



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**IDENTIFICACIÓN DE ENTEROBACTERIAS  
PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN  
SUPERFICIES DE SERVICIOS HIGIÉNICOS  
HOSPITALARIOS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORA: CLAUDIA CECILIA SARANGO GUALAN**

**DIRECTORA: BQF. ANDREA MACÍAS MATAMOROS, MSc.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

IDENTIFICACIÓN DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE  
CARBAPENEMASAS EN SUPERFICIES DE SERVICIOS HIGIÉNICOS  
HOSPITALARIOS

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORA: CLAUDIA CECILIA SARANGO GUALAN**

**DIRECTORA: BQF. ANDREA MACIAS MATAMORROS, MSc.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## **Identificación de Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas en Superficies de Servicios Higiénicos Hospitalarios.**

Identification of carbapenemase producing Enterobacteriaceae on surfaces in hospital hygiene services.

Identificação de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemasas em superfícies de serviços de higiene hospitalar.

**Claudia Sarango Gualan**

Claudia.sarango@est.ucacue.edu.ec

ORCID 0009-0008-6997-1928

**Andrea Macias Matamoros**

andrea.macias@ucacue.edu.ec

ORCID 0009-0007-0441-0575

**Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador**

### **RESUMEN**

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) desarrollan infecciones resistentes a los medicamentos en neumonía, infección del tracto urinario e infecciones relacionadas con dispositivos. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* son amenazas de resistencia emergentes importantes a nivel mundial, representan alta mortalidad y limitan opciones de tratamiento.

**OBJETIVO:** Detectar la presencia de EPC de clase A, mediante la aplicación del test fenotípico de sinergia con ácido borónico en cepas de enterobacterias aisladas de superficies inertes de servicios higiénicos del Hospital Universitario Católico de Cuenca. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio cuali-cuantitativo de tipo experimento puro de corte transversal y alcance exploratorio. Las enterobacterias se identificaron mediante test bioquímicos del sistema estandarizado API 20 E. Para la detección

fenotípica de carbapenemasas de clase A se utilizó el método de sinergia de discos con ácido borónico y discos imipenem, meropenem y ertapenem.

**RESULTADOS:** Se identificaron 25 géneros de enterobacterias; el 24% fueron *Pseudomonas aeruginosa*. El 20 % de enterobacterias fueron productoras de carbapenemasas clase A, mientras que el 32% fue resistente para los tres carbapenémicos en estudio, el 68% mostró sensibilidad para imipenem, el 56% para meropenem y 44% para ertapenem. El 48% de enterobacterias fueron resistentes a ertapenem, el 44% a meropenem y 32% a imipenem.

**CONCLUSIONES:** Enterobacterias como *P. aureginosa*, *E. cloacae*, *Cronobacter spp.* y *E. coli* presentan mecanismos de resistencia asociados a carbapenemasas clase A tipo KPC por lo que se recomienda vigilancia continua y estrategias de manejo para abordar la resistencia a carbapenémicos en entornos hospitalarios.

**Palabras clave:** Carbapenemasas clase A; Enterobacterias resistentes; KPC; Carbapenémicos; Ambientes Hospitalarios.

## **ABSTRACT**

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPEs) develop drug-resistant infections in pneumonia, urinary tract infections, and device-related infections. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter cloacae* are significant emerging resistance threats globally, accounting for high mortality rates and limiting treatment options. **OBJECTIVE:** To detect the presence of class A CPE by applying the phenotypic synergy test with boronic acid in enterobacterial strains isolated from inert surfaces of sanitary facilities at the Catholic University Hospital of Cuenca.

**METHODOLOGY:** It is a qualitative-quantitative study of strictly cross-sectional experiment type and exploratory scope. Enterobacteriaceae were identified using biochemical tests from the standardized API 20 E system. For the phenotypic detection of class A carbapenemasases, the disk synergy method with boronic acid and disks containing imipenem, meropenem, and ertapenem were used. **RESULTS:** A group of 25 genera of Enterobacteriaceae were identified. Twenty-four percent were *Pseudomonas aeruginosa*; 20% of the Enterobacteriaceae were class A carbapenemasases producers, while 32% were resistant to the three carbapenems under study; 68% showed sensitivity to imipenem; 56% to meropenem and 44% to ertapenem; 48% of enterobacteria were resistant to ertapenem; 44% to meropenem, and 32% to imipenem. **CONCLUSION:** Enterobacteriaceae such as *P. aureginosa*, *E.*

cloacae, Cronobacter spp., and E. coli present resistance mechanisms associated with class A Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC); thus, continuous surveillance and management strategies are recommended to address carbapenems resistance in hospital environments.

