

Artículo Original

Resistencia Bacteriana

Kasmera 49(2):e49235057, Julio-Diciembre, 2021
ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628
<https://doi.org/10.5281/zenodo.5377921>



Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en Enterobacterales aislados en hemocultivos, Maracay, estado Aragua, Venezuela

Resistance mechanisms against beta-lactams antibiotics in Enterobacterales isolated in blood cultures, Maracay, Aragua state, Venezuela

Rojas Gretty¹, Vásquez Ysvette², Rodríguez Melanie³, García Pedro⁴, Rojas-Faraco Tomás⁵

¹Alcaldía de Chacao. Instituto Municipal de Cooperación y Atención a la Salud (Salud-Chacao). Chacao-Miranda. Venezuela. ²Clinica Lugo. Laboratorio Clínico "Delgado-Launois". Sección de Bacteriología. Maracay-Aragua. Venezuela. ³Hospital Central de Maracay (Corposalud Maracay). Residencia Asistencial Programa de Cirugía General. Maracay-Aragua. Venezuela. ⁴Universidad Central de Venezuela. Residencia de Postgrado Obstetricia y Ginecología. Distrito Capital. Venezuela. ⁵Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Ciencias Biomédicas. Departamento de Microbiología. Valencia-Carabobo. Venezuela.

Resumen

El incremento de la farmacoresistencia entre los *Enterobacterales* es un grave problema. El objetivo fue evaluar la resistencia frente a antibióticos betalactámicos de *Enterobacterales* aislados en hemocultivos. Los aislados fueron identificados fenotípicamente, la susceptibilidad antimicrobiana fue realizada por el método Kirby-Bauer y los mecanismos de resistencia: betalactamasas de espectro extendido (BLEE), serinocarbenemasas (KPC), metalocarbenemasas y enzimas AmpC, fueron evaluados por métodos fenotípicos. Se detectaron 73 aislamientos del orden *Enterobacterales*, identificándose en mayor proporción: *Klebsiella pneumoniae* (34,3 %), complejo *Enterobacter cloacae* (19,2 %), *Serratia marcescens* (20,6 %) y *Enterobacter gergoviae* (11,0 %). Un porcentaje de aislados del complejo *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Fenotipos BLEE, KPC, metalocarbenemasas y AmpC fueron identificados en 78 % de las especies. Se detectó BLEE en todas las especies, con mayor proporción en *E. gergoviae* (100 %), complejo *E. cloacae* (84,3 %) y *S. marcescens* (80,0 %). Metalocarbenemasas y KPC fueron observados en *K. pneumoniae* con 28 y 18 %, respectivamente, entre la misma especie. Fue detectado AmpC en los géneros *Enterobacter* y *Serratia*, siendo un mecanismo codificado a nivel cromosómico. Se detectó la presencia de distintos mecanismos de resistencia a betalactámicos entre *Enterobacterales* aislados de hemocultivos.

Palabras claves: betalactámicos, sepsis, farmacoresistencia bacteriana, hemocultivo

Abstract

The increased drug resistance among *Enterobacterales* is a serious problem. The aim was to evaluate the resistance against beta-lactams antibiotics of *Enterobacterales* isolated in blood cultures. The isolates were identified by phenotypic tests, antimicrobial susceptibility was performed by Kirby-Bauer method and Mechanisms of resistance: extended-spectrum- β -lactamases (ESBL), serinocarbenemases (KPC), metalocarbenemases and AmpC enzymes were evaluated by phenotypic methods. Seventy-three (73) strain were confirmed as *Enterobacterales* being most commonly identified *Klebsiella pneumoniae* (34.3 %), *Enterobacter cloacae* complex (19.2 %), *Serratia marcescens* (20.6 %), *Enterobacter gergoviae* (11.0 %). A proportion of *E. cloacae* complex, *K. pneumoniae* and *E. coli* isolated, were resistant against beta-lactams, aminoglycosides and quinolones. ESBL, KPC, metalocarbenemases and AmpC phenotypes were identified in 78 % of *Enterobacterales* strains. All species presented ESBL and the highest proportion was observed in *E. gergoviae* (100 %), *E. cloacae* complex (84,3 %) and *S. marcescens* (80.0 %). metalocarbenemases and KPC phenotypes were mainly observed in *K. pneumoniae* strain with 28 % and 18 %, respectively, among isolate of this specie. AmpC types were detected in *Enterobacter* and *Serratia* being a mechanism encoded at the chromosomal level. The presence of different mechanisms of resistance to beta-lactams was detected among *Enterobacterales* isolated from blood cultures.

Keywords: betalactams, sepsis, antibacterial drug resistance, blood culture

Recibido: 31/01/2021

Aceptado: 16/06/2021

Publicado: 06/09/2021

Como Citar: Rojas G, Vásquez Y, Rodríguez M, García P, Rojas-Faraco T. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Enterobacterales* aislados en hemocultivos, Maracay, estado Aragua, Venezuela. *Kasmera*. 2021;49(2):e49235057. doi: 10.5281/zenodo.5377921

Autor de Correspondencia: Rojas-Faraco Tomás. E-mail: trojasfaraco@gmail.com

Información detallada de la autora está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

El orden *Enterobacterales* está constituido por bacilos gramnegativos, no productores de esporas, fermentadores de la glucosa y reductores de nitratos a nitritos. Son ubicuos en la naturaleza, encontrándose, en el intestino de humanos y animales, en cuerpos de agua, suelos y alimentos (1). Son unos de los principales grupos bacterianos productores de infecciones tanto intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad. Sus especies son responsables de una amplia variedad de infecciones entre las que destacan, infecciones de heridas, de vías respiratorias, tracto urinario e infección diseminada (2).

Entre los procesos infecciosos de mayor impacto en salud pública se encuentra la infección diseminada o sepsis debido a que, prácticamente, cualquier grupo bacteriano posee el potencial de virulencia para causar la colonización y diseminación a nivel sanguíneo (2). Dentro de estos grupos las especies del orden *Enterobacterales* juegan un rol fundamental como agentes causales de septicemia y están asociados a altos índices de morbimortalidad. Este fenómeno encuentra explicación en la capacidad de adaptación de este orden y las altas tasas de resistencia frente a los antimicrobianos que ha desarrollado a través de las últimas décadas (2). Los porcentajes de infección diseminada que tienen como agente causal algún miembro de este orden, rondan entre el 10 % y el 50 %, a nivel mundial y los índices más altos se encuentran en los países en vías de desarrollo (3).

