicrob Resist. 2019 [acceso 11/09/2019];19:216-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077859/>

10. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 [acceso 19/11/2019];29(7):524-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-fenotipica-mecanismos-resistencia-microorganismos-S0213005X11001546>

11. González-Mesa L, González-Leyva MA, 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 [acceso 19/11/2019];48(3):107-12. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181253610005.pdf>

12. Marrero C, Mora M, Hernández R, Báez M, García T, Espinosa I. Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en instalaciones porcinas de la provincia Matanzas. Rev Salud Anim. 2017 [acceso 19/11/2019];39(3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2017000300006&lng=es

13. Quiñones Pérez D, Carmona Cartaya Y, Rivero Rivero M, Pereda Novales N, Zallas Illas A, Marrero Carralero D, *et al.* Escherichia coli multidrogoresistente en Cuba: emergencia del clon pandémico ST 131. Convención Internacional de Salud. La Habana: Cuba Salud; 2018 [acceso 19/11/2019]. Disponible en:

<http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/download/1909/687>

14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26 ed. EE. UU.: CLSI; 2016 [acceso 07/12/2019]. Disponible en: <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2016-M100-S26.pdf>

15. Jarlier V, Nicolas M, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility pattern. Rev Infect Dis. 1988 [acceso 07/12/2019];10(4):867-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3263690/>

16. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2019 [acceso 7/12/2019]. Disponible en: <http://repositorio.mederi.com.co/bitstream/handle/123456789/386/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf?sequence=1>

17. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017. Stockholm: ECDC; 2018 [acceso 18/12/2019]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>

18. Hoffman H, Luepke K, Tabak Y, Mohr J, Johannes RS, Gupta V. National Prevalence of Extended-Spectrum Beta-lactamase Producing Enterobacteriaceae (ESBL) in the Ambulatory and Acute Care Settings in the United States in 2015. *Open Forum Infectious Dis.* 2016 [acceso 13/02/2020];3(Suppl 1):369. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313381167_National_Prevalence_of_Extended-Spectrum_Beta-lactamase_Producing_Enterobacteriaceae_ESBL_in_the_Ambulatory_and_Acute_Care_Settings_in_the_United_States_in_2015
19. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med.* 2017 [acceso 13/02/2020];24(Suppl 1):S44-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521000/>
20. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum B-Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005 [acceso 13/02/2020];8(4):657-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223952/>
21. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Han JH, *et al.* A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism. *Clin Infect Dis.* 2016 [acceso 20/03/2020];63(7):896-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358356/>
22. Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes.* 2011 [acceso 20/03/2020];2(2):24-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537457/>
23. Akhi MT, Ghotaslou R, Azgharsadeh M, Varshochi M, Pirzadeh T, Memar MY, *et al.* Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran. *GMS Hyg Infect Control.* 2015 [acceso 20/03/2020];10:02. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699225/>
24. Vignoli R, García-Fulgueira V, Cordeiro NF, Bado I, Seija V, Aguerrebere P, *et al.* Extended-spectrum β -lactamases, transferable quinolone resistance, and virulotyping in extra-intestinal *E. coli* in Uruguay. *J Infect Dev Ctries.* 2016 [acceso 18/03 2020];10(1):43-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829536/>

25. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodulfo H, *et al.* Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica*. 2019 [acceso 18/04 2020];39(Suppl 1):S96-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529852/>
26. Cantón R, Valverde A, Novais A, Baquero F, Coque T. Evolución y panorama actual de las BLEE. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 [acceso 18/042020];25(Suppl 2):S2-10. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-evolucion-panorama-actual-blee-13112082>
27. Meneses R, De Pinho WL, Rodrigues CK, Silva J, Brito V, Araujo M, *et al.* High Rates Of Antimicrobial Resistance Of ESBL-Producing *Klebsiella* spp. Causing Bloodstream Infections In Northeast Of Brazil. *IOSR J Pharm*. 2018 [acceso 18/04/2020];8(4):43-6. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/325176820>.
28. Gurieva T, Dautzenberg M, Gniadkowski M, Derde L, Bonten M, Bootsma M. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin Infect Dis*. 2018 [acceso 02/05/2020];66(4):489-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020273/>
29. López-Cerero L. Papel del ambiente hospitalario y los equipamientos en la transmisión de las infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 [acceso 02/05/2020];32(7):459-64. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v32n07p459a464.pdf
30. Miao Z, Li S, Wang L, Song W, Zhou Y. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of ESBL-Producing *Escherichia coli* Isolated from Outpatients in Town Hospitals of Shandong Province, China. *Front Microbiol*. 2017 [acceso 02/05/2020];8:63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28174570/>
31. Singh N, Pattnaik D, Neogi DK, Jena J, Mallick B. Prevalence of ESBL in *Escherichia coli* Isolates Among ICU Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016 [acceso 11/06/2020];10(9):19-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27790433/>
32. Surgers L, Boersma P, Girard PM, Homor A, Geneste D, Arlet G, *et al.* Molecular epidemiology of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: establishing virulence clusters.

Infec Drug Resist. 2018 [acceso 11/06/2020];12:119-127. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318714/>

33. Mehdi Y, Mehrnaz R, Hazar H, Negin E, Alireza A, Sirous J, et al. Bacteria Producing Extended Spectrum β -lactamases (ESBLs) in Hospitalized Patients: Prevalence, Antimicrobial Resistance Pattern and its Main Determinants. Iran J Pathol. 2019[acceso04/04/2020];14(1):61-7. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531102/>

34. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasasplasmídicas de espectro extendido. Madrid: SEIMC; 2003 [acceso 04/04/2020]. Disponible en:
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf>

35. Paterson DL. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 [acceso 04/04/2020];25(Supl. 2):60-3. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tratamiento-las-infecciones-microorganismos-productores-blee-13112090>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Lorena Monté Cepero (75 %): diseño del estudio, procesamiento de las muestras y de la información; escritura y revisión del manuscrito final..

Raiza Martínez Casanueva (25 %): revisión del manuscrito final y su aprobación.