

E. coli y *K. pneumoniae* productores de BLEE, *blaKPC*, *blaVIM* y *blaNDM* en un hospital de referencia, Trujillo-Perú

E. coli and *K. pneumoniae* producers of ESBL and carbapenemases *blaKPC*, *blaVIM* and *blaNDM* in a reference hospital, Trujillo-Peru

Leticia Cabanillas-Rodríguez^{1,a}, Heydi Rodríguez-Quiñones^{1,b}, Pedro Mercado-Martínez^{2,3,c}, Ruth Castillo-Díaz^{3,d}, David Zavaleta-Verde^{2,e}.

Resumen

Objetivos: identificar la producción de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y genes de carbapenemasas *blaKPC*, *blaNDM* y *blaVIM* en *E. coli* y *K. pneumoniae* del "Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo – Perú". **Métodos:** se estudiaron 20 cultivos de *K. pneumoniae* y 69 de *E. coli*, a los cuales se les determinó la resistencia a carbapenémicos, producción de BLEE y de carbapenemasas; luego, mediante la técnica de sinergia doble disco, usando ácido fenil borónico (APB) y ácido etilen diamino tetraacético (EDTA), se determinó la clase A y B de carbapenemasas, respectivamente. A los cultivos positivos se les investigó la presencia de los genes *blaKPC*, *blaVIM* y *blaNDM*. **Resultados:** En cuanto a *E. coli*, se determinó que el 72,4% fueron resistentes a carbapenémicos; de ellos, el 82% presentaron BLEE y el 28% carbapenemasas. En *K. pneumoniae*, el 75% fueron resistentes a carbapenémicos; de ellos, 86,7% expresaron BLEE y el 26,7% carbapenemasas. A los que expresaron carbapenemasas en *E. coli*, el 35,7% eran del grupo A, el 57,1% del grupo B y el 50% revelaron *blaVIM*. En *K. pneumoniae*, el 75% fueron del grupo A, el 25% del grupo B y el 25% expresaba *blaVIM*. Un cultivo de *E. coli* coproducía BLEE, *blaVIM* y *blaNDM*. **Conclusiones:** Se reveló una alta frecuencia de BLEE y carbapenemasas en ambas bacterias. Se comprueba que un mismo cultivo puede coproducir más de un mecanismo de resistencia a los betalactámicos.

Palabras claves: *E. coli*, *K. pneumoniae*, BLEE, carbapenemasas KPC, VIM, NDM.

Abstract

Objective: identify the production of ESBL (extended spectrum beta-lactamases) and carbapenemase genes *blaKPC*, *blaNDM* and *blaVIM* in *E. coli* and *K. pneumoniae* from the "Regional Institute of Neoplastic Illnesses North, Trujillo – Peru". **Methods:** 20 strains of *K. pneumoniae* and 69 of *E. coli* and were studied, in which resistance to carbapenems, production of ESBL and carbapenemases were determined; Then, by means of the double disk synergy technique, using phenyl boronic acid (APB) and ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA), class A and B of carbapenemases were determined, respectively. The positive cultures were investigated for the presence of the *blaKPC*, *blaVIM* and *blaNDM* genes. **Results:** Regarding *E. coli*, it was determined that 72.4% were resistant to carbapenems; Of them, 82% had ESBL and 28% had carbapenemases. In *K. pneumoniae*, 75% were resistant to carbapenems; of them, 86.7% expressed ESBL and 26.7% carbapenemases. Of those who expressed carbapenemases in *E. coli*, 35.7% were from group A, 57.1% from group B and 50% revealed *blaVIM*. In *K. pneumoniae*, 75% were from group A, 25% from group B and 25% expressed *blaVIM*. An *E. coli* culture coproduced ESBL, *blaVIM* and *blaNDM*. **Conclusions:** A high frequency of ESBL and carbapenemases was revealed in both bacteria. It is proven that the same crop can coproduce more than one resistance mechanism to beta-lactams.

Keywords: *E. coli*, *K. pneumoniae*, ESBL, KPC, VIM, NDM, carbapenemases.

Recibido el
11 de enero de 2024
Aceptado
20 de noviembre de 2024

¹Escuela de Microbiología y Parasitología, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo-Perú.

²Departamento Microbiología y Parasitología, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo-Perú.