El tratamiento empírico, frente a las especies de *Enterobacterales*, estaba circunscrito al uso, como antibióticos de primera elección, del grupo de los betalactámicos. Sin embargo, la dramática aparición de resistencia de amplio espectro, frente a ellos, ha disminuido, cada vez más, su empleo como herramienta terapéutica (4). La resistencia de estas especies bacterianas se basa fundamentalmente en la aparición de mecanismos enzimáticos conocidos como enzimas betalactamasas, que le confieren la capacidad de hidrolizar el anillo funcional betalactámico, de compuestos tales como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemas (5). Son cientos los tipos enzimáticos con capacidad de betalactamasas, dentro de los que destacan, las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas tipo AmpC, serinocarbapenemasas pertenecientes a los grupos de clase A y D de Ambler, dentro de las que se describen: "*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas" (KPC), imipinemasas no metalocarbapenemasas (IMP/NMC), "Guiana extended spectrum" (GES) y metalocarbapenemasas, pertenecientes a la clase B de Ambler, siendo las más importantes: "New Delhi metallo-β-lactamase" (NDM), "Verona integron-encoded metallo-β-lactamase" (VIM), "imipenemase metallo-β-lactamase" (IMP), "Sao Paulo metallo-β-lactamase" (SPM), entre otras (6,7,8). Este fenómeno ha permitido la aparición de "superbacterias" con capacidad de resistir el tratamiento frente a casi todos los betalactámicos, así como también,

expresar resistencia frente a otros grupos de antibióticos tales como, aminoglucósidos, sulfonamidas, quinolonas. En este sentido, genes que codifican muchas enzimas betalactamasas se encuentran asociados a otros genes de resistencia, a distintos grupos de antibióticos, formando parte de integrones, los cuales se caracterizan por captar genes que codifican múltiples determinantes de resistencia (9). En recientes años, numerosos estudios efectuados en distintos continentes, demuestran un aumento sostenido de la multiresistencia (BLEE, AmpC, carbapenemasas) entre especies de *Enterobacterales*. Por ejemplo, en Asia entre un 4 y 37% de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resultaron productoras de BLEE (10,11). En África, entre un 8 y 50 % de los aislados presentaron mecanismos de resistencia tales como BLEE y KPC (1,12,13). En Canadá y EE.UU. estos porcentajes varían entre un 2 y 40 % (14,15). A nivel Latinoamericano estos porcentajes se ubican entre un 10 y 60 %, mientras que en Venezuela se describen valores entre 15 y 35 %, para BLEE y KPC, entre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp (16,17,18,19,20).

Estos mecanismos de resistencia son codificados por elementos genéticos de origen cromosómico o plasmídicos, permitiendo su transferencia entre géneros y especies de forma horizontal. En el caso de las BLEE derivan de mutaciones del gen *bla*, las cuales han originado variantes de betalactamasas, entre las que destacan, las del tipo, TEM, CTX-M, SHV, OXA y otras (4). Estos genes se encuentran en plásmidos asociados a integrones y transposones facilitando su movilidad genética. Las betalactamasas tipo AmpC son codificadas por el gen *bla_{AmpC}*, éste se encuentra naturalmente en *Enterobacter* spp, *Providencia* spp, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei*. Dentro de las carbapenemasas las más notorias son las serinocarbapenemasas del tipo KPC, codificadas por genes del tipo *bla_{KPC}* asociadas a transposones y entre las metalocarbapenemasas los principales genes asociados a elementos genéticos móviles son: *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, and *bla_{NDM}* (7,21). A través de los fenómenos de transferencia genética conocidos como transformación, conjugación o transducción estos genes son intercambiados a nivel ambiental lo que permite la aparición de especies multiresistentes en ambientes acuáticos, en el suelo, en alimentos y, por supuesto, en el ambiente hospitalario (4). Esta dispersión ambiental explica que el fenómeno de la resistencia, no solo, se circunscriba al ambiente hospitalario, sino que también, se haya desplazado al ambiente comunitario, de tal modo que, el riesgo de infección por aislados multiresistentes se daría en los espacios menos esperados (8).

Ante este panorama, es importante conocer los patrones de resistencia de las bacterias frente a los agentes antimicrobianos de uso rutinario en determinadas áreas geográficas para poder tomar los correctivos necesarios que permitan un uso adecuado y racional de los mismos. En tal sentido, lograr datos epidemiológicos sobre los agentes causales de enfermedades infectocontagiosas y sus patrones de resistencia, son elementos primordiales que aportan herramientas para su

control. Elementos tales como, las especies involucradas, el tipo de infección producida, grupos etarios más vulnerables, procedencia geográfica y por supuesto patrones de resistencia, entre otros, son de vital importancia en este sentido.

Basado en lo expuesto, en este trabajo se estableció como objetivo general analizar los mecanismos de resistencia, frente a los antimicrobianos betalactámicos, de las especies bacterianas, pertenecientes al orden *Enterobacterales*, aisladas a partir de hemocultivos de pacientes con impresión diagnóstica de infección diseminada, procedentes de distintos centros de salud públicos y privados, que fueron referidos al servicio de laboratorio bacteriológico de un centro de salud privado de la ciudad de Maracay, estado Aragua. En tal sentido, se establecieron como objetivos específicos caracterizar fenotípicamente las especies del orden *Enterobacterales* aisladas a partir de los hemocultivos, evaluar los mecanismos de resistencia a betalactámicos por métodos fenotípicos y relacionar los mecanismos de resistencia frente a los betalactámicos con las características sociodemográficas de la muestra en estudio.

Métodos

Tipo de investigación: el presente estudio fue de carácter descriptivo, de corte transversal y prospectivo. En éste, se determinaron los patrones de resistencia de especies del orden *Enterobacterales* que se aislaron a partir de hemocultivos pertenecientes a pacientes con signos y síntomas de septicemia procedentes de distintos centros de salud, tanto públicos como privados, que fueron referidos al servicio de laboratorio de bacteriología del "Laboratorio Clínico Delgado-Launoi", Clínica Lugo, Maracay, estado Aragua.

Población y muestra: la población estudiada estuvo constituida por los hemocultivos pertenecientes a pacientes con los criterios diagnóstico de sepsis, de cualquier grupo etario, procedentes de distintos centros de salud, públicos y privados, del estado Aragua, durante el período de enero 2018 hasta junio 2019. La muestra fue no probabilística e intencional y estuvo conformada, tomando como criterio de inclusión, todos los hemocultivos positivos, en los cuales, se logró el aislamiento de, al menos, una especie del orden *Enterobacterales*. Se excluyeron los hemocultivos negativos o de resultado positivo, pero en el cual se identificaron, microorganismos sin relación taxonómica con este orden.

Recolección de la muestra: el procedimiento de toma de muestra sanguínea fue realizado por el personal de salud responsable del cuidado del paciente en el centro de salud respectivo y referido por el personal médico al laboratorio bacteriológico. En el laboratorio se recibió el frasco de hemocultivo (caldo cerebro corazón anticoagulado) donde se recabó, por cada muestra, una ficha técnica con datos sociodemográficos como la edad, sexo, tipo de centro de salud, entre otros. Los

frascos fueron incubados a 35 °C por 7 días realizando repiques en medios enriquecidos y selectivos (agar sangre, agar MacConkey, agar chocolate). A partir del crecimiento en dichos medios se aislaron las colonias sugestivas de *Enterobacterales* para su identificación fenotípica.

Metodología:

Identificación fenotípica de las especies bacterianas: la caracterización fenotípica, de cada especie, se realizó aplicando el esquema de identificación fenotípica, para géneros y especies del orden *Enterobacterales*, a través de pruebas bioquímicas estándar.

Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana: la susceptibilidad antimicrobiana se evaluó a través del método Kirby-Bauer. A partir de una suspensión del aislamiento, con densidad bacteriana equivalente a un patrón de McFarland 0,5, se procedió a inocular una placa con agar Mueller-Hinton. Sobre el agar se colocaron los discos de antibióticos recomendados como primera elección para el orden *Enterobacterales* según el "Clinical and Laboratory Standard Institute" (CLSI) (22). Se evaluaron los siguientes antibióticos: amoxicilina/clavulánico (AMC/30µg), ampicilina (AM/10µg), aztreonam (ATM/30µg), ampicilina/sulbactam (SAM/10/10µg), cefepime (FEP/30µg), ceftazidima (CAZ/30µg), ceftriaxona (CRO/30µg), amikacina (AN/30µg), gentamicina (GM/10µg), ciprofloxacina, (CIP/5µg), levofloxacina (LEV/5µg), ertapenem (ETP/10µg), imipenem (IMP/10µg), meropenem (MEM/10µg). Fueron usados los aislados de *E. coli* (ATCC: 25922 y ATCC: 35218) como controles en las pruebas de sensibilidad.

Detección fenotípica de mecanismos enzimáticos tipo betalactamasas: se ubicaron los discos de sensibilidad sobre el agar Mueller-Hinton, según las metodologías descritas por Famiglietti *et al.* (23). Para la detección del fenotipo BLEE se usó la sinergia de doble disco, colocando un disco de amoxicilina/clavulánico enfrentado (distancia de 25 mm) a las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, ceftriaxona). El fenotipo positivo se determinó, luego de incubación a 35 °C/ 18 h, por la aparición de ampliación de halo entre los dos discos. Como cepa control positivo se usó la cepa de *K. pneumoniae* ATCC® 700603 y como control negativo la cepa *E. coli* ATCC® 25922.

La identificación preliminar de los aislamientos productores de carbapenemasas se determinó a través del método Blue-Carba (manufactura casera), para esto, se depositaron en pozos de una placa de poliestireno, 100 µL de una solución de azul de bromotimol (0,04 %) más ZnSO₄ (0,1 mmol/L) y 100 µL de una solución de imipenem (3 mg/mL). Se suspendió dentro de cada pozo, 5 colonias de cada aislamiento procedentes de agar Mueller-Hinton o soya tripticasa, incubándose la placa a 35 °C. Un cambio de color en el pozo de azul a amarillo, en un lapso de 5 min a dos horas, se consideró positivo para carbapenemasas. Se utilizaron cepas controles positivas (cepa de *K. pneumoniae* fenotipo KPC, cedida por el

programa de control de calidad externo en bacteriología-Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel") y negativas (*E. coli* ATCC® 25922), así como un control negativo reactivo (azul de bromotimol sin imipenem más el aislamiento). En todos los aislados positivos para Blue-Carba se procedió a distinguir entre serinocarbapenemasas y metalcarbapenemasas. En el caso de serinocarbapenemasas (KPC) se enfrentó un disco de ácido 3-aminofenilborónico (AFB) (300 µg) a carbapenemas (imipenem, meropenem) a una distancia de 15 mm de centro a centro. Luego de incubar a 35°C/18 h, la ampliación de un halo entre AFP y cualquiera de los carbapenemas se consideró positiva. La detección de metalcarbapenemasas se realizó por el método de sinergia, enfrentando un disco de ácido etilendiaminotetracético (EDTA/750 µg) más tioglicolato de sodio (300 mg/mL) y carbapenemas (imipenem, meropenem) a una distancia de 15 mm. Se incubó la placa a 35°C/18 h y se observó si hubo ampliación de halo lo que se consideró positivo para dicho fenotipo. El fenotipo AmpC, se determinó colocando, a una distancia de 25 mm, un disco de la cefalosporina de tercera generación, ceftazidima, enfrentado a imipenem. Se incubó la placa a 35 ± 2°C por 18/24 h. La presencia de betalactamasas tipo AmpC se definió para todo aislado que presentó un achatamiento en el halo de inhibición entre el disco de la cefalosporina utilizada y cualquiera de los discos de carbapenemas. En los aislados sospechosos de adquisición plasmídica de la enzima AmpC (en ausencia del fenotipo BLEE), ésta se evaluó fenotípicamente, a través de sinergia entre un disco de AFB y colocando a ambos lados, un disco de cefoxitin y uno de cefotaxima, incubándose la placa a 35 °C/18 h. La aparición de ampliación de halo entre el AFB y cualesquiera de los dos discos se consideraron positivo para el fenotipo.

Recolección de datos: se preparó una ficha técnica para recabar información sobre cada una de las muestras, tales como: código de la muestra, edad del paciente, sexo, impresión diagnóstica y procedencia (centro de salud público o privado). Esta información junto con los datos del análisis bacteriológico tales como: identificación de especies, patrones de susceptibilidad a antibióticos y caracterización fenotípica de los tipos de betalactamasas, se introdujeron en hoja de cálculo Excel para su posterior procesamiento estadístico.

Análisis estadístico: se aplicó estadística descriptiva para el análisis de las variables expresándose en medidas de frecuencia absoluta, relativa, medidas de tendencia central (promedio) y desviación estándar (DE). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (nivel de confianza del 95 %) para la comparación entre variables utilizando manejador de base de datos Excel y el programa EpiInfo 7.2.3.1.

Aspectos bioéticos: en esta investigación se realizaron ensayos analíticos de tipo microbiológicos en aislados bacterianos procedentes de muestras de hemocultivo de pacientes a los cuales se les conserva su anonimato y los datos obtenidos se manejaron con estricta

confidencialidad. Bajo ningún concepto se divulgó la identidad del paciente ni otro tipo de información que pueda afectar su integridad personal. El procedimiento de toma de muestra fue realizado por el personal de salud responsable del cuidado del paciente y referido por el personal médico respectivo. La investigación se enmarca en los principios fundamentales de la bioética según la declaración de Helsinki.

Resultados

En el presente estudio se procesaron 1.510 hemocultivos, durante el período comprendido entre enero de 2018 hasta junio de 2019, de los cuales, resultaron positivos un total de 418 (27,68 %). Del total de hemocultivos positivos, en 73 (17,46 %), se logró el aislamiento de alguna especie del orden *Enterobacterales*, mientras que en 345 (82,54 %) se identificaron otros bacilos gramnegativos del grupo no fermentador entre los que destacaron *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, entre otros, además de, cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* (datos no tabulados).

