

FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ

Angelo Falconí Sarmiento^{1,a}, Monthly Nolasco Mejía^{1,b}, Alonzo Bedoya Rozas^{1,c}, Catherine Amaro Giraldo^{1,2,d}, Germán Málaga^{1,2,e}

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes internados en un hospital público de Lima se realizó un estudio transversal. Fueron incluidos pacientes mayores de 14 años, con hemocultivos positivos durante su hospitalización en el Hospital Nacional Cayetano Heredia el 2016. Se clasificó a los pacientes según la bacteria aislada (productora o no de BLEE). El 50,6 % de las bacteriemias fueron causadas por enterobacterias productoras de BLEE, 55,8 % y 32,6 % por *E. Coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. No hallándose diferencias con relación a comorbilidades, ni uso previo de antibióticos (62,8 % de las bacteriemias por cepas productoras de BLEE y en 57 % en las no productoras (p=0,595)). La mitad de las bacteriemias por enterobacterias en pacientes hospitalizados son producidas por enterobacterias productoras de BLEE, y de estas, el 40 % son adquiridas en la comunidad.

Palabras Clave: Enterobacterias; Bacteriemia; Beta-Lactamasas; Factores de riesgo. (fuente: DeCS BIREME).

FREQUENCY AND RISK FACTORS FOR BACTEREMIA CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN PATIENTS OF A PUBLIC HOSPITAL IN LIMA, PERU

ABSTRACT

A cross-sectional study was conducted aimed at determining the frequency and the risk factors for bacteremia caused by extended-spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in patients hospitalized in a public hospital in Lima. The study included patients over 14 years of age, with positive blood cultures during their hospitalization in Hospital Nacional Cayetano Heredia in 2016. Patients were classified according to the isolated bacterium (ESBL-producing or not). Bacteremia was caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in 50.6% of the cases; 55.8% and 32.6% by *E. Coli* and *K. pneumoniae*, respectively. No differences were found regarding co-morbidity, or prior antibiotic use (62.8% of bacteremia due to ESBL-producing strains and 57% in the non-producing strains [p=0.595]). Half of the bacteremia cases due to Enterobacteriaceae in hospitalized patients are produced by ESBL-producing Enterobacteriaceae and, of these, 40% are acquired in the community.

Keywords: Enterobacteriaceae; Bacteremia; Beta-Lactamases; Risk factors. (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Estamos asistiendo a un incremento en los casos de bacteriemias en pacientes hospitalizados y de la mortalidad relacionada ⁽¹⁾, así en Europa se incrementó en 71 % las cepas de *E. coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre el 2002 y 2009 ⁽²⁾; en China, entre el 2010 y 2012, la proporción incrementó de 19,8 % a 23 % ⁽³⁾; en Brasil, se observó que la mortalidad por infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE es alta y más del 50 % de los pacientes fallecidos se debió a un inadecuado tratamiento

antibiótico inicial ⁽⁴⁾. En Colombia, fueron descritos como factores de riesgo para estas infecciones el sexo femenino, enfermedad cardiovascular y el uso previo de antibióticos como ceftriaxona y carbapenémicos ⁽⁵⁾. En el Perú un estudio retrospectivo evidenció una mortalidad atribuible a bacteriemias por enterobacterias de 41,2 % de las cuales 54,3 % pertenecieron al grupo productor de BLEE ⁽¹⁾.

Las enterobacterias BLEE son capaces de hidrolizar a las oximino-cefalosporinas y monobactámicos y suelen acompañarse de mecanismos de resistencia contra

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico cirujano; ^b médico cirujano; ^c médico patóloga clínica, egresada de la maestría de microbiología; ^d médico internista, master en epidemiología

Recibido: 17/06/2017 Aprobado: 28/02/2018 En línea: 05/04/2018

Citar como: Falconí-Sarmiento A, Nolasco-Mejía M, Bedoya-Rozas A, Amaro-Giraldo C, Málaga G. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;35(1):62-7. doi: 10.17843/rpmesp.2018.351.3601.

fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol entre otros, lo cual dificulta su tratamiento ⁽⁶⁾. El tratamiento antibiótico recomendado son los carbapenems ⁽⁷⁾.