³Laboratorio de Genética, Reproducción Asistida y Biología-Molecular, Facultad de Medicina. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

^a<https://orcid.org/0000-0003-4055-5978>

^b<https://orcid.org/0000-0002-9211-2477>
heydirq@gmail.com

^c<https://orcid.org/0000-0002-0339-2885>
pmercado@unitru.edu.pe

^d<https://orcid.org/0000-0001-5365-2350>
ruthcastillodiaz@gmail.com

^e<https://orcid.org/0000-0003-0382-8420>
ezverde@unitru.edu.pe

*Correspondencia:

Leticia Cabanillas-Rodríguez

Correo electrónico:

lcabanillasr@unitru.edu.pe

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmb.v47i2.817>

Los sistemas de salud pública en los países afrontan el problema de nuevas bacterias fármaco resistentes, por ello se requiere un plan de acción global coordinado para combatir su propagación y prevenir consecuencias letales¹. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son bacteria Gram negativas comensales del tracto gastrointestinal humano y animal, y son también patógenos oportunistas causante de infecciones comunitarias y nosocomiales². La presencia de cultivos de *K. pneumoniae* y *E. coli* con mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos, incluidos los carbapenémicos, ha generado una gran preocupación en la comunidad médica³. Los carbapenémicos han aparecido como opción para ser usados contra bacterias que producen BLEE (betalactamasas de espectro extendido); por eso su uso debería ser supervisado².

Las carbapenemasas son un tipo de β -lactamasas que hidrolizan la mayoría de los β -lactámicos, dentro de ellos las

penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, usados como última línea de tratamiento para infecciones resistentes⁴. Se clasifican en serina β -lactamasas de clases A y D y en metalo- β -lactamasas (MBL) de clase B. Las serina β -lactamasas se caracterizan por poseer un grupo serina en su sitio activo, siendo el tipo blaKPC el más representativo del grupo A y las del tipo OXA para el grupo D. Las MBL de clase B utilizan un cofactor metálico Zn²⁺ para inactivar los β -lactámicos. Las MBL, se han propagado globalmente entre las Enterobacteriaceae e inactivan casi todos los β -lactámicos y sus inhibidores utilizados en la práctica clínica⁵. Los genes blaNDM y blaVIM son dos de los principales responsables de la producción de MBL en *E. coli*, *K. pneumoniae* y otras Enterobacterias⁶.

La coproducción de enzimas carbapenemasas ha captado el interés de los programas de vigilancia epidemiológica en varios países. Se ha reportado el aislamiento de una cepa de *Kluyvera cryocrescens*, encontrada en aguas residuales de un hospital chino, que coproduce blaNDM-1 y BLEE⁷. Además, se han identificado cepas de *E. coli* coproductoras de BLEE y NDM-5⁸; BLEE+NDM-5+OXA-1⁹. Así mismo, *E. coli* coproductoras de NDM-5 y OXA-181, acompañado de un perfil de multirresistencia¹⁰.

Es muy frecuente infecciones del tracto urinario (ITU), y muchas de estas son causadas por bacterias resistentes. La especie bacteriana más común es *E. coli*, a quien, en un estudio realizado en Cuzco-Perú¹¹, se le aisló en un alto porcentaje produciendo BLEE, acompañado de multirresistencia y un 16% clasificados como bacterias extremadamente resistentes. Por otro lado, una investigación en Perú⁹, reveló el primer informe de la presencia de genes de carbapenemasas en Enterobacteriaceae como *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli*, incluyendo los tipos blaKPC, blaNDM e blaIMP.

La identificación de estos mecanismos de resistencia es esencial para el diseño de estrategias de control adecuadas¹². Por ello, la investigación tuvo como objetivo, identificar la producción de BLEEs y genes blaKPC, blaVIM y blaNDM en *E. coli* y *K. pneumoniae* del “Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo – Perú”.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, transversal. La muestra estuvo constituido por 89 cultivos bacterianos entre *E. coli* (69) y *K. pneumoniae* (20), recolectados de urocultivos en el “Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo – Perú”, en el periodo enero-noviembre 2022, que cumplieron como criterio de inclusión, resultar resistentes a los carbapenémicos imipenem (IMP 10 ug-Oxoid), meropenem (MRP 10 ug-Oxoid) y ertapenem (ERT 10 ug-Oxoid) en el antibiograma. Los cultivos sensibles e intermedios a los antibacterianos mencionados fueron excluidos del trabajo.

Procedimientos

Detección fenotípica de BLEE y de carbapenemasas

La detección de BLEE se realizó de acuerdo a lo especificado en Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2020), utilizando los discos de CAZ/ácido clavulánico (30/10 ug-Oxoid) y ceftazidime (CAZ 30 ug-Oxoid); además de los discos CTX/ácido clavulánico (30/10 ug-Oxoid) y Cefotaxime (CTX 30 ug-Oxoid) y como cepa control positivo a *K. pneumoniae* ATCC® 700603, y como control negativo a *E. coli* ATCC® 25922.

La determinación de carbapenemasas se realizó usando la técnica de Hodge modificado (HMT); se utilizó como control positivo *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705 y como control negativo a *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1706¹³.