**Key words:** Class A carbapenemases; Resistant *Enterobacteriaceae*; KPC; Carbapenems; Hospital Environments.

## RESUMO

As enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC) desenvolvem infecções resistentes a medicamentos em pneumonia, infecção do trato urinário e infecções relacionadas a dispositivos; *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter Cloacae* são ameaças emergentes significativas de resistência em nível mundial, representando alta mortalidade e limitando opções de tratamento. OBJETIVO. Detectar a presença de EPC da classe A, utilizando o teste fenotípico de sinergia com ácido borônico em cepas de enterobactérias isoladas de superfícies inertes em banheiros do Hospital Universitario Católico de Cuenca. MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo quali-quantitativo do tipo experimento puro de corte transversal e alcance exploratório. As enterobactérias foram identificadas por meio de testes bioquímicos do sistema padronizado API 20 E. Para a detecção fenotípica de carbapenemases da classe A, foi utilizado o método de sinergia de discos com ácido borônico e discos de imipenem, meropenem e ertapenem. RESULTADOS: Foram identificados 25 gêneros de enterobactérias; 24% eram *Pseudomonas aeruginosa*. Vinte por cento das enterobactérias eram produtoras de carbapenemases da classe A, enquanto 32% eram resistentes aos três carbapenêmicos estudados; 68% apresentaram sensibilidade ao imipenem, 56% ao meropenem e 44% ao ertapenem. Quarenta e oito por cento das enterobactérias foram resistentes ao ertapenem, 44% ao meropenem e 32% ao imipenem. CONCLUSÕES: Enterobactérias como *P. aureginosa*, *E. cloacae*, *Cronobacter spp.* e *E. coli* apresentam mecanismos de resistência associados a carbapenemases da classe A, do tipo KPC, sendo recomendada vigilância contínua e estratégias de manejo para enfrentar a resistência aos carbapenêmicos em ambientes hospitalares.

**Palavras-Chave:** Carbapenemases da Classe A; Enterobactérias Resistentes; KPC (Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae*); Carbapenêmicos; Ambientes Hospitalares.

## INTRODUCCIÓN

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son microorganismos gramnegativos con mecanismos de resistencia frente a los antibióticos carbapenémicos (1). De acuerdo al informe sobre resistencia a los antimicrobianos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las EPC se clasifican como un grupo crítico y desarrollan infecciones resistentes a los medicamentos incluyendo neumonía, infección del tracto urinario (ITU), infecciones relacionadas con dispositivos médicos, ambientes hospitalarios y colonización asintomática (2). Según la descripción de los patógenos resistentes a los antimicrobianos de los Centros para el Control de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) las EPC como las especies de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) son las amenazas de resistencia emergentes más importantes a nivel mundial (2)(3). Por lo tanto, las EPC representan un problema emergente de salud pública, descartan uno de los grupos de antibióticos más nuevos y con mayor espectro (7), elevan los costos hospitalarios, tasas de morbilidad y mortalidad (80%) y limitan opciones de tratamiento, así como la calidad de vida de los pacientes (8).

La resistencia de las EPC se manifiesta a través de la producción de enzimas carbapenemasas, las cuales son codificadas por diversos genotipos y transferidas entre enterobacterias, se incluyen la carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) de clase A, las metalo-B-lactamasas (NDM) de clase B y las carbapenemasas oxacilinasas tipo 48 (OXA-48) de clase D; además, la resistencia también se desarrolla por alteraciones en la membrana celular, a través de bombas de eflujo, cambios de permeabilidad causados por pérdida de porina en la membrana externa o mutaciones diana (3)(4). Dentro de las carbapenemasas de la clase A, la cepa más destacada en términos de relevancia clínica y exitosa en términos de diseminación es la KPC. Desde su primera detección en el año 2001 se ha distribuido ampliamente por Estados Unidos, América del Sur, Europa y China, considerándose endémica en Estados Unidos, Israel, Puerto Rico, Colombia, Grecia y China (5)(6)(7). En América latina, Colombia fue el primer país en reportar un aislamiento de KPC en 2005; seguido de Brasil en el mismo año, Argentina en 2008, Ecuador 2010, Venezuela y Uruguay en el 2011, Chile en 2012 y Perú en 2013 (8). Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, en la actualidad se han registrado brotes de infecciones causadas frecuentemente por bacterias con mecanismos de resistencia de tipo KPC y NDM

aisladas principalmente de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis* (9).