A nivel mundial, las enterobacterias son la familia de bacterias más frecuentemente asociadas a infecciones intrahospitalarias, siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., las vinculadas a producción de BLEE. En el caso de la *E. coli*, la resistencia asociada a la producción de BLEE es atribuida a la transmisión de plásmidos entre las cepas, mientras que en el caso de *K. pneumoniae*, la diseminación de cepas clonales es más frecuente ⁽⁸⁾. En hospitales de Perú se han aislado en sangre cepas de *E. coli* con alta resistencia a cefalosporinas y quinolonas ⁽⁹⁾. Se han reportado múltiples tipos de beta lactamasas codificadas según los distintos tipos de genotipo encontrados en las diversas regiones alrededor del mundo ⁽¹⁰⁾.

Algunos de los factores de riesgo descritos en la literatura son la edad, comorbilidades, infecciones de tracto urinario recurrentes, estancia hospitalaria prolongada, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso previo de antibióticos y colonización por gérmenes productores de BLEE ⁽¹¹⁾. Asimismo, ha sido reportado como factor de riesgo importante para el desarrollo de bacteriemia, al uso de catéteres, especialmente catéter venoso central (CVC), siendo su incidencia determinada por el tipo de catéter, frecuencia de manipulación y severidad de la enfermedad previa ^(5,12). Este es un problema en aumento y que genera una mayor demanda económica ⁽¹³⁾. En pacientes sometidos a hemodiálisis, las infecciones de catéter y otras complicaciones del acceso vascular son la mayor causa de morbilidad y mortalidad; siendo *Klebsiella* spp. causante de creciente mortalidad, afectando sobre todo a adultos mayores, malnutridos, con estancia prolongada (mayor a 30 días), portadores de comorbilidades y evolución tórpida (shock, intubación, estancia en UCI) ^(11,14).

Por tal motivo, el objetivo del presente estudio es describir la frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes internados en un hospital público de Lima, Perú.

EL ESTUDIO

DISEÑO Y POBLACIÓN

Estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó a todos los pacientes mayores de 14 años, en los que se hubiera aislado al menos un hemocultivo con presencia de alguna enterobacteria durante su hospitalización en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero a diciembre del 2016 y clasificados según el tipo de bacteriemia en: bacteria productora de BLEE o no, según criterios estándares internacionales del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ⁽¹⁵⁾, se revisaron además las historias

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. En los últimos años se ha visto un incremento en la incidencia y mortalidad de bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido.

Principales hallazgos. La mitad de bacteriemias producidas por enterobacterias, en pacientes de un hospital público de Lima, serían producidas por gérmenes productores de betalactamasa de espectro extendido, siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* las especies más frecuentes y de estas, el 40% son adquiridas en la comunidad.

Implicancias. La alta frecuencia de infecciones por patógenos productores de betalactamasa de espectro extendido en la comunidad y en pacientes hospitalizados es recurrente, por lo que se deberían tomar cultivos de manera imperativa en todos los casos, ante la posibilidad de estar frente a la presencia de gérmenes productores de betalactamasa de espectro extendido, de manera que se pueda dirigir la terapia antibiótica de manera óptima.

clínicas de donde se obtuvo información de características sociodemográficas y clínicas.

DEFINICIONES

Bacteriemia por enterobacterias: detección en uno o más hemocultivos positivos para alguna enterobacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp y *Proteus mirabilis*) ⁽⁸⁾.

Productoras de BLEE: bacterias en las que el antibiograma mostraran resistencia o susceptibilidad intermedia, en la prueba de difusión en disco o concentración mínima inhibitoria, a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam ⁽¹⁶⁾.

Detección microbiana: Sistema VersaTREK®, que detecta microorganismos por medio de variación de presiones por consumo o producción de gases. Las muestras positivas fueron procesadas en el sistema automatizado VITEK 2, que permite identificación bacteriana mediante la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas y establece la sensibilidad antimicrobiana mediante el sistema de MIC el cual se lleva a cabo a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el CLSI ^(15,17). Si las muestras no podían ser procesadas en el sistema VITEK, se hacía manualmente, procediendo a la identificación de las bacterias mediante el sembrado en los medios MacConkey, Agar Chocolate y Agar Sangre, luego proceder a la realización del antibiograma mediante la prueba de difusión de disco y finalmente, el laboratorio reportaba el género y especie de la bacteria encontrada, el antibiograma correspondiente a los resultados obtenidos de manera

manual o automática y en las observaciones reportaba si las cepas eran productoras de BLEE.