Detección fenotípica de serin carbapenemasas (SC) y metalo- β -lactamasas (MBL)

Se realizó mediante la prueba de doble disco utilizando como inhibidores ácido fenilborónico (APB) y etilendiaminotetraacético (EDTA), para detectar SC y MBL, respectivamente¹⁴. La deformación de halos hacia los discos de APB o EDTA, con cualquiera de los discos empleados, imipenem y meropenem, indicó un resultado presuntivamente positivo para SC y MBL, respectivamente. Como controles positivos se utilizaron las cepas *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705 blaKPC y *K. pneumoniae* ATCC 2146 productora de MBL.

Detección de genes blaKPC, blaVIM y blaNDM

A los cultivos que dieron positivo a la prueba con APB se les investigó la presencia del gen blaKPC y a los positivo con EDTA, la presencia de genes blaVIM y blaNDM. Se siguió el protocolo descrito por Lund et al¹⁵. Para detectar el gen blaKPC se utilizaron los oligonucleótidos (“F: AAC AAG GAA TAT CGT TGA TG y R: AGA TGA TTT TCA GAG CCT TA”) para obtener un producto de 916 pb. Para el gen blaNDM, se utilizaron los oligonucleótidos (“F: AGC ACA CTT CCT ATC TCG AC y R: GGC GTA GTG CTC AGT GTC”) para obtener un producto de 512 pb. En el caso del gen blaVIM, se emplearon (“F: AGT GGT GAG TAT CCG ACA G y R: ATG AAA GTG CGT GGA GAC”) para un producto de 261 pb. Los productos amplificados se evaluaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5%. El registro fotográfico se llevó a cabo utilizando el equipo BioDocAnalyze. Como controles se utilizaron *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705 productora de blaKPC; *E. coli* ATCC BAA-2452 productora de blaNDM, *P. aeruginosa* P7040 productora de blaVIM y *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1706 control negativo.

Los resultados de la investigación fenotípica y genotípica de carbapenemasas se presentan en tablas y figuras.

Table 1. Frecuencia de BLEE y Carbapenemasas

Especie	BLEE*		Carbapenemasas**	
	+	%	+	%
<i>E. coli</i> n=50	41	82	14	28
<i>K. pneumoniae</i> n=15	13	86,7	4	26,7

*BLEE: betalactamasa espectro extendido

**Según MHT: método Hodge modificado

Table 2. Frecuencia de carbapenemasas tipo A y B

Especie	Carbap A*		Carbap B**		blaKPC		blaVIM		blaNDM	
	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
<i>E. coli</i> n=14	5	35,7	8	57,1	0	0	7	50	1	7,1
<i>K. pneumoniae</i> n=4	3	75	1	25	0	0	1	25	0	0

egún el método con ácido fenil borónico (APB)

Según el método con etilen diamino tetraacético (EDTA)

Resultados

De los 69 cultivos de *E. coli* que ingresaron al estudio, el 72,4% (50/69) fueron resistentes a los carbapenémicos IMP, MRP y ERT; de ellos, el 82% (41/50) presentaron BLEE y el 28% (14/50) expresaron carbapenemasas. De los 20 cultivos de *K. pneumoniae* el 75% (15/20) fueron resistentes a los carbapenémicos; de ellos, el 86,7% (13/15) expresaron BLEE y el 26,7% (4/15) presentaron carbapenemasas (Tabla 1). De los cultivos que expresaron carbapenemasas; en *E. coli* el 35,7% (5/14) fueron del grupo A, el 57,1% del grupo B, el 50% (7/14) producen blaVIM y el 7,1% (1/14) producen blaNDM; en *K. pneumoniae*, el 75% (3/4) fueron del grupo A, el 25% (1/4) del grupo B y el 25% (1/4) producen blaVIM. Ningún cultivo expresó blaKPC (Tabla 2).

De los 18 cultivos que expresaron carbapenemasas mediante HMT, 14 fueron de *E. coli* (Ec) y 4 de *K. pneumoniae* (Kp). De ellos, los cultivos Ec-08, Ec-10, Kp-40, Ec-66 y Ec-97, fenotípicamente producen tanto BLEE como carbapenemasas. Mediante la técnica de sinergia doble disco con APB, los cultivos Ec-15, Kp-19, Kp-22, Kp-40, Ec-64, Ec-65, Ec-66 y Ec-97, pertenecen al grupo A pero en ninguno se demostró la producción de blaKPC. Mediante la técnica con EDTA, los cultivos Ec-10, Ec-24, Ec-32, Ec-34, Ec-44, Ec-41, Ec-81 y Kp-91 pertenecen al grupo B y todos produjeron blaVIM. El cultivo Ec-10 produce tanto BLEE, blaVIM y blaNDM (Tabla 3).