La detección rápida y precisa de EPC en el laboratorio es esencial para la determinación de esquemas terapéuticos apropiados y la implementación de medidas de control de infecciones. Aunque la identificación molecular de los genes de EPC es el estándar de oro, la detección fenotípica está indicada cuando los métodos moleculares no están disponibles. Varios estudios han demostrado que la detección sensible y específica de carbapenemasas de clase A y B se pueden realizar mediante pruebas de difusión en disco de inhibición de carbapenemasas (pruebas de sinergia) con derivados del ácido borónico, esta prueba está aprobada y recomendada por el Instituto para la Estandarización de los Laboratorios Clínicos (CLSI) y el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (UCAST) (10)(11).

Por la importancia clínica que tienen las EPC este estudio tiene como objetivo detectar de manera fenotípica la presencia de EPC, mediante la aplicación del test de sinergia con ácido borónico en cepas de enterobacterias aisladas de superficies inertes de servicios higiénicos del Hospital Universitario Católico de Cuenca, Azuay-Ecuador; mismo que contribuirá a entender y determinar la situación epidemiológica en relación a las EPC, para que se puedan crear estrategias y programas de control y vigilancia para afrontar este problema emergente.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio tuvo un enfoque cuali-cuantitativo de tipo experimental, corte transversal y alcance exploratorio, desarrollado en el Hospital Universitario Católico de Cuenca, ubicado en la ciudad de Cuenca de la provincia del Azuay-Ecuador en el mes de diciembre del año 2023. El universo estuvo conformado por 40 muestras de superficies inertes de un total 20 servicios higiénicos de las áreas de hospitalización, consulta externa, fisioterapia, laboratorio y cafetería de los que se tomó muestras de inodoros y manijas. No se calcula el tamaño de la muestra porque se incluyó en el análisis todo el universo de estudio que presente cultivos positivos para enterobacterias. Dentro de los criterios de exclusión no se consideraron muestras con crecimiento bacteriano negativo, crecimiento de bacterias gran positivas y cultivos contaminados con hongos u otros microorganismos diferentes a enterobacterias (12).

### **Tratamiento de la muestra:**

Las muestras fueron recolectadas y transportadas en medios Stuart, luego fueron cultivadas en agar Mac Conkey e incubadas por 24 horas a 37 °C, por lo tanto, se proporcionó un medio selectivo y diferencial para el crecimiento de bacterias Gram negativas (Gram -). En este punto, se excluyeron 20 muestras que no crecieron tras las 48 horas de incubación, sin embargo, de las 20 muestras que dieron un crecimiento positivo se reaislaron cinco porque presentaron crecimiento mixto y acelerado, obteniendo finalmente un total de 25 cepas en estudio.

### **Identificación de Enterobacterias**

La identificación de las 25 cepas en estudio se realizó en dos pasos importantes; principalmente la Tinción de Gram que permite diferenciar entre bacterias Gram positivas y Gram negativas y además evidenciar la morfología celular, realizando de esta manera la primera aproximación a la diferenciación bacteriana. Como segundo punto fundamental para la identificación de Enterobacterias se aplicó la galería del sistema estandarizado API 20 E, mismo que incluye 20 test bioquímicos en microtubos con substratos deshidratados, en donde se inoculó la suspensión bacteriana de cada cepa en estudio, las galerías inoculadas fueron incubadas a 36°C ± 2°C durante 24 horas. Las reacciones producidas durante el periodo de incubación se traducen en cambios de color espontáneos o revelados mediante la adición de reactivos. La lectura de las reacciones se realizó mediante una tabla de lectura y la identificación final de género y especie se obtuvo mediante el software APIWEB (13). Se puede observar la identificación de entobacterias en la tabla 1.

### **Detección fenotípica de carbapenemasas clase A**

El ácido borónico es un inhibidor selectivo de las carbapenemasas de clase A – serin carbapenemasas en donde principalmente se incluye la KPC, *Serratia marcescens* enzyme (SME), not metallo enzyme carbapenemase (NMC), imipenemhydrolyzing B-lactamase (IMI) y Guiana extended spectrum (SME) (14), por lo que se utilizó el método de difusión de doble disco, donde se determina la sinergia de discos de tres carbapenems: Imipenem IMP (10 µg), Meropenem MEM (10 µg) y Ertapenem ERT (10 µg) con el ácido 3-aminofenilborónico APB (300 µg). Se realizó una suspensión de 0.5 Mc Farland de los aislados bacterianos y se inoculó en placas de agar Muller Hinton. El disco APB se colocó en el centro de la placa y a los extremos de este, a una distancia de 15 mm se colocaron los discos de IMP, MEM Y ERT, los diámetros de las zonas se midieron después de la incubación a 35 °C en aerobiosis durante 24 horas. Se consideró positiva una prueba para la producción de carbapenemasas de clase A especialmente de tipo KPC cuando era visible un aumento del halo de

inhibición del carbapenem hacia el lado del disco con el inhibidor APB (7)(14). Un resultado negativo no presenta sinergia o deformación de los halos (15), la interpretación de las pruebas de sinergia de PBA se puede observar en la tabla 2.