Adquisición nosocomial: bacteriemia producida después de transcurridas 48 horas de hospitalización, o aparición de la bacteriemia antes de los 30 días posteriores a una estancia hospitalaria. Dentro de esta categoría se incluyó a aquellos pacientes que frecuentan el ambiente hospitalario (quimioterapia ambulatoria, terapia dialítica, rehabilitación).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se resumen los datos en tablas usando porcentajes, mediana e intervalos intercuantiles. Posteriormente, se realizó análisis bivariado por prueba de U de Mann Whitney para variables numéricas y para las variables categóricas se realizó el test de Chi-cuadrado y exacta de Fischer, para determinar la asociación entre la infección por enterobacterias productoras de BLEE y las otras variables. Valores de p inferiores a 0.05 se consideran significativos. Se utilizó el programa estadístico STATA 14.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Cayetano Heredia, y por el de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Hubo 105 casos de bacteriemias por enterobacterias. De estos, siete fueron casos repetidos y 13 historias no se hallaron en archivo; por lo que la muestra estudiada estuvo constituida por 85 casos.

La mediana de edad de la población estudiada fue de 62 años (rango intercuartil: 44-74) y 45 (52,9 %) fueron de sexo femenino. La mayor frecuencia de infecciones fue por *E. coli* (50,5 %), seguida por *K. pneumoniae* (29,4 %). La mayor parte de las infecciones sistémicas provino de origen urinario e intraabdominal representando el 49,4 % y 16,4 % respectivamente. Once pacientes (12,9 %) requirieron internamiento en UCI y diez (11,7 %) pacientes fallecieron durante la hospitalización (Tabla 1).

El 50,5 % de las infecciones encontradas, fueron por cepas productoras de BLEE. En la comparación realizada sobre las características de las poblaciones, según su condición o no de producción de BLEE, no hallamos diferencias en cuanto a demografía (edad, estancia hospitalaria), ni en factores de riesgo descritos (anemia, desnutrición, uso previo de antibióticos), ni en cuanto a la distribución general (*E. coli* seguida por *K. pneumoniae* 55,8 % y 32,5 % respectivamente), ni en lo referente al punto de partida de la infección (Tabla 1).

La mortalidad en la población con infección por enterobacterias productoras de BLEE fue 16,2 %, mientras que en los pacientes con infección producida por enterobacteria no productora de BLEE fue 7,1 %; esa diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,313$).

DISCUSIÓN

La mitad de las bacteriemias producidas por enterobacterias, son cepas productoras de BLEE, resultado preocupante no solo porque estaríamos constatando un incremento de frecuencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE (comparado con el 34,6 % en 2009); sino que sería la más alta reportada en Sudamérica ⁽¹⁶⁾. Esta elevada frecuencia de enterobacterias resistentes productoras de BLEE, podría tener explicación en el pobre cumplimiento a la terapia antibiótica prescrita o a la elevada frecuencia de automedicación de hasta 75 % ⁽¹⁸⁾.

Otro hallazgo importante es que hasta el 40 % de las infecciones producidas por cepas productoras de BLEE fueron adquiridas en la comunidad y que el foco de origen más frecuente de estas cepas fue el urinario, hallazgo que ratifica lo encontrado previamente en relación de que hasta el 40 % de las infecciones urinarias provenientes de la comunidad son causadas por cepas productoras de BLEE ⁽¹⁹⁾. Nuestra frecuencia de bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEE adquiridas en la comunidad, también sería la más alta reportada comparado con 23 % y 35 % en Europa y Latinoamérica, respectivamente ^(6,10).

Hicimos la búsqueda exploratoria de factores asociados, como uso previo de antibióticos, variables como edad, sexo, así como el uso de dispositivos invasivos reportadas en otros estudios como significativas ⁽²⁰⁾. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas, tampoco hallamos mayor mortalidad comparado con otros estudios ^(1,10), tal vez por no haber tenido suficiente poder para encontrar diferencias.

En cuanto a la mortalidad, si bien no detectamos diferencias según la condición de infección por patógenos productores o no de BLEE, esta ocurrió en los primeros siete días, cuando lo descrito es que suele incrementarse a partir del día 12 de hospitalización ^(1,18), este hallazgo, podría ser un elemento interesante a explorar y determinar si esta temprana mortalidad en la hospitalización, es consecuencia de la virulencia del germen implicado, retraso en la búsqueda de ayuda médica, las insuficientes o inadecuadas medidas de resucitación o en el inicio tardío de antibióticos, ^(18,20) o por el contrario, como consecuencia de una cobertura antibiótica empírica inapropiada.

