

Detección de mecanismos de resistencia en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistentes

Identification of resistance mechanisms in multidrug-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

Dra. Bettsy Suárez Trueba, Dra. Marcia Hart Casares, Dr. Fidel Espinosa Rivera, Lic. Daniel Salazar Rodríguez

Hospita Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la elevada resistencia de las enterobacterias, en particular de *Klebsiella pneumoniae*, constituye en la actualidad un problema de salud por el alto porcentaje de aislamientos en muestras clínicas.

Métodos: se estudiaron todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes críticos hospitalizados entre el 1 de marzo y el 31 diciembre de 2009. Fueron identificadas, según la metodología del sistema automatizado VITEK 2 compact (BioMérieux, Francia), siguiendo las recomendaciones del fabricante, con tarjetas ID GN para la identificación y tarjetas AST N86 para las pruebas de sensibilidad, ambas con lectura automatizada.

Resultados: *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistente fue aislada en 29 pacientes, 51,7 % de ellas a partir de muestras de sangre y 89,6 %, en unidades de cuidados intensivos. Se obtuvieron elevados porcentajes de resistencia a cefalosporinas (47,5 %) y, en general, a todos los betalactámicos con excepción de la piperacilina/tazobactam (36,1 %). El mejor resultado de sensibilidad se encontró para los carbapenémicos.

Conclusiones: las cepas mostraron altos niveles de resistencia, la piperazilina/tazobactam y el meropenem constituyeron las mejores opciones terapéuticas. El principal mecanismo de resistencia encontrado frente a betalactámicos fue la presencia de betalactamasas de espectro extendido y para los aminoglucósidos, la acetiltransferasa (AAC (6')).

Palabras clave: multidrogorresistencia, betalactamasas, *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Introduction: the growing resistance of enterobacteria, particularly *Klebsiella pneumoniae*, is a current health problem, due to the high percentage of isolates in clinical samples.

Methods: a study was conducted of all the strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from critical patients hospitalized between 1 March and 31 December 2009. The strains were identified following the methodology in the automated system VITEK 2 compact (bioMérieux, France), as well as the manufacturer's recommendations, using ID GN cards for identification and AST N86 cards for sensitivity tests, both with automated reading.

Results: multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 29 patients, 51.7 % of them from blood samples and 89.6 % in intensive care units. High percentages were obtained of resistance to cephalosporins (47.5 %) and in general to all betalactamics, with the exception of piperacillin / tazobactam (36.1 %). The best sensitivity result corresponded to carbapenemics.

Conclusions: the strains showed high levels of resistance. Piperazillin / tazobactam and meropenem were the best therapeutic options. The main resistance mechanism to betalactamics was the presence of extended-spectrum betalactamases, and for aminoglycosides, the presence of acetyltransferase (AAC (6')).

Key words: multidrug resistance, betalactamases, *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo pasado, el hombre se enfrenta a la resistencia bacteriana, que en la actualidad constituye uno de los principales problemas en la emergencia de infecciones producidas por bacterias difíciles de tratar. La principal consecuencia que tiene este fenómeno es que muchos tratamientos son ineficaces, lo que repercute en el aumento de la mortalidad, especialmente en pacientes con infecciones graves. La resistencia de una bacteria a dos o más familias de antimicrobianos da origen a la llamada multidrogorresistencia (MDR).^{1,2}

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas definió *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* metilicina resistente, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamases de espectro extendido (BLEE), como patógenos de alta prioridad por representar problemas clínicos o de salud pública relevantes y no contar con nuevas drogas en desarrollo para su tratamiento.³

El alto porcentaje de aislamientos en muestras clínicas de *K. pneumoniae*, constituye en la actualidad un problema de salud; así como el hallazgo de resistencia a múltiples familias de antimicrobianos. Desde hace algunos años, en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HCQHA) se ha observado un incremento en los aislamientos de enterobacterias en pacientes graves con sepsis y ha disminuido significativamente la sensibilidad a las drogas antimicrobianas utilizadas por lo que nos propusimos caracterizar la sensibilidad antimicrobiana de

los aislamientos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y determinar sus principales mecanismos de resistencia antimicrobiana, por método automatizado.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo longitudinal en 61 cepas de *K. pneumoniae* procedentes de muestras de hemocultivos, secreciones endotraqueales, catéteres, líquidos pleurales, peritoneales, cefalorraquídeos y pus de abscesos de localizaciones intracavitarias, de pacientes graves ingresados entre el 1 de marzo y el 31 de diciembre de 2009. Todas las cepas (una por paciente) fueron identificadas según la metodología del sistema automatizado VITEK 2 compact, siguiendo las recomendaciones del fabricante (BioMérieux, Francia), con tarjetas ID GN. Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas con las tarjetas AST N86 con lectura automatizada.⁴ Los datos obtenidos de las variables estadísticas se incluyeron en una tabla Excel y se utilizaron, como medidas de resumen, las frecuencias absolutas y relativas.