## RESULTADOS

Luego de la aplicación del sistema estandarizado API 20E para la identificación de las 25 cepas en estudio se identificaron diversos géneros y especies de enterobacterias en donde *Pseudomonas aeruginosa* (24%) mostró una mayor prevalencia en las superficies de los servicios higiénicos hospitalarios (Tabla 1).

**Tabla N°1:** Prevalencia de enterobacterias aisladas de superficies inertes de servicios higiénicos del Hospital Universitario Católico de Cuenca (n=25).

Especies	%ID	Aislamientos	
		n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67.2	6	24
<i>Moraxella spp</i>	50.0	3	12
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	91.7	3	12
<i>Enterobacter cloacae</i>	97.7	3	12
<i>Escherichia coli 1</i>	99.7	2	8
<i>Cronobacter spp</i>	96.7	2	8
<i>Proteus mirabilis</i>	99.9	1	4
<i>Aeromonas salmonicida ssp</i>	73.9	1	4
<i>Salmonela spp</i>	98.9	1	4
<i>Pasteurella pneumotropica/Mannheimia haemolytica</i>	95.5	1	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90.7	1	4
<i>Pantoea spp</i>	95.8	1	4
Total		25	100%

De las áreas hospitalarias incluidas en este estudio los servicios higiénicos que evidenciaron un mayor número de muestras positivas para enterobacterias fueron hospitalización (48%), y fisioterapia (24%) seguidas de consulta externa (16%), laboratorio (8%) y cafetería (4%).

Los resultados de las pruebas para la detección fenotípica de carbapenemasas mediante el Test de ácido borónico se muestran en la Tabla 2, considerando las 25 cepas en estudio se determinaron como positivas las que evidenciaron la sinergia o ensanchamiento del halo de inhibición entre los discos de los carbapenémicos y el

disco de APB. Los microorganismos se exponen en el orden en el que se realizó la detección.

**Tabla N°2:** Detección fenotípica de carbapenemasas mediante el Test del ácido borónico

Microorganismo	Antimicrobiano		
	MEM	ERT	IMP
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	-
<i>Moraxella spp</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-
<i>Cronobacter spp</i>	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	+	+	+
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-
<i>Moraxella spp</i>	-	-	-
<i>Aeromonas salmonicida spp</i>	-	-	-
<i>Salmonella spp</i>	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	+	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	-	-	-
<i>Moraxella spp</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-
<i>Cronobacter spp</i>	+	+	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Pantoea spp</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-

(Positivas (+) y negativo (-))

Se detectó que cinco enterobacterias fueron positivas para carbapenemasas de clase A, lo que representa un 20% de muestra en estudio. La enterobacteria *P. aureginosa* representó un 24% de prevalencia del cual el 33.33% fue positiva para carbapenemasas de clase A. En la Figura 1 se muestra una de las placas más representativas que evidencia la sinergia en una prueba positiva para carbapenemasas clase A.

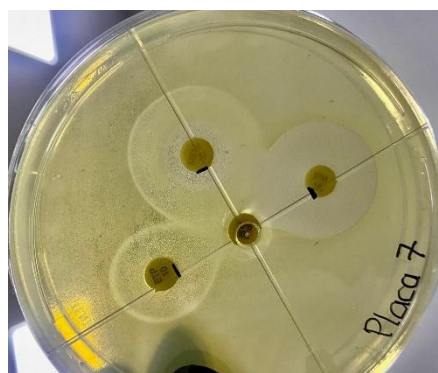


Figura 1: Cepa de enterobacteria productora de carbapenemasas tipo A.

Los resultados de la medición de diámetros de los halos de inhibición de las 25 enterobacterias en estudio se muestran en la Tabla 3; estos se exponen en relación a los puntos de corte descritos por el CLSI. Los microorganismos se exponen en el orden en el que se realizó la detección.