Las características demográficas de la población, con hemocultivos positivos para alguna especie del orden *Enterobacterales*, se resumen en la [Tabla 1](#). El 71,23 % de los pacientes fueron del sexo femenino y 28,77 % masculinos. El rango de edad estuvo comprendido desde 1 día de nacido hasta 75 años, con una media de 16,3 años (desviación estándar de ± 25,3 años). El mayor número de muestras se distribuyó entre los neonatos (71,15 % entre femeninos y 52,38 % entre masculinos) y mayores de 50 años (15,38 % entre femeninos y 19,05 % entre masculinos). Las muestras de los pacientes, en su mayoría, fueron referidas desde centros de salud públicos (72,60 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En la [Tabla 2](#), se describe la distribución de los 73 aislados, del orden *Enterobacterales*, identificadas por métodos fenotípicos, obtenidos a partir de hemocultivos para el período en estudio. Las especies predominantes fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=25), *Serratia marcescens* (n=15), complejo *Enterobacter cloacae* (n=14) y *Enterobacter gergoviae* (n=8). La mayor proporción de los aislados se obtuvieron de hemocultivos procedentes de centros de salud públicos (n=55, 75,34 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La frecuencia relativa de la susceptibilidad antimicrobiana de las distintas especies, determinadas por el método Kirby-Bauer, se presentan en la [Tabla 3](#). Entre los aislados con al menos resistencia a tres grupos distintos de antibióticos (resistencia a tres o más es considerada multiresistencia) destacaron: complejo *E. cloacae* (50 %), *K. pneumoniae* (32 %) y *E. coli* (29 %). La resistencia a betalactámicos, con especial énfasis en cefalosporinas de tercera generación, fue de 80 % para *S. marcescens*, alrededor del 70 % para el complejo *E.*

cloacae, 73 % *K. pneumoniae*, mientras que para *E. coli* fue de 43 %.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con muestras de hemocultivo positivos para *Enterobacterales* desde enero 2018 a junio 2019.

Edad general (X ± DS): 16,3 ± 25,3 años	Sexo		Valor p
	Femenino	Masculino	
Edad por sexo (X ± DS)	13,7 ± 25,2	22,7 ± 25,2	0,17
Grupos etarios	n (%)	n (%)	
Neonatos (< de 28 días)	37 (71,15)	11 (52,38)	0,01
1-15 años	2 (3,85)	0 (0,00)	
16-35 años	4 (7,69)	2 (9,52)	
36-50 años	1 (1,92)	4 (19,05)	
>50 años	8 (15,38)	4 (19,05)	
Total columna	52 (100,00)	21 (100,00)	
Total general	52/73 (71,23)	21/73 (28,77)	
Procedencia de la muestra			
Centro público	42 (80,77)	13 (61,90)	0,09
Centro privado	10 (19,23)	8 (38,10)	
Total columna	52 (100,00)	21 (100,00)	
Total general	52/73 (71,23)	21/73 (28,76)	
Grupos etarios	Procedencia de la muestra		Valor p
	Público n (%)	Privado n (%)	
Neonatos (< de 28 días)	48 (87,27)	0 (0,00)	0,01
1-15 años	2 (3,64)	0 (0,00)	
16-35 años	1 (1,82)	5 (27,78)	
36-50 años	1 (1,82)	4 (22,22)	
>50 años	3 (5,45)	9 (50,00)	
Total columna	55 (100,00)	18 (100,00)	
Total general	55/73 (75,34)	18/73 (24,66)	

*t de student para diferencias de promedio y prueba de Chi-cuadrado para cruce de variables cualitativas. Nivel de significancia con valor < 0,05.

Tabla 2. Especies del orden *Enterobacterales* aisladas a partir de hemocultivos según la procedencia, durante el periodo enero 2018 a junio 2019

<i>Enterobacterales</i>	Procedencia del hemocultivo		Valor p [†]	Total de aislados por especie n (%)	IC 95 %	
	Privado n (%) [*]	Público n (%)				
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	9 (12,3)	5 (6,9)	0,002	14 (19,2)	10,9	30,0
<i>Enterobacter gergoviae</i>	0 (0,0)	8 (10,9)		8 (10,9)	4,9	20,5
<i>Enterobacter spp</i>	1 (1,4)	0 (0,0)		1 (1,4)	0,0	7,4
<i>Escherichia coli</i>	3 (4,1)	4 (5,5)		7 (9,6)	3,9	18,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,4)	0 (0,0)		1 (1,4)	0,0	7,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (5,5)	21 (28,8)		25 (34,3)	23,5	46,3
<i>Pantoea agglomerans</i>	0 (0,0)	2 (2,7)		2 (2,7)	0,3	9,6
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	15 (20,5)		15 (20,5)	12,0	31,6
Total	18 (24,7)	55 (75,3)		73 (100,0)		

*Frecuencia relativa con respecto al total de especies del orden *Enterobacterales*. †Prueba de Chi-cuadrado con nivel de significancia < 0,05. IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %.

Tabla 3. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana entre las especies del orden *Enterobacterales* aisladas en hemocultivos procesados desde enero 2018 a junio 2019.

ATB	Especies del orden <i>Enterobacterales</i>															
	Complejo <i>E. cloacae</i>		<i>E. gergoviae</i>		<i>Enterobacter spp</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. oxytoca</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. agglomerans</i>		<i>S. marcescens</i>	
	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)
AN	50	50	0	100			75	25	100	0	70	30			0	100
AMC	0	100	0	100	0	100	67	33	100	0	0	100	0	100	0	100
AM	0	100	0	100	0	100	50	50	100	0	0	100	0	100	0	100
SAM	0	100	18	82	0	100	60	40	100	0	6	94	0	100	0	100
ATM	37	63	0	100	100	0	33	67	100	0	27	73	50	50	20	80
FEP	37	63	0	100			57	43	100	0	26	74			20	80
CAZ	37	63	0	100	100	0	57	43	100	0	26	74	50	50	20	80
CRO	37	63	0	100	100	0	57	43	100	0	26	74	50	50	0	100
CIP	50	50	100	0	100	0	67	33	100	0	33	67	100	0	100	0
ETP	100	0	100	0	100	0	86	14	100	0	45	55	100	0	100	0
GM	27	73					86	14	100	0	38	62	50	50	100	0
IMP	100	0	100	0	100	0	86	14	100	0	39	61	100	0	100	0
MEM	100	0	100	0	100	0	86	14	100	0	39	61	100	0	100	0
AMR	7/14 (50 %)		0/8 (0 %)		0/1 (0 %)		2/7 (29 %)		0/1 (0 %)		8/25 (32 %)		0/2 (0 %)		0/15 (0 %)	

*Espacio en blanco: no se evaluó dicho antibiótico en esa especie. S= sensible. R= resistente. AMR=aislados multirresistentes (resistencia a tres o más grupos distintos de antibióticos). ATB: antibióticos, AN: amikacina, AMC: amoxicilina/clavulánico, AM: ampicilina, SAM: ampicilina/sulbactam, ATM: aztreonam, FEP: Cefepime, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxone, CIP: ciprofloxacina, ETP: Ertapenem, GM: gentamicina, IMP: imipenem, MEM: Meropenem.

Del total de especies de *Enterobacterales*, el 78 % presentó algún fenotipo enzimático tipo betalactamasas. En 35 de 73 aislados se expresó el fenotipo BLEE, con un mayor peso entre las especies del complejo *E. cloacae* (9/73), *S. marcescens* (12/73) y *E. gergoviae* (8/73). La presencia de serinocarbapenemasas del tipo KPC y metalocarbapenemasas estuvo en el orden del 5 % y 11 %, respectivamente, siendo, *K. pneumoniae* fundamentalmente la portadora de estos mecanismos, con excepción de un aislado de *E. coli* (1/73) en el cual se detectó metalocarbapenemasas. Mecanismos enzimáticos del tipo AmpC fueron descritos en 54 % de los aislados, específicamente entre los miembros del género *Enterobacter* y *Serratia*, quienes presentan este mecanismo de manera cromosómica y *K. pneumoniae* (1/73) quien solo lo expresa fenotípicamente en los casos de adquisición por transferencia plasmídica horizontal (Figura 1).