A diferencia de nuestro estudio donde el porcentaje de pacientes con bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE con ingreso a la unidad de cuidados intensivos

Tabla 1. Características sociodemográficas, de la infección, hospitalarias, antecedentes y complicaciones en pacientes hospitalizados con bacteriemia por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Variables	Total		BLEE (+)		BLEE (-)		Valor de p
	n=85	%	n=43	%	n=42	%	
Sociodemográficas							
Edad*	62	44-74	63	42-75	62	46-72	0,847
Sexo							
Masculino	40	47,1	19	44,2	21	50,0	0,591
Femenino	45	52,9	24	55,8	21	50,0	
Infección							
Patógeno aislado							
E. coli	43	50,6	24	55,8	19	45,2	0,149
Klebsiella pneumoniae	25	29,4	14	32,6	11	26,2	
Otras †	17	20,0	5	11,6	12	28,6	
Origen**							
Urinario	42	49,4	24	55,8	18	42,9	0,755
Intra-abdominal	14	16,5	6	14,0	8	19,0	
Catéter	10	11,8	5	11,6	5	11,9	
Pulmonar	8	9,4	4	9,3	4	9,5	
Otros	11	12,9	4	9,3	7	16,7	
Infección Nosocomial	53	62,4	25	58,1	28	66,7	0,417
Hospitalarias							
Uso de dispositivos invasivos ‡	25	47,2	15	60,0	10	35,7	0,077
Días de estancia hospitalaria *	15	10-21	16	11-22	12	7-18	0,086
Internamiento en UCI	11	12,9	6	14,0	5	11,9	0,778
Complicaciones							
Disfunción renal	36	42,4	20	46,5	16	38,1	0,432
Antecedentes							
Anemia	61	71,8	30	69,8	31	73,8	0,679
Hipertensión Arterial	41	48,2	23	53,5	18	42,9	0,327
Corticoterapia	16	18,8	9	20,9	7	16,7	0,615
Diabetes melitus	25	29,4	11	25,6	14	33,3	0,433
Insuficiencia Cardíaca Congestiva **	4	4,7	3	7,0	1	2,4	0,616
Tumor sólido **	9	10,6	4	9,3	5	11,9	0,738
Neoplasia hematológica **	5	5,9	3	7,0	2	4,8	1
Cirrosis Hepática **	8	9,4	4	9,3	4	9,5	1
Insuficiencia Renal Crónica	32	37,7	16	37,2	16	38,1	0,933
Infección por VIH **	8	9,4	5	11,6	3	7,1	0,713
Neutropenia	10	11,8	5	11,6	5	11,9	1
Desnutrición	46	54,1	25	58,1	21	50,0	0,451
Uso previo de antibióticos	51	60,0	27	62,8	24	57,1	0,595
Mortalidad							
Fallecidos **	10	11,8	7	16,3	3	7,1	0,313

* Se reportan mediana, intervalo intercuartil y valor p por prueba de Mann Whitney

** Se realizó prueba exacta de Fisher en lugar de Chi cuadrado

† Otras: *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.* y *Proteus mirabilis*

‡ Sólo realizado con 25 BLEE(+) y 28 BLEE(-) que pertenecían al grupo con infección nosocomial

(UCI) fue de 13,9 %, estudios realizados en países como Brasil ⁽⁴⁾ dan cuenta de que el 80 % de estos pacientes son manejados en UCI, resultados que podría sugerir un cuidado no óptimo para nuestros pacientes portadores de bacteriemia por enterobacterias. Esta situación podría ser explicada por la sobrecarga de demanda de las unidades de cuidados intensivos, que generaría una «sub-admisión», situación que debería ser explorada en estudios futuros.

Entre las principales limitaciones, tenemos la naturaleza descriptiva del estudio, así como el tamaño de la muestra, y a pesar de que hallamos homogeneidad en las variables en estudio, un tamaño muestral mayor, permitiría hallar o descartar con mayor confianza la presencia de factores asociados que permitan un rápido reconocimiento, una terapia empírica apropiada, establecer si hay mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan infecciones con enterobacterias productoras de BLEE y ratificar esta alarmante frecuencia de infecciones por este tipo de bacterias.

Los hallazgos de altas frecuencias de infecciones por patógenos productores de BLEE en la comunidad y en pacientes hospitalizados son recurrentes, por lo que se deberían tomar cultivos de manera imperativa en todos los

casos, ante la posibilidad de estar frente a la presencia de gérmenes productores de BLEE, de manera que se pueda dirigir la terapia antibiótica de manera óptima.