**Tabla N°3.** Diámetros de halos de inhibición de los carbapenems frente a las enterobacterias

MICROORGANISMOS	MEM		ERT		IMP	
	S: ≥23 mm	I: 20-22 mm	S: ≥22 mm	I: 19-21 mm	S: ≥23 mm	I: 20-22 mm
	R: ≤19 mm	R: ≤19 mm	R: ≤19 mm	R: ≤19 mm	R: ≤19 mm	R: ≤19 mm
<i>Proteus mirabilis</i>	S	28	I	20	S	35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	27	R	17	S	30
<i>Moraxella spp</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Enterobacter cloacae</i>	S	28	S	31	S	27
<i>Cronobacter spp</i>	S	37	S	41	S	33
<i>Enterobater cloacae</i>	R	13	R	11	S	23
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	S	24	R	16	S	23
<i>Enterobater cloacae</i>	S	30	S	27	S	25
<i>Moraxella spp</i>	S	35	S	30	S	37
<i>Aeromonas salmonicida spp</i>	S	25	S	29	S	24
<i>Salmonella spp</i>	S	31	S	33	S	28
<i>Escherichia coli</i>	S	26	S	26	S	26
<i>Escherichia coli</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Moraxella spp</i>	S	33	S	32	S	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	R	16	R	SH	S	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	SH	R	SH	R	SH

<i>Pasteurella pneumotropica</i>	S	33	S	31	S	23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	SH	R	SH	R	SH
<i>Cronobacter spp</i>	R	18	S	29	S	26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	23	I	20	S	36
<i>Pantoea spp</i>	S	37	S	40	S	31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	SH	R	SH	R	SH

(S: sensible, R: resistente, I: intermedio, SH: sin halo de inhibición)

Se evidenció que el 32 % de enterobacterias presentaron una importante resistencia a los antibióticos carbapenémicos en estudio. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens/putida*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Moraxella spp* no mostraron un halo de inhibición para los tres carbapenémicos.

Un 68% de las enterobacterias mostraron sensibilidad a IMP, seguido del 56% a MEM y 44% a ERT, mientras que un 48% demostraron resistencia a ERT, el 44% a MEM y 32% a IMP (Figura 2).

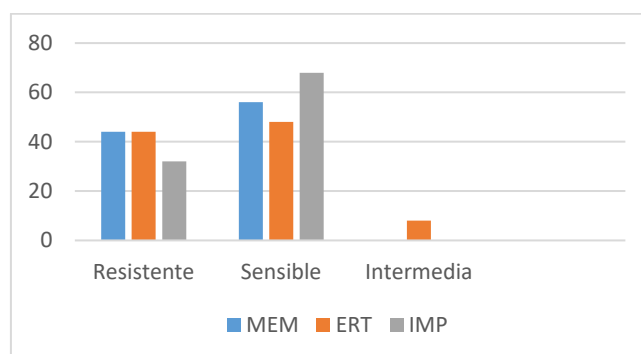


Figura 2: Resistencia y sensibilidad de enterobacterias (n=25) frente a los carbapenémicos.

## DISCUSIÓN

La resistencia a los carbapenémicos por parte de enterobacterias es un fenómeno en constante crecimiento en la mayoría de países; América Latina está vinculada a una tasa de mortalidad del 64% (17). En este estudio se identificaron 25 cepas de enterobacterias de las cuales el 20% fueron productoras de carbapenemasas de clase A. Las cepas fueron correspondientes a *P. aeruginosa* (2), *E. cloacae* (1), *Cronobacter spp.* (1) y *E. coli* (1), estas enterobacterias figuran en la lista prioritaria de bacterias multirresistentes de la OMS publicada en 2021 (18). Las principales enterobacterias encontradas en este estudio corresponden a especies de *P. aeruginosa* (24%), *Moraxella spp* (12%), *P. fluorescens/putida* (12%), *E. cloacae* (12) y *E. coli* (8%), al contrastar esta información con los agentes patógenos con alta prevalencia clínica en

el Ecuador se coincide con *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* (19). Llerena J en 2020, encontró un predominio de *E. coli* (24.7 %), *S. aureus* (12.2%), *K. pneumoniae* (9.2%) y *P. aeruginosa* (8.5%) en 271 historias clínicas de pacientes portadores de sonda vesical en los servicios de medicina interna del Hospital General Teófilo Dávila (20).

Revisiones bibliográficas realizadas en el 2021 indican que, a nivel global *K. pneumoniae* se identifica como la enterobacteria más común, representando más del 55% de los casos, con mecanismo de resistencia asociados a la producción de carbapenemasas, los cuales superan el al 60%(19)(21). Mientras que en el Ecuador los principales patógenos que producen carbapenemasas son *K. pneumoniae* y *E. coli* (19). Guaña J. et al., concuerda con que las especies más aisladas de EPC son *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli* y menos frecuentes *Serratia*, *Citrobacter* entre otras (1). A diferencia de Ross J. et al., que en 2018 de 907 aislamientos bacterianos del Hospital Hesburgh de Santo Domingo de los Colorados y del Hospital Docente Pedro Vicente Maldonado identificó *E. coli* (53.4%), *S. aureus* (18.3%), *K. pneumoniae* (5.2%), y *P. aeruginosa* (5.0%); especies que presentaron resistencia a diversos antibióticos, pero ninguna a los Carbapenémicos (22), mientras que el mismo año en la ciudad de Loja, Barrionuevo G. detectó que de 250 cepas de enterobacterias el 2.8% correspondían a EPC (23).

En 2021, Soria G. reportó una prevalencia de 37.7% de EPC en la ciudad de Guayaquil, cifra que supera las tasas informadas en países desarrollados y latinoamericanos como Argentina y Brasil donde la prevalencia es del 25% (7). Mientras que, Espín L. et al., en 2019 de 72 muestras de hemocultivos del hospital de SOLCA Guayaquil determinó una prevalencia de 6.94% cepas de EPC (24). El mismo año, Morales et al., encontró una resistencia del 32.9% por parte de *K. pneumoniae* en un Hospital de Quito (4). Vásquez D. en 2022 encontró una prevalencia de 2.78% de EPC en el Hospital Oncológico Solca Núcleo de Tungurahua (15). Dávila M. a su vez encontró una prevalencia de 45% de EPC en el Hospital Vicente Corral Moscoso en Cuenca (25). Otro estudio en Portoviejo evidencia un aumento del 35% en la resistencia a los carbapenémicos entre el año 2015 y 2019 (26). Estos estudios prueban la constante evolución de las EPC a través del tiempo, sin embargo, también se ha probado que existe una mayor prevalencia de EPC en hospitales de tercer nivel

que en los de segundo nivel, esto está relacionado con la gravedad y complejidad de los pacientes ingresados (7).

En la actualidad, los carbapenems son la principal línea terapéutica frente a bacilos Gram negativos multirresistentes (15). El principal mecanismo de resistencia frente a estos antibióticos radica en la producción de carbapenemasas de clase A, siendo la KPC la más predominante, abarcando el 91.72% de los casos (7). Desde su primera detección en el Ecuador en el año 2010 (28), se ha reportado su diseminación en los diversos hospitales del país, de América Latina y el Caribe (27). En este marco es importante inferir que el 44% y 32% de las cepas incluidas en este estudio evidenciaron resistencia a meropenem e imipenem, respectivamente, siendo estos porcentajes similares a los reportados por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública – Dr. Leopoldo Izquieta Pérez (INSPI) del 55% para meropenem y 40% para imipenem (28).

De acuerdo al centro de referencia Nacional de Resistencia Antimicrobiana (CRN-RAM) del INSPI se han identificado cepas de *E. coli* y *P. aeruginosa* con mecanismos de resistencia KPC, IMP Y VIM, mismas que están asociadas a elevadas tasas de resistencia a betalactámicos y carbapenémicos (29), en el presente estudio se identificaron 6 cepas de *P. aeruginosa* de las cuales el 66.66% es resistente para meropenem y el 83.33% es resistente para imipenem, sin embargo los datos del INSPI reflejan una resistencia de hasta el 30% a los carbapenémicos como imipenem y meropenem por parte de esta bacteria (28). De las dos cepas de *E. coli* detectadas el 50% es resistente para imipenem y meropenem, los datos del INSPI reflejan en cambio una baja resistencia de por dejado del 1.2 % (28). Se identificó una cepa de *K. pneumoniae* que presentó total resistencia para todos los carbapenems en estudio. Tusa D. et al., en 2021 encontró una resistencia del 44% para imipenem por parte de *P. aeruginosa* y del 40% por parte de *K. pneumoniae* (30). En la literatura se han mencionado varios métodos para la detección de carbapenemasas en enterobacterias, sin embargo, un estudio probó que las pruebas de sinergia con PBA en comparación con la prueba de Hodge modificada, presenta una mayor especificidad 59% y 96% respectivamente, por lo que existe una mayor probabilidad de falsos positivos con la prueba de Hodge, lo hace que la prueba utilizada en este estudio sea un método de confirmación fenotípico, práctico, preciso y económico (10). A pesar de las limitaciones de este estudio, como el reducido número de Enterobacterias analizadas, podría haber sesgos en la comparación de datos.

Además, el método presenta desafíos en la interpretación de resultados y en términos de tiempo, dado que puede ser subjetivo y requiere experiencia técnica. Por último, es crucial tener en cuenta que la combinación de diversas carbapenemasas puede resultar en una falta de sinergia, lo que hace indispensable la caracterización molecular (31).

## **CONCLUSIONES**

Este estudio realizado en el Hospital Universitario Católico de Cuenca, Azuay-Ecuador evidenció de manera fenotípica un 20% de EPC clase A, mediante la aplicación del test de sinergia con ácido borónico en 25 cepas de Enterobacterias aisladas de superficies inertes de servicios higiénicos hospitalarios. Se determinó que las enterobacterias más prevalentes fueron *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *Cronobacter spp.* y *E. coli* con mecanismos de resistencia asociados a carbapenemasas clase A tipo KPC. La literatura revisada revela una creciente preocupación por la resistencia a carbapenémicos en enterobacterias a nivel mundial, destacando la prevalencia de *K. pneumoniae* en varios estudios por lo que esta investigación resalta la necesidad de una vigilancia continua y estrategias de manejo adaptadas para abordar la resistencia a carbapenémicos en entornos hospitalarios, considerando la variabilidad de EPC y la importancia de métodos de detección precisos y eficientes.

## **CONFLICTO DE INTERESES.**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

## **FINANCIAMIENTO**

Se trabajó con recursos propios de los autores.

## **AGRADECIMIENTO**

Los autores agradecen a la Facultad Bioquímica y Farmacia de la Universidad Católica de Cuenca y las Hospital Universitario Católico de Cuenca, por las facilidades brindadas para el desarrollo de este estudio.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Guaña Ochoa JV, Macero Cevallos FE. Infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2020 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/8468>
2. Becerra A. "Prevalencia y factores asociados a la infección por *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente en adultos de la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital José Carrasco Arteaga, Mayo 2015-Mayo 2019" [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2020 [citado el 3 de julio de 2023].

- Disponible en:  
<https://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/ucacue/8477/1/9BT2020-MTI073-BECERRA%20ROJAS%20ANDREA%20FERNANDA.pdf>
3. Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, Ashagire M. Emerging carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: A review. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2021 [citado el 3 de julio de 2023];14:4363–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34707380>
  4. Morales E, Velasco V, Cárdenas A, Oñate X, Núñez B, Guerrero F, et al. Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en un hospital de tercer nivel de complejidad. Quito - Ecuador. *Cambios rev méd* [Internet]. 2019 [citado el 23 de mayo de 2023];18(2):52–7. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1099651DISCUSSION>
  5. Galiana, José. Diseño y validación de un nuevo método molecular para la detección de microorganismos productores de carbapenemasas [Internet]. [Alicante]: Universidad Miguel Hernandez; 2016 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/handle/11000/370>
  6. Muñoz C, Zumarán C, González T, Wozniak A, Castillo C, García P. Test evaluation and strategy proposal to detect and to characterize carbapenemase-producing gram negative bacilli. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2018 [citado el 23 de mayo de 2023];34(4):326–32. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000400326](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000400326)
  7. Soria G. Caracterización clínica, epidemiológica y factores de riesgo para la infección/colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasa [Internet]. [Granada]: Universidad de Granada; 2021 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/71419>
  8. Pesántez G. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las infecciones producidas por Bacterias Productoras de Carbapenemasas. Revisión bibliográfica [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2021 [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/ucacue/11443/2/9BT2021-MTI116-PESANTEZ%20TELLO%20GEOVANNY%20PATRICIO.pdf>
  9. Ministerio de Salud Pública. Plan nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana [Internet]. Gob.ec. 2019 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/Plan-Nacional-para-la-prevenci%C3%B3n-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana\\_2019\\_compressed.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/Plan-Nacional-para-la-prevenci%C3%B3n-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana_2019_compressed.pdf)
  10. Van Dijk K, Voets GM, Scharringa J, Voskuil S, Fluit AC, Rottier WC, et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;20(4):345–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12322>