La mayor proporción de los aislados, con mecanismos enzimáticos tipo betalactamasas, se distribuyeron entre los hemocultivos procedentes de neonatos (48/73; 65.8 %) y mayores de 50 años (12/73; 16.4 %), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En el caso de los aislados procedentes de neonatos, se logró la caracterización fenotípica de todos los mecanismos (AmpC, BLEE, KPC y metalocarbapenemasas). El mayor aporte de aislados con fenotipos BLEE (27/73) y carbapenemasas (11/73) correspondieron a muestras de neonatos. El fenotipo BLEE se identificó en todos los grupos etarios (Figura 2).

Discusión

En el presente estudio se analizaron muestras de hemocultivo, procedentes de centros de salud públicos y privados, desde enero 2018 a junio 2019. Durante este período se aislaron especies del orden *Enterobacterales*

en 73 pacientes representando el 17,46 % del total de microorganismos aislados entre las muestras positivas. La prevalencia de infecciones sanguíneas por bacilos gramnegativos ambientales y asociados al sistema gastrointestinal (hombre y animales) es alta en la mayor parte de los estudios revisados (16,17,18). En el caso de los miembros del orden *Enterobacterales*, los porcentajes de aislamientos oscilan entre 10 a 50 % entre los agentes causales de infección sanguínea diseminada, tanto en niños como adultos a nivel mundial, lo cual se corresponde con lo hallado en este trabajo (17,18).

La principal especie aislada, en la población en estudio, fue *K. pneumoniae*, seguida por aislados de *S. marcescens* y del complejo *E. cloacae*. La incidencia de *K. pneumoniae* como agente causal de infecciones intrahospitalarias e inclusive adquiridas en la comunidad, ha tenido un incremento sustancial en las últimas décadas asociado a un aumento en sus patrones de resistencia (19,20). El mayor número de aislados de esta especie se logró en el grupo de los neonatos lo que corrobora la capacidad de este microorganismo por infectar individuos inmunocomprometidos (18). En cuanto a los aislados del complejo *E. cloacae* y *S. marcescens*, sus porcentajes superaron a *E. coli* como agente causal tanto en neonatos como adultos lo que difiere sustancialmente con lo revisado en la literatura en la cual *E. coli* ocupa los primeros lugares. (1,3,10). En el caso de estos agentes se asocian a infecciones en neonatos e infantes con problemas de base, tal cual se refleja en el presente estudio (13,16,23). La mortalidad neonatal por infección con *S. marcescens*, ha sido bien estudiada y se asocia a contaminación intrahospitalaria en unidades de cuidados neonatales y en especial cuando existen deficiencias en la higiene de estas áreas (24). Cabe destacar que los aislados de *S. marcescens* (15/73) identificados, procedían todos, de un centro de salud público en particular y, probablemente, hayan estado involucrado en un brote específicamente en neonatos.

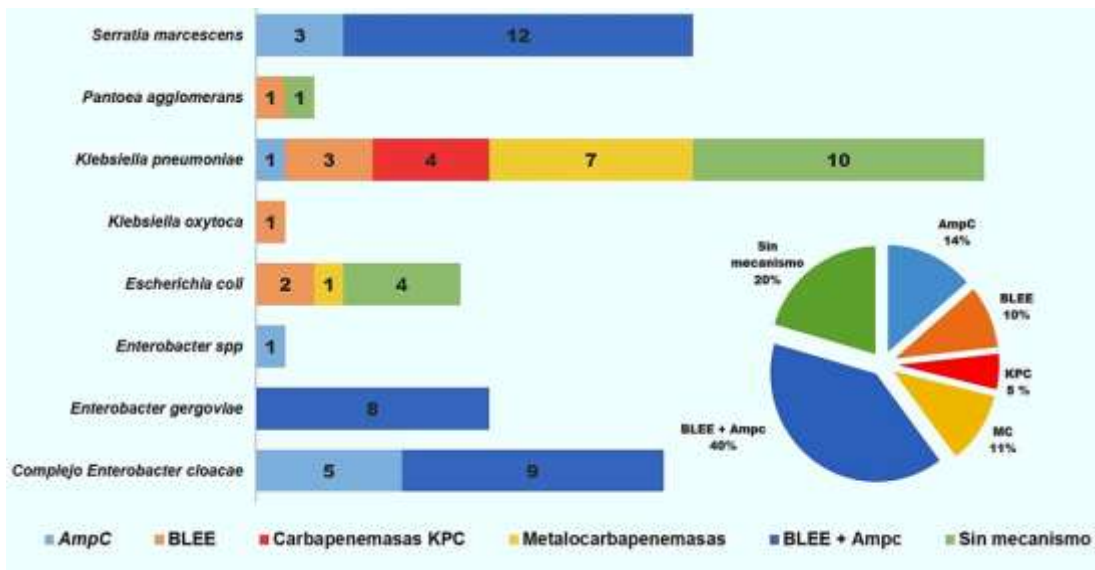


Figura 1. Distribución de mecanismos enzimáticos tipo betalactamasas entre especies del orden *Enterobacterales* aisladas en hemocultivos procesados entre enero de 2018 y junio 2019. MC: metalcarbapenemasas

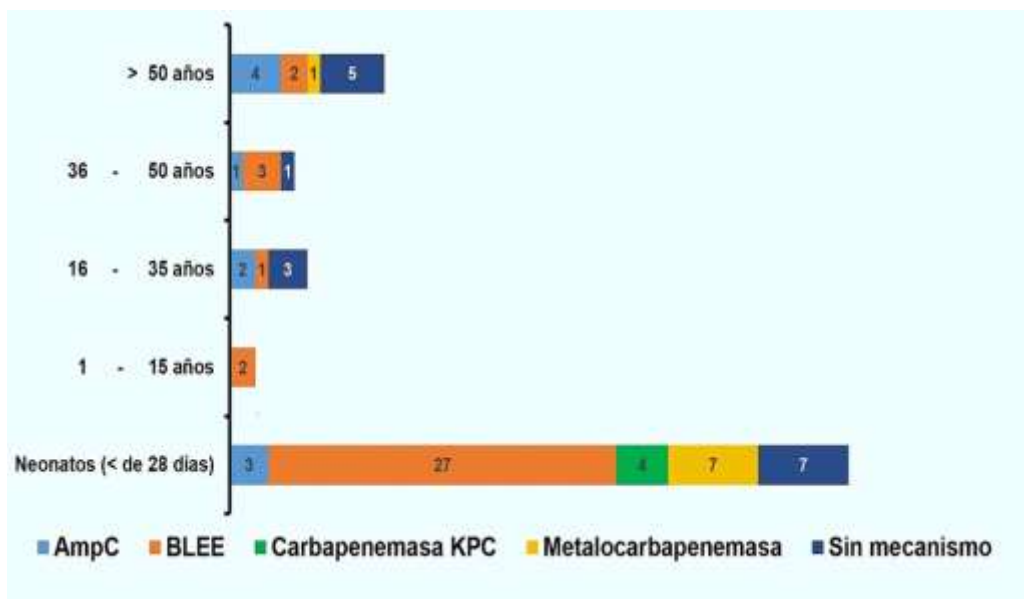


Figura 2. Distribución de mecanismos enzimáticos tipo betalactamasas, según grupo etario, en especies del orden *Enterobacterales* aisladas en hemocultivos.