En conclusión, la mitad de bacteriemias producidas por enterobacterias en pacientes hospitalizados de nuestro medio, serían producidas por gérmenes productores de BLEE, siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* las especies más frecuentes, y de estas, el 40 % son adquiridas en la comunidad.

Agradecimientos: A la Dra. Aida Palacios, jefa del departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia, por brindarnos las facilidades en la recolección de datos. Al Dr. Edward Michael Reyes Díaz, por la asesoría estadística.

Contribuciones de autoría: AFS, MNM, ABZ, GM participaron en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos. AFS, MNM, ABZ, CAG participaron en la recolección de resultados, CAG participó en el aporte de material de estudio, AFS, MNM, ABZ, CAG, GM participaron en la redacción del artículo; revisión crítica del artículo; aprobación de la versión

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2013;30(1):18-25.
- Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial Therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Sep;52(9):3244-52. doi: 10.1128/AAC.00063-08.
- Wang S, Zhao S, Xiao S, Gu F, Liu Q, Tang J, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Escherichia coli* Causing Bloodstream Infections in Three Hospitals in Shanghai, China. PLoS One. 2016;11(1):e0147740. doi: 10.1371/journal.pone.0147740.
- Tuon FF, Kruger M, Terreri M, Pentead-Filho SR, Gortz L. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors. Braz J Infect Dis. 2011;15(6):594-8.
- Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. Rev Chil Infectol 2012;29(2):175-82.
- Ramírez-Alfaro C, Villalobos-Vindas J. Análisis de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital México. Acta Med Costarric. 2016;58(2):62-8.
- Lee C, Su L, Chen F, Tang Y, Chien C, Liu J. Clinical and microbiologic characteristics of adult patients with recurrent bacteraemia caused by extended-spectrum- β -lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2015;21(12):1105.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.025.
- Sangare S, Maiga A, Guindo I, Maiga A, Camara N, Dicko O, et al. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from blood cultures in Mali. J Infect Dev Ctries. 2016;10(10):1059-1064. doi: 10.3855/jidc.7536.
- Palma N, Gomes C, Riveros M, García W, Martínez-Puchol S, Ruiz-Roldán L, et al. Virulence factors profiles and ESBL production in *Escherichia coli* causing bacteremia in Peruvian children. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(1):70-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.017.
- Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis. 2001;32 Suppl 2:S94-103.
- García A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Hernández-Torres A, Ruiz J. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. Med Clin (Barc). 2011;136(2):56-60.
- Delgado-Capel M, Gabillo A, Elias L, Yébenes J, Sauca G, Capdevilla J. Características de la bacteriemia relacionada con catéter venoso periférico en un hospital general. Rev Esp Quimioter 2012;25(2):129-33.
- Martelius T, Jalava J, Kärki T, Möttönen T, Ollgren J, Lyytikäinen O. Nosocomial bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

- resistant to third-generation cephalosporins, Finland, 1999–2013: Trends, patient characteristics and mortality. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):229-34. doi: 10.3109/23744235.2015.1109135.
14. Yang CC, Wu CH, Lee CT, Liu HT, Chen JB, Chiu CH, et al. Nosocomial extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in hemodialysis patients and the implications for antibiotic therapy. *Int J Infect Dis*. 2014;28:3-7. doi: 10.1016/j.ijid.2014.07.012.
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
 16. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Med Per*. 2012;29(2):99-103.
 17. Jordá L, Vila A, Lanza A, Bonvehi P, Nazar J, Mikiyetuk A, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2005;39(1):19-25.
 18. Maguiña-Vargas C; Ugarte-Gil C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta méd. peruana*. 2006;23(1):15-20.
 19. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2017;55:16-19. doi: 10.1016/j.ijid.2016.12.007.
 20. Sánchez M, Claudio A, Kubiak B, Sosa A, Yrala G, Torrado U. Iniciativa de Enfermedades Infecciosas en América del Sur (SAIDI): Estudio sobre los factores determinantes del uso de antibióticos en consumidores de El Callao, Perú. 2006. Gaithersburg, MD: Links Media, APUA, DATUM, para la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

Correspondencia: Germán Málaga
 Dirección: Las cantutas 479-2, Casuarinas Sur. Santiago de surco
 Correo electrónico: German.malaga@upch.pe



Inclusión social en salud: aporte de las tecnologías de diagnóstico para las enfermedades desatendidas



**KIT PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIEBRE AMARILLA
 "TARIKI - FIEBRE AMARILLA IgM"**



Investigar para proteger la salud