La figura 1 muestra evidencia de los resultados de las pruebas fenotípicas BLEE, HMT y sinergia doble disco con EDTA y APB. La figura 2 muestra el corrido electroforético del PCR convencional para determinar blaKPC, donde todos los cultivos resultaron negativos. La figura 3 muestra el corrido electroforético del PCR convencional para determinar blaVIM (positivos, un cultivo de *K. pneumoniae* y 7 de *E. coli*) y blaNDM (positivo, un cultivo de *E. coli*). Nótese también, que *E. coli* Ec-10 evidenció coproducción de ambos genes.

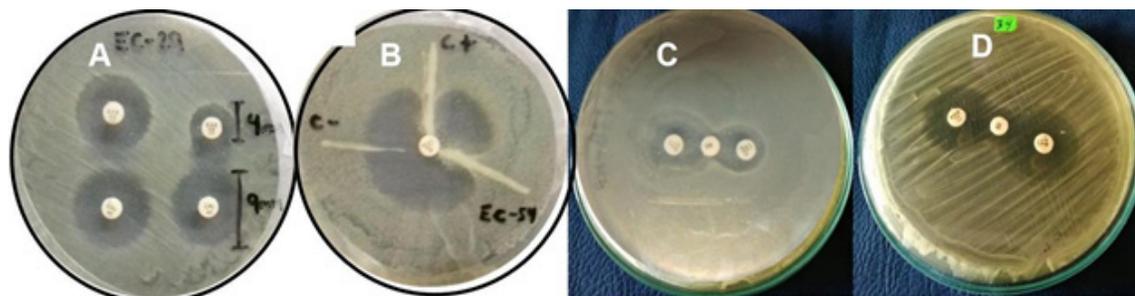


Figura 1. Resultados de pruebas fenotípicas en cultivos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. A. Izquierda: prueba BLEE(-) con CTX y CTX/Ac. clavulánico; derecha: BLEE(+) con CAZ y CAZ/Ac. clavulónico. B. Prueba HMT(+) usando control+ y control-. C. Prueba sinergia doble positivo con discos (IMP y MRP)/APB. D. Prueba sinergia doble positivo con discos (IMP y MRP)/EDTA.

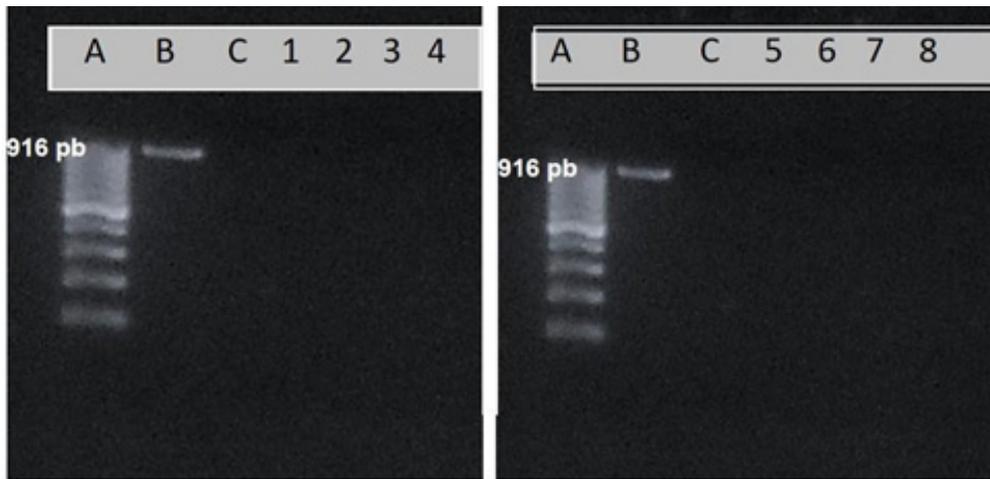


Figura 2. Corrido electroforético para detectar gen blaKPC por PCR convencional en cultivos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Producto del amplicón 916 pb. Carriles: A) Marcador Peso Molecular; B) Control+; C) Control-; 1: Ec-15; 2: Kp-19; 3: Kp-22; 4: Kp-40; 5: Ec-64; 6: Ec-65; 7: Ec-66; 8: Ec-97. No se detectó blaKPC en ningún cultivo de estudio.

Discusión

Se hace necesario que los laboratorios que realizan identificación de microorganismos patógenos en los centros de salud implementen los protocolos necesarios para la vigilancia estos microorganismos, especialmente aquellos con resistencia a carbapenémicos como las Enterobacterias y otros bacilos no fermentadores con reacción negativa al Gram como especies de los géneros *Acinetobacter* y *Pseudomonas*. Hay que considerar que estas bacterias tienen la capacidad de transmitir horizontalmente la resistencia mediante elementos genéticos móviles. La producción de BLEE y carbapenemasas son las enzimas principales vinculadas a la resistencia a antibióticos. Dentro de las carbapenemasas, las más comunes producidas por las Enterobacterias son las del tipo blaKPC, blaVIM y blaNDM. Hay que tener en consideración que en un laboratorio de microbiología clínica, si en los resultados del antibiograma del procesamiento de una muestra clínica se observa resistencia a los carbapenémicos se debe realizar las pruebas fenotípicas específicas para su confirmación de carbapenemasas, que se reseñan en el CLSI¹³.

En nuestro estudio, los cultivos bacterianos, que fueron aislados de urocultivos, demostraron una alta frecuencia de resistencia a los carbapenémicos IMP, MRP y ERT; 82% para *E. coli* y 86,7% para *K. pneumoniae*. Los resultados coinciden con lo reportado por Elbadawi et al⁵, quienes encuentran una frecuencia de 83% en una muestra de 206 cultivos de bacilos Gram negativos de diversas muestras clínicas. Así mismo, reportamos una alta frecuencia en la producción de BLEE, 82% y 86,7% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. En otro estudio, se reporta también una alta frecuencia de BLEE, con 88,8%⁵.

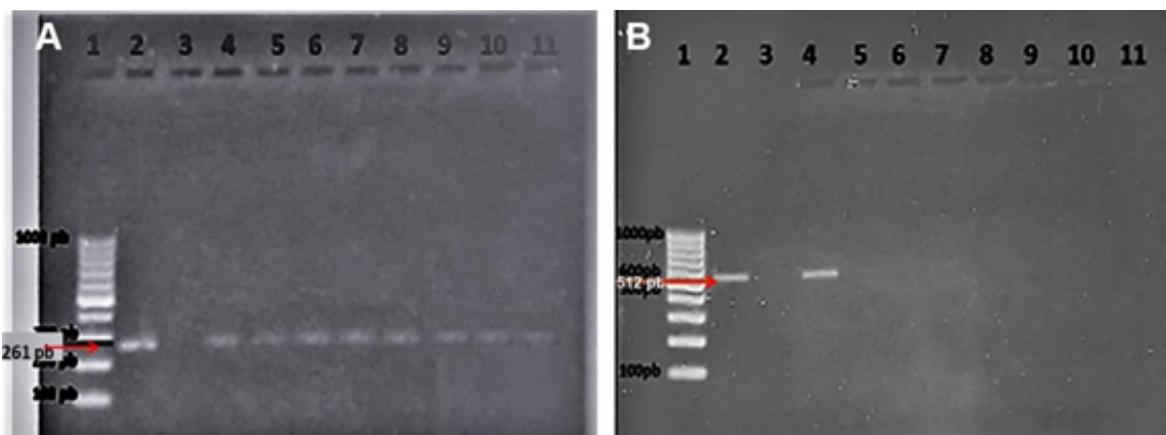


Figura 3. Corrido electroforético del PCR convencional en cultivos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. A. Gen blaVIM, tamaño del amplicón 261 pb. B. Gen blaNDM, tamaño del amplicón 512 pb. Carriles 1: Marcador de peso molecular; 2: Control+; 3: Ec-09; 4: Ec-10; 5: Ec-24; 6: Ec-32; 7: Ec-34; 8: Ec-44; 9: Ec-51; 10: Ec-84; 11: Kp-93. Se detectó 8 cultivos positivos a blaVIM y 1 positivo a blaNDM.

La resistencia producida por BLEE en cultivos de *E. coli* uropatógenos (UPEC) se ha convertido en un reto importante por las limitadas alternativas terapéuticas para su erradicación. Se ha reportado su presencia en servicios ambulatorios y salas de urgencias en un 58,6% y 41,4%, respectivamente, donde todos fueron clasificados como multirresistentes (MDR), pero susceptibles a los carbapenémicos¹¹. Así mismo, UPEC, productoras de BLEE, se reporta en el Perú en varios establecimientos de salud con la característica adicional de poseer diversos factores de virulencia expresadas como exotoxinas invasivas¹⁶.

Otro estudio realizado en Perú¹⁷, con 165 Enterobacterias aisladas de diversas muestras clínicas, todas productoras de BLEE, también demostraron resistencia a diversos antibacterianos como las fluoroquinolonas, gentamicina y la presencia de carbapenemasas; además, en 25 cultivos se demostró la presencia del gen *mcr-1* en plásmidos, que codifica para la resistencia a la colistina, medicamento de última elección en el tratamiento de bacterias multirresistentes.

En nuestro estudio, los cultivos que fueron resistentes a los carbapenémicos, además de expresar BLEE en alta frecuencia, expresaron carbapenemasas con una frecuencia de 28% y 26,7% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente (tabla 1). Estudios realizados en otras regiones del mundo reportan una mayor frecuencia de carbapenemasas, 75% (6/8)³, 58,7% (121/206)⁵; probablemente, porque dichos cultivos fueron aislados de paciente hospitalizados, en cambio nuestros pacientes fueron ambulatorios.

La técnica utilizada para la detección de carbapenemasas fue Hodge modificado (HMT). Esta técnica ya no es utilizada en algunos estudios, pero se ha demostrado que todos los cultivos positivos a HMT también son positivos en la prueba molecular mediante PCR; por lo que, esto da un valor predictivo positivo. En estudios han reportado que esta técnica tiene 95 y 91% de sensibilidad y especificidad respectivamente; además solo en bacterias que producen BLEE y además presentan mutaciones en porinas pueden reportarse falsos positivos¹².

En cuanto a la producción de los grupos de carbapenemasas, se demostró que en *E. coli*, el 35,7% pertenecían al grupo A y el 57,1% al grupo B, donde se resalta la presencia de *blaVIM* con 50%. En *K. pneumoniae*, el 75% pertenecía al grupo A y el 25% (un cultivo) al grupo B con producción de *blaVIM*. Además, en ningún cultivo se encontró el gen *blaKPC* (Tabla 2). Reportes de otros estudios confirman la presencia de *blaVIM* en 0,9%⁵ y 26,8%¹⁸; para *blaNDM* 20%³, 52 %⁵, 6,23%¹⁰, 67,5 %¹⁹ y 59,2%²⁰; para *blaKPC* 3,5%¹⁸, 31,3 %¹⁹ y 37,8%²⁰. Como puede observarse, la frecuencia es distinta, probablemente por características propias del estudio y de la muestra. En varios de estos estudios se reportan multirresistencia, coproducción de estos genes acompañados en casi todos de la presencia de BLEE.

Actualmente, la coproducción de carbapenemasas, especialmente en Enterobacterias, se ha descrito en muchas regiones del mundo y en nuestro continente; por lo que se hace necesario que los laboratorios establezcan protocolos de vigilancia para la detección e información oportuna de estos cultivos. En Sudán-África se reporta la coproducción de *blaNDM/OXA-48/VIM/IMP*⁵. *E. coli* tipo 410 (ST410), es un clon de alto riesgo internacional responsable de graves infecciones clínicas; en China se le ha demostrado que coproduce *blaNDM-5/OXA-/CTX-M-15/CMY-2*, además de otros genes que confieren resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas, trimetoprima y tetraciclinas⁹. Otro aislamiento en Seoul-Korea de este mismo clon ST410, se demuestra la coproducción de *blaNDM-5/OXA-181*¹⁰.

En Venezuela, se reporta por primera vez en *E. coli* la presencia del tipo *blaNDM*, acompañado de BLEE *CTX-M-1* y con propiedades de multirresistencia¹⁸. En Madrid-España, se reportan cultivos de *K. pneumoniae*, así como de *E. coli* positivos a *blaOXA-48*, *blaVIM-1*, *blaNDM-1* y *blaKPC-3*, todos coproduciendo BLEE²¹. En Perú, se informa sobre el aislamiento de 9 cultivos de *K. pneumoniae* con fenotipo BLEE y que presentan el gen *blaNDM*, además son resistentes a varios carbapenémicos y sus inhibidores²². Otro trabajo en Perú, reporta la coproducción de los tipos *blaVIM/IMP*²³.

La coproducción de genes de carbapenemasas también se reportó en un hospital venezolano en cultivos de *K. pneumoniae* que coproducían los tipos *blaNDM/KPC*²⁴. De igual manera, en Colombia cultivos de *Klebsiella* spp., coproducían metalo- β -lactamasas y *blaKPC*²⁵. En Paraguay, se notificó la coproducción de carbapenemasas en *K. pneumoniae* de los tipos *blaNDM/KPC*²⁶. En Colombia, Josa et al²⁷ reporta por primera vez un cultivo de *K. pneumoniae* coproductor de *blaNDM/KPC*. El mismo autor, reporta otro hallazgo de *K. pneumoniae* coproductor de *blaKPC/NDM*²⁸.

En nuestro medio, nuestro estudio reporta por primera vez en *E. coli* (Ec-10), la coproducción de los tipos *blaVIM/NDM*, más la producción de BLEE. Así mismo, se reporta 4 cultivos (Ec-8, Kp-40, Ec-66 y Ec-97) que fenotípicamente dieron positivo a BLEE y carbapenemasas (Tabla 3). Estos hallazgos corroboran la problemática de la coproducción de genes e incentivan a ser un trabajo de rutina en los laboratorios clínicos de nuestra región.

Frente a la aparición de aislamientos coproductores de carbapenemasas, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) en 2022, advirtió a las instituciones de salud públicas y privadas sobre “el riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria causadas por Enterobacteriaceae coproductoras de carbapenemasas”²⁹.

Table 3. Características fenotípicas y genotípicas de E. coli (Ec) y K. pneumoniae (Kp) que dieron positivo a MHT

Código	BLEE*	MHT*	APB*	EDTA*	blaKPC	blaVIM	blaNDM
Ec- 08*	+	+	-	-			
Ec- 09	-	+	-	+		-	-
Ec- 10	+	+	-	+		+	+
Ec- 15	-	+	+		-		
Kp- 19	-	+	+		-		
Kp- 22	-	+	+		-		
Ec- 24	-	+	-	+		+	-
Ec- 32	-	+	-	+		+	-
Ec- 34	-	+	-	+		+	-
Kp-40	+	+	+		-		
Ec- 44	-	+	-	+		+	-
Ec- 51	-	+	-	+		+	-
Ec-64	-	+	+		-		
Ec-65	-	+	+		-		
Ec-66	+	+	+		-		
Ec-84	-	+	-	+		+	-
Kp-93	-	+	-	+		+	-
Ec-97	+	+	+		-		

BLEE*: betalactamasa de espectro extendido

APB* técnica sinergia con ácido fenil borónico

Ec- 08*: HMT+ y negativo a APB y EDTA

MHT*: método de Hodge modificado (carbapenemasa+)

EDTA*: técnica sinergia con etilendiaminoteraacético

■ Cultivos que dieron positivo a MHT y EDTA

□ Cultivos que dieron positivo a MHT y APB

Conclusiones

Se reveló una alta frecuencia de BLEE y carbapenemasas en *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se comprueba que un mismo cultivo puede coproducir más de un mecanismo de resistencia a los betalactámicos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento:

El estudio fue financiado por el Fondo de Apoyo a la Investigación-FAIN 2020, auspiciado por la Universidad Privada Antenor Orrego Trujillo-Perú. Resolución Rectoral Nro.1221-2020. Los financistas del proyecto no tuvieron ninguna influencia en el diseño del estudio.

Referencias bibliográficas

- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Mahmoud NE, Altayb HN, Gurashi RM. Detection of Carbapenem-Resistant Genes in *Escherichia coli* Isolated from Drinking Water in Khartoum, Sudan. *J Environ Public Health*. 2020. Disponible en: DOI: 10.1155/2020/2571293
- Dwomoh FP, Kotey FCN, Dayie NTKD, Osei MM, Amoa-Owusu F, Bannah V, et al. Phenotypic and genotypic detection of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Accra, Ghana. *PLoS One* [Internet]. 2022;17:1–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.027971>
- Tan X, Kim HS, Baugh K, Bulman ZP. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. *Infect Drug Resist*. 2021;14:125–42. Disponible en:doi: 10.2147/IDR.S246174
- Elbadawi HS, Elhag KM, Mahgoub E, Altayb HN, Ntoumi F, Elton L, et al. Detection and characterization of carbapenem resistant Gram-negative bacilli isolates recovered