Entre las 73 especies identificadas, un número importante de aislados resultaron multiresistentes (al menos a tres grupos distintos de antibióticos). Complejo *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *E. coli*, en este orden, resultaron las especies con un número significativo de aislados, con resistencia a betalactámicos (especialmente cefalosporinas de tercera generación), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) y quinolonas (ciprofloxacino). Esto permite inferir que en centros de salud tanto públicos como privados de la ciudad de Maracay están

circulando especies multiresistentes que estarían limitando las opciones terapéuticas significativamente. En el caso del complejo *E. cloacae* todos los aislados resultaron sensibles a los carbapenemas lo que permite un tratamiento, aunque algo agresivo, al menos factible frente a éstos. En otros estudios realizados en Venezuela y Colombia la resistencia a carbapenemas se cataloga baja en esta especie (13,14,15). En cuanto *K. pneumoniae* y *E. coli* muchos de los aislamientos resultaron resistentes a carbapenemas, además de su condición de

multirresistencia a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y quinolonas lo cual coincide con lo reportado en la literatura sobre un incremento considerable, a nivel mundial, de este tipo de aislados catalogados como "superbacterias" (1.2.4.10.13.19).

La elevada resistencia de los aislados de *Enterobacterales* a los betalactámicos en general y en particular a las cefalosporinas de tercera generación, encontrada en la presente investigación, se explica por la presencia de mecanismos ampliados del tipo betalactamasas, en un número importante de las especies identificadas (Figura 1). El fenotipo BLEE, por ejemplo, se determinó en el 50 % de los aislados y se halló en cada una de las especies; este fenotipo implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo los monobactámicos (aztreonam) con excepción de los inhibidores betalactámicos (clavulánico, sulbactam) y carbapenemas. *Serratia marcescens*, el complejo *E. cloacae*, *Enterobacter gergoviae* y *K. pneumoniae* fueron los *Enterobacterales* que expresaron en mayor proporción dicho fenotipo. En las últimas décadas la aparición de especies BLEE se ha incrementado paulatinamente tomando características pandémicas, lo cual ha generado alarma entre la comunidad científica. La prevalencia de este fenotipo en el presente estudio concuerda con los reportes citados donde la prevalencia se extiende desde un 5 % hasta un 50 % en distintos países (4.10.12.19.23). Estos hallazgos deberían ser concienzudamente analizados para tomar los correctivos necesarios pues, casi el 50 % de las especies con fenotipo BLEE habla de la presencia de altas tasas de contaminación intrahospitalaria tanto en los centros públicos como privados.

En este estudio, la presencia de carbapenemasas tales como serinocarbapenemasas (KPC) y metalocarbapenemasas estuvo circunscrito, fundamentalmente, a la especie *K. pneumoniae* con la excepción de un aislado de *E. coli* en el que se detectó el fenotipo metalocarbapenemasa. La presencia de cualquiera de estos dos mecanismos, le confieren, al microorganismo portador, la capacidad de hidrolizar todos los antibióticos betalactámicos, con excepción del aztreonam en el caso de metalocarbapenemasas, siempre y cuando, no cursen simultáneamente con fenotipo BLEE, lo que le confiere mucha peligrosidad sobre todo en la infección diseminada (20). La prevalencia del fenotipo KPC determinado en este trabajo fue del 5 % entre todos los aislados de la familia y de 16 % entre la especie *K. pneumoniae*. El fenotipo KPC es quizás el de mayor dispersión a nivel mundial y la proporción entre aislados de *K. pneumoniae* puede oscilar entre 5 % a niveles tan altos como el 80 %; si se compara los resultados de este estudio, con estas cifras, resulta relativamente elevado el número de aislados obtenidos con carbapenemasas KPC (4.25.26). Otro resultado importante, en el presente estudio, fue la detección de un 11 % de aislados, del orden *Enterobacterales*, portadores del fenotipo metalocarbapenemasas, la mayoría de ellos pertenecientes a la especie *K. pneumoniae* y particularmente aislados en pacientes neonatales, lo cual

es significativo (Figura 2). La presencia de metalocarbapenemasas se ha incrementado sustancialmente a nivel mundial y particularmente a nivel latinoamericano siendo el fenotipo NDM-1 en de mayor dispersión (27.28). La prevalencia en distintos lugares del orbe se puede ubicar entre 2 % hasta el 18 % o quizás más; por ejemplo, en un estudio realizado por Lixandru *et al* (29), en Rumanía, un 15 % de los aislados de *K. pneumoniae* fueron portadores del gen *bla_{NDM-1}* y estos autores reportan que sus hallazgos fueron similares a los hallados en países cercanos como Serbia, Montenegro y Bosnia y Herzegovina. En Túnez, Messaoudi *et al.* (27), encontraron un 14 % de prevalencia de carbapenemasas entre aislados de *K. pneumoniae*, de las cuales un 7 % fueron metalocarbapenemasas. Entre los estudios Latinoamericanos se pueden mencionar los de Angles-Yanqui *et al* (30), quienes hicieron una revisión sistemática sobre la prevalencia de carbapenemasas en distintas regiones del Perú, encontrando un porcentaje promedio del 19 % de metalocarbapenemasas (NDM-1) entre especies de *Enterobacterales* y en Barranquilla, Colombia, un 46 % de los aislados entre *Enterobacterales* presentaron el genotipo carbapenemasas de los cuales el 8 % correspondían a metalocarbapenemasas (31). En Venezuela algunos estudios reportan porcentajes de metalocarbapenemasas entre *K. pneumoniae* que oscilan entre 7 % y 14 % (32.33). Además de lo descrito anteriormente, habría que agregar, que algunos de los aislados de la especie resultaron resistentes a aminoglucósidos y ciprofloxacina, lo que dificulta el tratamiento. En Venezuela, varios estudios han determinado la presencia de carbapenemasas entre aislados de esta especie lo que resulta preocupante dada las condiciones actuales de la infraestructura hospitalaria lo que dificulta la respuesta eficiente (14.15).

El fenotipo AmpC, en su estado basal, se detectó, fundamentalmente, en especies del género *Serratia* y *Enterobacter*, los cuales, presentan resistencia natural (portadores cromosómicos) a ampicilina, cefalosporinas de primera generación y amoxicilina/ac.clavulánico. Sin embargo, un aislado de *K. pneumoniae* resultó positivo para AmpC lo que indicaría adquisición por transferencia plasmídica a nivel ambiental, siendo necesaria su confirmación por métodos genotípicos. Este hallazgo corrobora la expresado con anterioridad con respecto a la peligrosidad de esta especie en la producción de infección intrahospitalaria, tanto en centros públicos como privados de la ciudad de Maracay, sin prácticamente opciones de tratamiento (10.12.13).