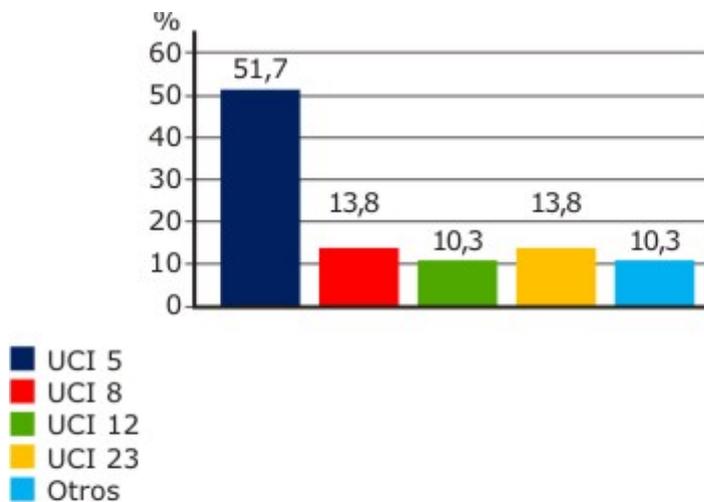
RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados de susceptibilidad obtenidos. Los mayores porcentajes de resistencia fueron encontrados en el grupo de las cefalosporinas (47,5 %), con excepción de la ceftiofina, indicador importante de presencia de betalactamasas de espectro extendido. En orden decreciente se encontraron las fluoroquinolonas (41 %) y los betalactámicos/inhibidores con valores que oscilaron entre 13,1 y 42,6 %. Sin embargo, antimicrobianos como la piperazilina/tazobactam, amikacina, gentamicina y meropenen fueron los que mostraron mejores porcentajes de sensibilidad.

Tabla 1. Susceptibilidad antimicrobiana (%) en cepas de *K. pneumoniae* (n=61)

Antimicrobianos	Resistente (%)	Intermedio (%)	Sensible (%)
Amoxicilina/clavulánico	13,1	27,9	59
Ampicilina/sulbactam	42,6	4,9	52,5
Piperazilina/tazobactam	36,1	1,6	62,3
Cefuroxima	47,5	0	52,5
Ceftiofina	1,6	0	98,4
Cefixima	47,5	0	52,5
Ceftriaxona	47,5	0	52,5
Cefepime	47,5	0	52,5
Meropenen	6,6	0	93,4
Amikacina	11,5	26,2	62,3
Gentamicina	39,3	0	60,7
Ciprofloxacina	41	0	59

De los 61 aislamientos, el 47,5 % (29 cepas) mostró fenotipos de multidrogorresistencia. En la figura 1 se muestra la distribución de cepas multirresistentes en los diferentes servicios, las unidades de atención al grave son las más afectadas (89,6 %).

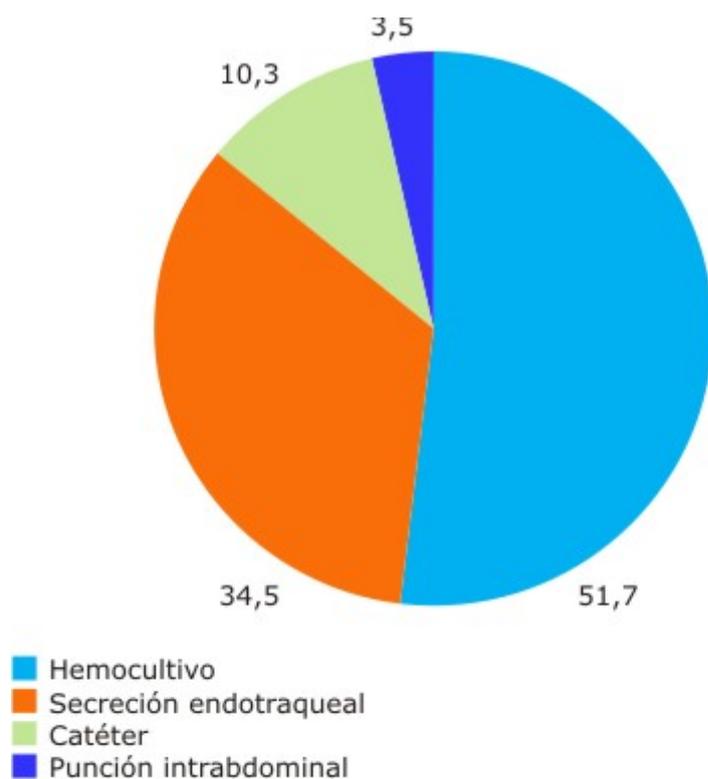


Fuente: GalenLab.

Fig. 1. Distribucion porcentual de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* segun servicio.

La distribución de estas cepas según las muestras clínicas se observa en la figura 2 donde los hemocultivos (51,7 %) ocuparon el primer lugar de los aislamientos seguidos de las secreciones endotraqueales.

Los fenotipos de resistencia detectados por el sistema experto que incorpora el VITEK 2 compact en su análisis, nos permitió conocer que el 82,8 % de las cepas MDR (29) portaban betalactamasas de espectro extendido frente a betalactámicos; y el 89,7 %, enzimas capaces de hidrolizar los aminoglucósidos. Dichos resultados se muestra en las tabla 2 y 3.



Fuente: GalenLab

Fig. 2 Distribución porcentual de cepas multidrogoresistentes de *Klebsiella pneumoniae*, según muestras.

Tabla 2. Fenotipos enzimáticos de resistencia a betalactámicos en cepas MDR de *K. pneumoniae* (29)

Mecanismos enzimáticos de resistencia a betalactámicos	No.	%
BLEA	24	82,8
BLEE y carbapenemasa	4	13,8
BLEE e impermeabilidad	1	3,4
Total	29	100

Fuente: GalenLab.

Tabla 3. Fenotipos enzimáticos de resistencia a aminoglucósidos en cepas MDR de *K. pneumoniae* (29)

Mecanismos enzimáticos de resistencia a aminoglucósidos	No.	%
Acetiltransferasa (AAC(6'))	8	27,6
Acetiltransferasa (AAC(6'), AAC(3)-I y ACC(3)-II) y nucleotidiltransferasa (ANT(2'))	15	51,7
Acetiltransferasa (AAC(3)-I y ACC(3)-II) y nucleotidiltransferasa ANT(2')	3	10,3
Total	26	89,7

Fuente: GalenLab.

DISCUSIÓN

La aplicación de un tratamiento antimicrobiano racional con criterios óptimos de selección, dosis y duración garantizan una mejor evolución clínica con el mínimo de toxicidad para el paciente y, por consiguiente, un menor impacto para la resistencia expresado mediante las pruebas de laboratorio.⁵

Diferentes porcentajes de resistencia fueron encontrados en las bacterias tratadas con cualquier combinación del grupo de las penicilinas con inhibidores de betalactamasas, la piperazilina/tazobactam resultó un antibiótico de los que podrían recomendarse en las infecciones por bacterias MDR debido a los porcentajes de sensibilidad que evidencia; estos resultados coinciden con los publicados por otros estudios latinoamericanos.⁶ Un importante grupo de los restantes aislamientos presentó fenotipo de resistencia intermedia frente a amoxicilina/ácido clavulánico, lo cual constituye una alerta, porque con el tiempo el comportamiento de la susceptibilidad de estas cepas puede cambiar su rumbo al grupo fenotípico de la resistencia. La utilización de antibióticos que incluyen inhibidores de betalactamasas y la correcta aplicación de medidas higiénico-epidemiológicas, particularmente, el adecuado y oportuno lavado de las manos por parte de todo el personal relacionado con la atención a pacientes, puede ser de alta eficacia en el control de la transmisión de bacterias productoras de betalactamasas.⁷