- from hospitalized patients at Soba University Hospital, Sudan. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):1-9. Disponible en: DOI: 10.1186/s12866-021-02133-1
6. Righetti V, Bertoncelli A, Mazzariol A. Characterization of *Escherichia coli* strains resistant to carbapenems isolated from rectal swab in a multidrug-resistant strains screening programme. *New Microbiol.* 2021;44(3):187-90. Disponible en: PMID: 34783352.
7. Li Y, Luo L, Xiao Z, Wang G, Li C, Zhang Z, et al. Characterization of a carbapenem-resistant *Kluyvera cryocrescens* isolate carrying blaNDM-1 from hospital sewage. *Antibiotics.* 2019;8(3):1-8. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics8030149
8. Zheng W, Yue M, Zhang J, Ruan Z. Coexistence of two blaCTX-M-14 genes in a blaNDM-5-carrying multidrug-resistant *Escherichia coli* strain recovered from a bloodstream infection in China. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2021;26:11-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.002>
9. Huang J, Ma S, Yu Q, Fu M, Shao L, Shan X, et al. Whole genome sequence of an *Escherichia coli* ST410 isolate co-harboring blaNDM-5, blaOXA-1, blaCTX-M-15, blaCMY-2, aac(3)-IIa and aac(6)-Ib-cr genes isolated from a patient with bloodstream infection in China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:354-5. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jgar.2019.10.027
10. Kim JS, Yu JK, Jeon SJ, Park SH, Han S, Park SH, et al. Dissemination of an international high-risk clone of *Escherichia coli* ST410 co-producing NDM-5 and OXA-181 carbapenemases in Seoul, Republic of Korea. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021;58(6):106448. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106448>
11. Loyola S, Concha-Velasco F, Pino-Dueñas J, Vasquez-Luna N, Juárez P, Llanos C, Salvatierra G, Tamariz J, Lescano AG. Antimicrobial Resistance Patterns and Dynamics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Uropathogenic *Escherichia coli* in Cusco, Peru. *Antibiotics.* 2021;10(5):485. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050485>
12. Gonzales-Zamora JA. Genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias: ¿Conocemos realmente la prevalencia de carbapenemasas en Perú? *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35(4):707-8. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.354.3918>
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2017, 27th Edition pp 282. Disponible en: <https://www.nih.gov/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf>
14. Cercenado E. [Laboratory detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae]. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28 Suppl 1:8-11. Disponible en: PMID: 26365726.
15. Lund M, Petersen MB, Jørgensen AL, Paulmann D, Wang M. Rapid real-time PCR for the detection of IMP, NDM, VIM, KPC and OXA-48 carbapenemase genes in isolates and spiked stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;92(1):8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.002>
16. Gonzales-Rodriguez AO, Infante-Varillas SF, Reyes-Farías CI, Ladines-Fajardo CE, Gonzales-Escalante E. Extended-spectrum β -lactamases and virulence factors in uropathogenic *Escherichia coli* in nursing homes in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2022;39(1):98-103. Disponible en: doi: 10.17843/rpmpesp.2022.391.8580.
17. Yauri-Condor K, Zavaleta-Apestegui M, Sevilla-Andrade CR, Sara JB, Villoslado-Espinoza C, Taboada WV, Gonzales-Escalante E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriales carrying the mcr-1 gene in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(4):711-715. Disponible en: doi: 10.17843/rpmpesp.2020.374.5832.
18. De-Sousa L, Chacare-Herrera MRJ, Cuaical-Ramos NM, Ashby JM. Primer aislamiento de *Escherichia coli* productora de carbapenemasa tipo New Delhi (NDM) en un hospital de Ciudad Guayana, Venezuela: A propósito de dos casos TT - First isolation of New Delhi carbapenemase (NDM) *Escherichia coli* in a hospital in Ciudad G. *Rev la Soc Venez Microbiol* [Internet]. 2016;36(2):40-5. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562016000200003&lng=es.
19. Sacsquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identification of carbapenem-resistant genes in enterobacteria from Peruvian hospitals, 2013-2017. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35(2):259-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.352.3829>
20. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Revisión sistemática Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020;44:1-10. Disponible en: www.paho.org/journal%7C <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
21. Hernández-García M, Pérez-Viso B, Carmen Turrientes M, Díaz-Agero C, López-Fresneña N, Bonten M, et al. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from colonized patients in a university hospital in Madrid, Spain, during the R-GNOSIS project depicts increased clonal diversity over time with maintenance of high-risk clones. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(11):3039-3043. Disponible en: doi: 10.1093/jac/dky284
22. Resurrección-Delgado C, Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Cucho-Espinoza C, Mamani-Condori DH, et al. *Klebsiella pneumoniae* New Delhi metallo-lactamase in a Peruvian national hospital. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):261-7. Disponible en: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/2615>
23. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoco MJA. Molecular characterization of carbapenemases in Peru during 2019. TT - Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021;38(1):113-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2021.381.5882>
24. Martínez D, Caña L, Rodolfo H, García J, González D. Characteristics of dual carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from an outbreak in Venezuela: a retrospective study. *Pan Am J Public Heal.* 2020;44:1-7. Disponible en: doi: 10.26633/RPSP.2020.50
25. Remolina S, Conde C, Escobar J, Leal A, Bravo J, Saavedra S, et al. Tipos de carbapenemasas expresadas en *Klebsiella* spp., y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en seis hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá - Colombia. *Revista Chil Infectología.* 2021;38(5):720-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000500720>
26. Touchet NM, Brítez M, Silvagni M, Rojas C, Mereles E, Salinas J, et al. Artículo Original / Original Article Primer reporte de Enterobacteriales dobles productores de carbapenemasas en hospitales de Paraguay. Año 2021. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2021;19(3):35-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.03.35>
27. Josa-Montero D, Yusef-Mejía S, Forero AJ, Leal R, Rojas J, Esparza G. Colonización rectal por Enterobacteriales productores de múltiples carbapenemasas: Reporte de un caso de coproducción. *Infectio.* 2021;25(3):193-6. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v25i3.947>
28. Josa D, Leal R, Rojas J, Torres I, Cortés-Muñoz F, Esparza G, et al. Comparative Evaluation of Phenotypic Synergy Tests versus Immunoassays for the Detection and Differentiation of *P. aeruginosa*. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107384/>
29. MINSA. Riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud causadas por Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. coproductoras de carbapenemasas en el Perú. [Internet]. Vol. 21. 2020. Disponible en: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JJKM/article/view/2203>