La mayoría de las muestras pertenecían a pacientes neonatales y mayores de 50 años aislándose en estos grupos un número significativo de las especies. Así mismo, fue en estos grupos donde se concentró el mayor número de aislados con algún mecanismo enzimático tipo betalactamasas. Estos resultados concuerdan con lo expresado en la literatura sobre la vulnerabilidad de neonatos, lactantes y adultos mayores, con alguna condición patológica de base, frente a microorganismos multirresistentes tal y como fueron identificados en este estudio (1.4). La prevalencia de infección diseminada en

neonatos es alta en la mayoría de los estudios realizados a nivel mundial. Se establecen porcentajes que varían entre el 20 % y 80 % de infecciones donde se involucra algún bacilo gramnegativo multiresistente y en la mayoría de los casos están asociados a brotes intrahospitalarios (11,12). En el caso de este estudio las características de algunos aislados como, por ejemplo, *S. marcescens* y *K. pneumoniae* permiten inferir que se trata de agentes asociados a brotes, dada su procedencia (centro de salud público) y en algunos de ellos patrones fenotípicos de resistencia idénticos lo que sugiere relación clonal.

En conclusión, un número importante de los aislamientos en hemocultivos, procedentes de centros públicos y privados de la ciudad de Maracay y poblaciones aledañas, se corresponden a especies del orden Enterobacterales. Especies tales como, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y complejo *Enterobacter cloacae* fueron las de mayor prevalencia. Entre estos aislados se determinó alta resistencia a betalactámicos y algunos fueron multiresistentes a más de tres grupos de antibióticos tales como betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Entre ellos destacaron *Klebsiella pneumoniae*, complejo *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*; aislados frente a los cuales pudiera haber muchas dificultades para su tratamiento.

Un porcentaje significativo de las especies de Enterobacterales, que circulan en los centros hospitalarios de la ciudad de Maracay y poblaciones aledañas, portan mecanismos enzimáticos del tipo BLEE, KPC, metalocarbenemasas y AmpC, que los hacen resistentes a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, por lo que las opciones terapéuticas, frente a ellas, son reducidas. Esto permite definir a estos aislados como "superbacterias". Neonatos y adultos mayores resultaron los grupos etarios más vulnerables frente a la infección diseminada producida por especies del orden Enterobacterales.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de relaciones y actividades

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de fondos públicos o privados, la misma fue autofinanciada por los autores.

Referencias Bibliográficas

1. Teklu DS, Negeri AA, Legese MH, Bedada TL, Woldemariam HK, Tullu KD. Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among *Enterobacteriaceae* isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2019;8(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0488-4> DOI: [10.1186/s13756-019-0488-4](https://doi.org/10.1186/s13756-019-0488-4) PMID [30815254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815254/) PMCID [PMC6377715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6377715/)
2. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence* [Internet]. 2016;7(3):252-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1159366> DOI: [10.1080/21505594.2016.1159366](https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1159366) PMID [26984779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984779/) PMCID [PMC4871634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4871634/)
3. Li X, Ye H. Clinical and Mortality Risk Factors in Bloodstream Infections with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2017;2017:6212910. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/6212910> DOI: [10.1155/2017/6212910](https://doi.org/10.1155/2017/6212910) PMID [29379527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379527/) PMCID [PMC5742906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5742906/)
4. Zerr DM, Weissman SJ, Zhou C, Kronman MP, Adler AL, Berry JE, et al. The Molecular and Clinical Epidemiology of Extended-Spectrum Cephalosporin- and Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* at 4 US Pediatric Hospitals. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017;6(4):366-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piw076> DOI: [10.1093/jpids/piw076](https://doi.org/10.1093/jpids/piw076) PMID [28339623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339623/) PMCID [PMC5907845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5907845/)
5. Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, Marín M, Nicola F, Radice M, et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en *Enterobacteriaceae*. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2005;37(1):57-66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213016778008> PMID [15991480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15991480/)
6. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica* [Internet]. 2019;39(S1):199-220. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4351> DOI: [10.7705/biomedica.v39i3.4351](https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351) PMID [31529860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529860/)
7. Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics* [Internet]. 2020;9(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/4/186> DOI: [10.3390/antibiotics9040186](https://doi.org/10.3390/antibiotics9040186) PMID [32316342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316342/) PMCID [PMC7235769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7235769/)
8. Wong PHP, von Krosigk M, Roscoe DL, Lau TTY, Yousefi M, Bowie WR. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002–2011. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(1):393. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-393> DOI: [10.1186/1471-2334-14-393](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-393) PMID [25308184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308184/) PMCID: [PMC4287581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4287581/)