11. Mansilla EC. Detección de enterobacterias portadoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2015 [citado el 13 de enero de 2024];28(1):8–11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6298737>
12. Hernandez R. Metodología de La Investigación [Internet]. 5ta ed. México D.F.: McGraw-Hill Companies; 2006. Disponible en: <https://www.icmujeres.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Sampieri.Met.Inv.pdf>
13. bioMérieux SA. Sistema de identificación de Enterobacteriaceae y otros bacilos Gram negativos no exigentes [Internet]. 2019 [citado el 13 de enero de 2024]. Disponible en: <http://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://quios.com.co/wp-content/uploads/2017/05/API-20E-FT.pdf>
14. Angelini FA, Pegels ER, Quiroga MI. Evaluation of phenotypic methods for the detection of carbapenemases applicable to low complexity laboratories. *Rev Cienc Tecnol* [Internet]. 2021;(36):13–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36995/j.recyt.2021.36.002https://www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt/index.php/recyt/article/view/692/678>
15. Vásconez F. Implementación de un sistema de vigilancia de resistencia antimicrobiana en el Hospital SOLCA Núcleo de Tungurahua [Internet]. [Ambato]: Universidad técnica de Ambato; 2022 [citado el 13 de enero de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/36831/1/vasconez\\_nuela\\_diana\\_carolina\\_tesis\\_completa\\_%281%29.pdf](https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/36831/1/vasconez_nuela_diana_carolina_tesis_completa_%281%29.pdf)
16. Clsi. M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31a ed. Clinical & Laboratory Standards Institute; 2021.
17. Martínez D, Caña L, Rodolfo H, García J, González D, Rodríguez L, et al. Characteristics of dual carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains from an outbreak in Venezuela: a retrospective study. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020;44(50):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2020.50>
18. Organización Mundial de la Salud. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS [Internet]. Paho.org. 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
19. Japón E. Tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Ecuador periodo 2010-2020 [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/items/1a652416-6ecf-4c75-a07f-7336a7de9c18>
20. Jiménez L, Carolina J. Infecciones urinarias en pacientes portadores de sonda vesical en los servicios de medicina interna, urología y ginecología en el Hospital General Teófilo Dávila, en el periodo del 2018 a octubre 2019 [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2020 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/items/f55f861c-af1c-42be-b37b-220e31c138e9>
21. Tello P, Patricio G. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las infecciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas [Internet]. [Cuenca]:

- Universidad Católica de Cuenca; 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/11443>
22. Ross J, Larco D, Colon O, Coalson J, Gaus D, Taylor K, et al. Índices de resistencia a los antibióticos en aislamientos clínicos en Santo Domingo, Ecuador. *Práct fam rural* [Internet]. 2020;5(1):2477–9154. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144>
  23. Barrionuevo S. Determinación de betalactamasas AmpC y carbapenemasas en enterobacterias aisladas en muestras de orina de pacientes que asisten al Hospital Isidro Ayora [Internet]. [Loja]: Universidad Nacional de Loja; 2018 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/21505>
  24. Espín L, Bonilla A, Andrade J. Hemocultivos en el Servicio de Pediatría del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil. *Oncol (Guayaquil)* [Internet]. 2019 [citado el 15 de enero de 2024];29(2):119–26. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/87>
  25. Dávila M. Prevalencia de infecciones producidas Por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Periodo enero - diciembre 2016 Cuenca-Ecuador [Internet]. [Cuenca]: Universidad Católica de Cuenca; 2017 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/7400>
  26. Pachay Solórzano JW, Pachay Parrales VE. Pseudomonas aeruginosa y su evolución de resistencia a los antibióticos en un hospital de segundo nivel en Portoviejo, Ecuador. *QhaliKay\_Rev\_Cienc\_Salud* [Internet]. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];5(2):50. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/3002>
  27. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven Latin American countries. *PLoS One* [Internet]. 2019;11(4):e0154092. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154092>
  28. INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA. REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018 [Internet]. salud.gob.ec. 2018 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: [http://chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgclcfndmkaj/https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta\\_ram2018.pdf](http://chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgclcfndmkaj/https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf)
  29. Zambrano A, Tamayo V, Ramírez AG, Cadena S, Paz E, Ruiz V. Genes involucrados con resistencia antimicrobiana en hospitales del Ecuador [Internet]. Vol. 21, *Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin*; 2023 [citado el 15 de enero de 2024]. p. 863. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/863>
  30. Tusa D, Gualpa G, Echeverría I. Indicators of antimicrobial resistance in the intensive care unit of a hospital in Quito, Ecuador. *Revista científica INSPI* [Internet]. 2021;5(2). Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/43/31>
  31. PROTOCOLOS RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES. Detección fenotípica de

enterobacterias productoras de carbapenemasas y pruebas de hidrólisis antibiótica (carbapenémico) e inmunocromatográficas [Internet]. Isciii.es. 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/DiagnosticoMicrobiol%C3%B3gicoyProgramasVigilancia/Documents/RedLabRa-I-003-01.%20Protocolo\\_fenotipo\\_carba.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/DiagnosticoMicrobiol%C3%B3gicoyProgramasVigilancia/Documents/RedLabRa-I-003-01.%20Protocolo_fenotipo_carba.pdf)