Actualmente, la atención de la resistencia se centra principalmente en las cefalosporinas, grupo con altos índices de resistencia. Esta familia, y fundamentalmente las de tercera generación, es estructuralmente más sensible a la hidrólisis enzimática, por lo que una correcta aplicación de la política antimicrobiana es un aspecto a tener en cuenta a la hora de la formulación de una estrategia para la contención de este problema. Algunos autores consideran que es útil el uso de cefepime en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, ya que desde el punto de vista farmacodinámico mantiene una mejor actividad que piperazilina/tazobactam. No obstante, reemplazar las cefalosporinas de tercera generación por cefepime, podría en cierta forma cambiar el rumbo del problema y en un corto tiempo se tendría una epidemia de microorganismos productores de *AmpC*.⁸ Los resultados del presente estudio son similares a los publicados en el boletín GREBO en Colombia.⁹

Los carbapenémicos (meropenem e imipenem) comenzaron a utilizarse en el HCQHA en el año 2000, forman parte de los fármacos de reserva estratégica frente a infecciones graves producidas por enterobacterias MDR y bacilos no fermentadores. El hallazgo de 4 cepas de *K. pneumoniae* con resistencia a estas drogas, constituye otra de las señales de alerta epidemiológica, pues pueden portar carbapenemasas que pueden a su vez ser transferidas por elementos móviles (plásmidos y transposones) a bacterias de la misma especie u otras diferentes. Hasta el momento es una realidad, al menos en el contexto local, que los carbapenemes continúan siendo, *in vivo* e *in vitro*, los antimicrobianos más activos frente a bacterias gramnegativas multirresistentes y, por lo tanto, una opción terapéutica que debe tenerse en cuenta para evitar su uso indiscriminado.¹⁰⁻¹²

En cuanto a aminoglucósidos, los bajos niveles de resistencia a amikacina no son del todo satisfactorios, pues algunos de los aislamientos mostraron patrones de resistencia intermedia. Este comportamiento de resistencia podría estar asociado a que los aminoglucósidos continúan siendo drogas de elección junto a los betalactámicos en los pacientes con infecciones graves, y a que con frecuencia los plásmidos que contienen las betalactamasas transportan enzimas que los inactivan, especialmente a la gentamicina.¹³ Lo referido a la sensibilidad intermedia sugiere usar dosis más elevadas que las habituales, los aminoglucósidos son antimicrobianos con múltiples efectos adversos, lo cual limita su aplicación terapéutica.

La ciprofloxacina, como representante de las fluoroquinolonas, está considerada uno de los agentes orales más potentes, por lo que los altos niveles de resistencia encontrados darían lugar a que el tratamiento de todas las infecciones por bacterias MDR conlleve la administración de terapia parenteral y posible hospitalización, lo que repercute en un claro incremento de los costos asociados a la resistencia.¹⁴

Ya centrados en el fenómeno de la multidrogorresistencia, las UCI representan las salas donde más se aíslan estas cepas, hecho relacionado con la mayor utilización de procedimientos invasivos que conducen a la ruptura de barreras naturales de protección.¹⁵ En el presente estudio, al igual que en otros publicados, el mayor número de cepas MDR se aisló en pacientes ingresados en estos servicios.¹⁶ Desde el punto de vista epidemiológico, el principal reservorio de bacterias gramnegativas es el tracto digestivo de pacientes hospitalizados y la principal vía de transmisión ocurre a partir de las manos del personal de la salud. Por otra parte, los pacientes hospitalizados tienden a ser colonizados rápidamente por microorganismos de origen nosocomial, que mantienen resistencia antimicrobiana elevada. En los pacientes internados en las UCI estos factores se unen a los trastornos inmunológicos que ellos presentan con lo que se potencia el advenimiento de infecciones por bacterias MDR.^{17,18}

La bacteriemia y la sepsis están íntimamente relacionadas; la primera es un concepto esencialmente microbiológico y se define como la presencia de bacterias aisladas de los hemocultivos, mientras que la sepsis es un concepto eminentemente clínico y consiste en el desarrollo de una respuesta sistémica a la infección. El aislamiento de cepas MDR a partir de hemocultivos, genera un gran problema para el paciente y para el servicio asistencial, porque requiere del clínico una adecuada interpretación del antibiograma y de los fenotipos de resistencia, para realizar una prescripción antimicrobiana que evite el fallo terapéutico por la importancia que tiene la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Un estudio realizado en 17 países ha reportado en la literatura aislamientos de 30 % de *K. pneumoniae* a partir de hemocultivos,^{19,20} cifras que se encuentran por debajo de las encontradas en este estudio.

Por otra parte, el porcentaje de asilamientos a partir de secreciones endotraqueales, se basa principalmente en microaspiraciones repetidas de secreciones orofaríngeas y aunque no se conoce plenamente el impacto clínico de la colonización por bacterias resistentes, sí está demostrado que la mortalidad atribuible a neumonías nosocomiales provocadas por bacterias resistentes y MDR está en aumento, en comparación con la neumonía ocasionada por bacterias más fácilmente tratables.²¹

La interpretación y la significación de los microorganismos causantes del cuadro séptico en el paciente, dependen del tipo de microorganismo aislado, y de las características clínicas. Cada microorganismo aislado adquiere gran relevancia, al ser considerado como agente causal de la sepsis respiratoria o tratarse de un agente colonizante de alto valor epidemiológico. La necesidad inminente de una toma de muestra adecuada y su valor microbiológico, es uno de los aspectos en los cuales debemos trabajar intensamente para lograr mayor correlación clínico-microbiológica que traduzca su valor real.

Los altos índices de BLEE encontrados en cepas MDR son marcadores clínicos importantes que deben conducir a la toma de decisiones para prevenir y disminuir los elevados índices de morbilidad y mortalidad que los microorganismos productores de estas enzimas pueden ocasionar en pacientes con infecciones intrahospitalarias.

La producción de BLEE en las enterobacterias puede ser por la existencia de plásmidos transferibles que producen resistencia adicional a otros antibacterianos, y a otros elementos genéticos como transposones e integrones, que codifican altos niveles de resistencia a varios grupos de antibióticos. Con menos frecuencia, pero no menos importantes, se encontraron 4 cepas portadoras de carbapenemasas, las cuales fueron enviadas al Laboratorio de Referencia Nacional para su identificación. La importancia de ellas radica en que son resistentes a los carbapenémicos, antibióticos de elección en cepas portadoras de betalactamasas, por lo que los recursos terapéuticos en el tratamiento de pacientes con infecciones por este tipo de cepas estarían aun más reducidos a antimicrobianos como la colistina. Las cepas KPC ya han sido reportadas en varios lugares del mundo con elevados niveles de resistencia y alta mortalidad.^{22,23}

Los mecanismos de resistencia pueden actuar independientemente uno del otro, pero en la mayoría de los casos se unen con lo que se potencian y dan lugar al surgimiento de cepas MDR. Los plásmidos que codifican resistencia a betalactámicos también portan genes que codifican resistencia a otros antimicrobianos como los aminoglucósidos, los cuales, al encontrarse codificados en plásmidos conjugativos posibilitan la diseminación a otras bacterias de la misma especie o de otras diferentes.²⁴

La acetiltransferasa AAC (6'), enzima que proporciona la capacidad de modificar la actividad de antibióticos como kanamicina, amikacina, tobramicina y netilmicina, fue la más encontrada en aminoglucósidos y, en orden decreciente, aparecen otras combinaciones enzimáticas capaces de hidrolizar la totalidad de los aminoglucósidos disponibles en el mercado. La resistencia a aminoglucósidos por las cepas productoras de BLEE probablemente sea el resultado de la expresión de enzimas modificantes de tipo N-6'-acetiltransferasas y N-2'-nucleotidiltransferasas, inducida por el amplio uso de gentamicina en los hospitales. Resultados similares fueron publicados por *Díaz* y otros, en un estudio en Chile.²⁵

En sentido general, las cepas mostraron altos niveles de resistencia, la piperazilina/tazobactam y el meropenem constituyeron la mejor opción terapéutica. El principal mecanismo de resistencia encontrado frente a betalactámicos fue la presencia de betalactamasas de espectro extendido y para los aminoglucósidos la acetiltransferasa (AAC (6')) lo cual constituye una importante alerta epidemiológica, que nos indica que la toma de decisiones racionales sobre el uso de los antimicrobianos en la práctica clínica diaria deben estar basadas en un mejor conocimiento de la realidad microbiológica local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Memish Z, Venkatesh S. Impacto de los viajes en la diseminación internacional de la resistencia a los antibióticos. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:135-42.
2. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:176-85.
3. Labarca J, Araos R. Resistencia antimicrobiana: problema en aumento y soluciones escasas. *Rev Chil Infect*. 2009;26:8-9.
4. Manual de Procedimientos del VITEK 2 compact. Biomerieux. [acceso Mar 2011]. Disponible en:
<http://www.biomerieux.es/servlet/srt/bio/spain/home>
5. Vergidis PI, Falagas ME. Multidrug-resistant gramnegative bacterial infections: The emerging threat and potential novel treatment options. *Curr Opin Invest Drugs*. 2008;9:176-83.
6. De la Parte M, Brito A, Guzmán M, Carmona O. Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela. Análisis de una década. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2001;21(2):14-22.
7. Giamarellou H. Resistencia a múltiples antibióticos en las bacterias gramnegativas que producen betalactamasas de amplio espectro. *Clinic Microb Infecc*. 2005;11:1-16.
8. Mattar S, Martinez P. Emergence of antimicrobial resistance to extended-spectrum-betalactamasas (ESBL): detection, clinic impact and epidemiology. *Infection*. 2007;11(1):23-35.
9. Álvarez CA, Cortés JA, Sánchez R, Castillo JS, Buitrago G, Meneses A. Grebo [Internet] 2009. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana 2008-2009 [citado 10 Dic 2010]. Bogotá; 2009. Disponible en:
<http://www.grebo.org/boletines.asp> .
10. Elliott E, Brink AJ, Van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, *et al*. Resistencia a ertapenem aparecida durante tratamiento de neumonía causada por *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Chil Infect*. 2006;23(3):272.
11. Rodríguez M. Determinación de la población bacteriana y sensibilidad antibacteriana en una unidad médica de alta especialidad. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(supl 1):5-30.

12. Barcenilla F, Jover A, Vallverdú M, Castellana D. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en unidades de cuidados intensivos. Rev Esp Quimioter. 2008;21(Núm. Ext. 1):9-13.
13. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L, editores. Betalactámico versus tratamiento de combinación de betalactámico más aminoglucósido en pacientes oncológicos con neutropenia. [Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus; 2008 [citado 3 Ener 2010]: Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB003344-ES.htm>
14. Robicsek A, Jacoby G, Hooper D. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lanc Infect Dis. 2006;6(10):629-40.
15. Luna C, Gherardy C, Famiglietty A, Vay C. Resistencia bacteriana y antibiótico terapia en medicina respiratoria y terapia intensiva. Medicina. 2001;61:603-13.
16. Martínez P, Mercado M, Máttar S. Determinación de betalactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital de San Jerónimo, Montería. Colomb Med. 2003;34(4):196-205.
17. Perozo A. Editorial. Ksmera. 2006;34(2):83-4.
18. León E. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos, Hospital Caldas, 1992-1994. Colomb Médica. 1996;27:66-8.
19. García MA, Colmenero JD. Modelos pronósticos en bacteriemia y sepsis. An Med Interna. 2006;23(2):53-5.
20. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV. Estudio prospectivo internacional de la bacteremia por *K. pneumoniae*: Implicaciones de la producción de betalactamasas de espectro ampliado en las infecciones nosocomiales Ann Int Med. 2004;140:26-32.
21. Ramos A, Hernández W, Nodarse R, Padrón A, De Armas E, Del Rosario L. Detección precoz de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes graves. Rev Cubana Med Int Emerg. 2006;5(1):294-301.
22. Chris Berrie MA, Phil M, editores. Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an Israeli Hospital. 17 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25 th International Congress on Chemotherapy; 2007 April 4; Munich, Germany [citado 3 May 2010]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/554704>.
23. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walshb TR, Bagaria J, Ravikumar FF, Chaudhary U, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010;10(9):597-602.
24. Redondo C, Alonso G. Plásmidos conjugativos aislados de cepas multirresistentes de pacientes de cuatro centros de salud del área metropolitana de Caracas. Rev Soc Ven Microbiol. 2007;27(2):100-7.

25. Díaz P, Bello H, Domínguez M, Trabal N, Mella S, Zemelman R, *et al.* Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Méd Chile. 2004; 132(10): 1173-8.

Recibido: 19 de junio de 2012.

Aprobado: 3 de julio de 2012.

Dr. *Betty Suárez Trueba*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10 300.