9. Borges Leal ALA, Antunes Araujo GK, Ribeiro Neto SM. Bacterial resistance genetic markers (fluoroquinolone, aminoglycoside, macrolide). *J Clin Microbiol Biochem Technol* [Internet]. 2020;6(1):004-7. Disponible en: <https://www.peertechzpublications.com/articles/JCMBT-6-136.php> DOI: [10.17352/jcmbt.000036](https://doi.org/10.17352/jcmbt.000036)
10. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, Kalani M, Pouladfar G, Alami MH, et al. Nosocomial Infections: Multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. *Iran J Microbiol*. 2015;7(3):127-35. PMID [26668699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668699/) PMCID [PMC4676981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4676981/)
11. Dat VQ, Vu HN, Nguyen The H, Nguyen HT, Hoang LB, Vu Tien Viet D, et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2582-7> DOI: [10.1186/s12879-017-2582-7](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2582-7) PMID [28701159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701159/) PMCID [PMC5508750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5508750/)
12. Onken A, Said AK, Jørstad M, Jenum PA, Blomberg B. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Microbes Causing Bloodstream Infections in Unguja, Zanzibar. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):e0145632. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145632> DOI: [10.1371/journal.pone.0145632](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145632) PMID [26700032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700032/) PMCID [PMC4689456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4689456/)
13. Ouchar Mahamat O, Lounnas M, Hide M, Dumont Y, Tidjani A, Kamougam K, et al. High prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Chadian hospitals. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019;19(1):205. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3838-1> DOI: [10.1186/s12879-019-3838-1](https://doi.org/10.1186/s12879-019-3838-1) PMID [30819135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819135/) PMCID [PMC6396450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6396450/)
14. Logan LK, Hujer AM, Marshall SH, Domitrovic TN, Rudin SD, Zheng X, et al. Analysis of β -Lactamase Resistance Determinants in *Enterobacteriaceae* from Chicago Children: a Multicenter Survey. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;60(6):3462-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00098-16> DOI: [10.1128/AAC.00098-16](https://doi.org/10.1128/AAC.00098-16) PMID [27021322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021322/) PMCID [PMC4879402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4879402/)
15. Mataseje LF, Abdesselam K, Vachon J, Mitchel R, Bryce E, Roscoe D, et al. Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program on Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*, 2010 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;60(11):6787-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01359-16> DOI: [10.1128/AAC.01359-16](https://doi.org/10.1128/AAC.01359-16) PMID [27600052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600052/) PMCID [PMC5075087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5075087/)
16. Serrano Uribe R, Flores Carrero A, Labrador I, Araque M. Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multiresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos. *Av en Biomed* [Internet]. 2016;5(4):26-37. Disponible en: <http://revistas.saber.ula.ve/index.php/biomedicina/article/view/7547>
17. Lona-Reyes JC, Pérez-Ramírez RO, Rodríguez-Patiño V, Cordero-Zamora A, Gómez-Ruiz LM, Llamas-Ramos L. Prevalencia de B-lactamasas de espectro extendido en enterobacterias causantes de sepsis neonatal y factores asociados. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2019;36(4):433-41. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000400433&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/s0716-10182019000400433](https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000400433) PMID [31859766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859766/)
18. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodulfo H, et al. Multiresistencia a medicamentos y factores de riesgo asociados con infecciones urinarias por *Escherichia coli* adquiridas en la comunidad, Venezuela. *Biomédica* [Internet]. 2019;39(S-1):96-107. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4030> DOI: [10.7705/biomedica.v39i2.4030](https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4030) PMID [31529852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529852/)
19. Paz A, Fuenmayor A, Sandra L, Piña E, López M, Navarro P. Incidencia de microorganismos en hemocultivos procesados en un hospital del estado Zulia y su resistencia a los agentes antimicrobianos. *Kasmera* [Internet]. 2015;43(1):16-33. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/20075>
20. Escalona Y, Zagic G, Silva J. Hemocultivos en pacientes hospitalizados en la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". *Salus* [Internet]. 2017;21(3):24-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375955679006>
21. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;59(10):5873-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15> DOI: [10.1128/AAC.01019-15](https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15) PMID [26169401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169401/) PMCID [PMC4576115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4576115/)
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial susceptibility Testing M100-S30. 30th ed. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
23. Simsek M. Determination of the antibiotic resistance rates of *Serratia marcescens* isolates obtained from various clinical specimens. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2019;22(1):125-30. Disponible en: <https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077> DOI: [10.4103/njcp.njcp_362_18](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_362_18) PMID [30666031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666031/)
24. van Duijn D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* [Internet]. 2017;8(4):460-9. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343> DOI: [10.1080/21505594.2016.1222343](https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343) PMID [27593176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593176/) PMCID [PMC5477705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5477705/)
25. Karen B. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;62(10):e01076-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18> DOI: [10.1128/AAC.01076-18](https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18) PMID [30061284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30061284/) PMCID [PMC6153792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6153792/)
26. Aires-de-Sousa M, Ortiz de la Rosa JM, Gonçalves ML, Pereira AL, Nordmann P, Poirel L. Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Hospital, Portugal. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019;25(9):1632-8. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/9/19-0656_article DOI: [10.3201/eid2509.190656](https://doi.org/10.3201/eid2509.190656) PMID [31441424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441424/) PMCID [PMC6711212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6711212/)
27. Messaoudi A, Mansour W, Jaidane N, Chaouch C, Boujaâfar N, Bouallègue O. Epidemiology of resistance and phenotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* isolates at Sahloul University Hospital-Sousse, Tunisia. *Afr Health Sci* [Internet]. 2019;19(2):2008-20. Disponible en: <https://www.cjol.info/index.php/ahs/article/view/189065> DOI: [10.4314/ahs.v19i2.24](https://doi.org/10.4314/ahs.v19i2.24) PMID [31656484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656484/) PMCID [PMC6794520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6794520/)
28. Papa-Ezdra R, Caiata L, Palacio R, Outeda M, Cabezas L, Bálsamo A, et al. Prevalence and molecular characterisation of carbapenemase-producing *Enterobacterales* in an outbreak-free setting in a single hospital in Uruguay. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2021;24:58-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520302939> DOI: [10.1016/j.jgar.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.006) PMID [33246211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246211/)
29. Lixandru BE, Cotar AI, Straut M, Usein CR, Cristea D, Ciontea S, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Romania: A Six-Month Survey. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(11):e0143214. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143214> DOI: [10.1371/journal.pone.0143214](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143214) PMID [26599338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599338/) PMCID [PMC4658179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4658179/)
30. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020;44(1):e61. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52327> DOI: [10.26633/RPSP.2020.61](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61) PMID [32973907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973907/) PMCID [PMC7498286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7498286/)
31. Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin-Leyes F, Arzuza-Ortega L, Maestre-Serrano R. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). *Rev Chil infectología* [Internet]. 2021;38(2):189-96. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000200189&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/S0716-10182021000200189](https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200189) PMID [34184709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184709/)
32. Martínez D, Caña L, Rodulfo H, García J, González D, Rodríguez L, et al. Características de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* que producen dos carbapenemasas en un brote en Venezuela: un estudio retrospectivo. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020;44(1):e50. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52322> DOI: [10.26633/RPSP.2020.50](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.50) PMID [32973902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973902/) PMCID [PMC7498284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7498284/)
33. Requena S. D, Vásquez C. Y, Gil T. A, Cedeño P. J, Chabin J. M, Delgado R. E, et al. Detección fenotípica y genotípica de la producción de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC en enterobacterias aisladas en un laboratorio clínico en Maracay, Venezuela. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2021;38(2):197-203. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000200197&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/S0716-10182021000200197](https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200197) PMID [34184710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184710/)

Autores:

Rojas Gretty. <https://orcid.org/0000-0002-1157-7847>. Alcaldía de Chacao. Instituto Municipal de Cooperación y Atención a la Salud (Salud-Chacao). Chacao-Miranda. Venezuela. E-mail: gregarojas@gmail.com

Vásquez Ysvette. <https://orcid.org/0000-0002-4891-2928>. Clínica Lugo. Laboratorio Clínico "Delgado-Launois". Sección de Bacteriología. Maracay-Aragua. Venezuela. E-mail: ysvevasquez@hotmail.com

Rodríguez Melanie. <https://orcid.org/0000-0003-0004-249X>. Hospital Central de Maracay (Corposalud Maracay). Residencia Asistencial Programa de Cirugía General. Maracay-Aragua. Venezuela. E-mail: melanierodriguez@gmail.com

García Pedro. <https://orcid.org/0000-0001-5345-4469>. Universidad Central de Venezuela. Residencia de Postgrado Obstetricia y Ginecología. Distrito Capital. Venezuela. E-mail: Pedro_ordep_g@hotmail.com

Correspondencia: Rojas-Faraco Tomás. <https://orcid.org/0000-0002-8128-2702>. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Ciencias Biomédicas. Departamento de Microbiología. Valencia-Carabobo. Venezuela. Dirección Postal: Urb. Girardot, sector 2, vereda 7, casa 16, Maracay estado Aragua, Venezuela, Código Postal: 2103, Teléfono: +58 4127564689. E-mail: trojasfaraco@gmail.com

Contribución de los Autores:

RG: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, administración de proyectos. **VY:** conceptualización, metodología, validación, investigación, recursos, curación de datos, supervisión, planificación y ejecución. **RM y GP:** conceptualización, metodología, validación, investigación, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición. **RFT:** conceptualización, metodología, análisis formal, redacción-preparación del borrador original, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos.