



UNIVERSIDAD DE CHICLAYO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA.**



**“PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+)
COMUNITARIAS EN UROCULTIVOS DE CONSULTA EXTERNA
DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELEN
LAMBAYEQUE. AGOSTO 2015 – NOVIEMBRE 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA – ESPECIALIDAD DE
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

AUTOR:

Bach.TM. Sandoval Valdera Juan Roberto

ASESOR:

Lic. TM Guillermo Silva Granados

CHICLAYO-PERÚ

2019



UNIVERSIDAD DE CHICLAYO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA.**



**“PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+)
COMUNITARIAS EN UROCULTIVOS DE CONSULTA EXTERNA
DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELEN
LAMBAYEQUE. AGOSTO 2015 – NOVIEMBRE 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA – ESPECIALIDAD DE
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

AUTOR:

Bach. TM. Sandoval Valdera Juan Roberto

ASESOR:

Lic. TM Guillermo Silva Granados

CHICLAYO-PERÚ

2019

Línea de investigación: General: Salud Integral Humana.

Específica: Laboratorio Clínico Y Anatomía Patológica

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mis padres Delia y Roberto, a mis queridos hermanos, a mis maestros y a mi comunidad universitaria.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento infinito a quienes estuvieron alentándome de cerca a concretar este hermoso sueño para llegar a ser Licenciado Tecnólogo Médico.

A mis padres Delia y Roberto; por formarme en valores y principios, por su confianza y por creer en mí y por ser quienes brindaron su mejor apoyo, esfuerzo, aliento y comprensión en la constante lucha de este sueño.

A mis cuatro hermanos Camilo, Rosa, Rocío y Patricia por su constante aliento, cariño y apoyo incondicional; por sacarme una sonrisa entre momentos de preocupación.

A Lisseth, por brindarme su incondicional apoyo, aliento, amor y comprensión.

A mis grandes maestros, que con sus sabios conocimientos crearon en mí una amplia perspectiva para ser un buen profesional.

Al gran maestro Licenciado Segundo Quipuscoa Lázaro, por todo su apoyo y por siempre brindarme buenos y grandes consejos.

Al Licenciado Guillermo Silva Granado, por su apoyo durante la investigación

A los licenciados microbiólogos del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque José Niño y Fiorella López, por su apoyo en el desarrollo de la investigación

INDICE

I.	Resumen	
	Abstract	
II.	Introducción	1
2.1.	Marco teórico.....	2
2.1.1.	Situación problemática.....	2
2.1.2.	Antecedentes de la investigación	4
2.1.3.	Base teórica.....	12
2.1.3.1.	Enterobacterias	12
2.1.3.2.	Antibióticos betalactámicos	19
2.2.	Formulación del problema.....	31
2.3.	Hipótesis	31
2.4.	Objetivos	31
2.5.	Justificación e importancia de la investigación	32
2.6.	Definición de términos y conceptos	33
2.7.	Definición y operacionalización de las variables	34
III.	Material y métodos	36
3.1.	Tipo de investigación	36
3.2.	Diseño de la investigación/ contrastación de hipótesis	36
3.3.	Población y muestra	36
3.4.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	36
3.5.	Análisis estadístico de los datos.....	36
IV.	Resultados	37
V.	Discusión	44
VI.	Conclusiones	46
VII.	Recomendaciones	47

VIII.	Referencias Bibliográficas	48
IX.	Anexos	55

I. RESUMEN

Cada vez y con más frecuencia se están detectando, en diferentes áreas del mundo infecciones comunitarias originadas por enterobacterias productoras de BLEE y resistentes también a otros grupos antibióticos.

La presente investigación de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo, fue desarrollada en pacientes con sospecha de infecciones del tracto urinario de origen comunitario atendidos en consultorio externo de las diferentes áreas del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el periodo de Agosto 2015 – Noviembre 2016. El tamaño de la muestra estudiada estuvo constituido por 1378 urocultivos.

Objetivo: La presente investigación tuvo como objetivo Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE (+) comunitarias en urocultivos de pacientes de consulta externa del Hospital Provincial Docente Belén, en la ciudad de Lambayeque.

Metodología: Se realizó un estudio transversal y descriptivo. En el desarrollo de la investigación se usó el método francés para determinar si las enterobacterias eran productoras de BLEE y para el análisis estadístico de los datos, el software SPSS v23.0

Resultados: Del total de urocultivos el 31.13% (429/1378) presentaron ITU. La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE comunitarias es 18.40% (76/413). Los antibióticos a los que se presentó mayor coresistencia, fueron: ácido nalidíxico en 93.18% de todos los casos, norfloxacino 88.10%, ciprofloxacino 84.06%, amoxicilina + ácido clavulánico 82.26%, sulfametoxazol trimetropima 76.09%. El 86.84% (66 aislamientos) fueron *Escherichia coli*. El 80.3% (61 pacientes) fueron del sexo femenino; mientras que el 19.7%(15 pacientes) fueron del sexo masculino.

Palabras clave: Enterobacterias, Betalactamasas De Espectro Extendido, urocultivo, resistencia, coresistencia, sensibilidad, antibiótico.

ABSTRACT

Each time and most often are detected in different areas of the world community infections caused by Enterobacteriaceae producing ESBL and groups resistant to other antibiotics.

The present cross-sectional, descriptive and retrospective research was developed in patients with suspected urinary tract infections of community origin treated in an outpatient clinic of the different areas of the Belén Lambayeque Provincial Teaching Hospital during the period of August 2015 - November 2016. The size of the sample studied consisted of 1378 urine cultures.

Objective: The objective of this research was to determine the prevalence of community-producing BLEE (+) enterobacteria in urine cultures of outpatients of the Belén Provincial Teaching Hospital, in the city of Lambayeque.

Methodology: A cross-sectional and descriptive study was carried out. In the development of the investigation, the French method was used to determine if the enterobacteria were producers of ESBL and for the statistical analysis of the data, the SPSS v23.0 software

Results: Of the total urine cultures 31.13% (429/1378) presented UTI. The prevalence of community ESBL producing enterobacteria is 18.40% (76/413). The antibiotics with the highest coresistance were: nalidixic acid in 93.18% of all cases, norfloxacin 88.10%, ciprofloxacin 84.06%, amoxicillin + clavulanic acid 82.26%, sulfamethoxazole trimetropime 76.09%. 86.84% (66 isolates) were *Escherichia coli*. 180.3% (61 patients) were female; while 19.7% (15 patients) were male.

Keywords: Enterobacteria, Extended Spectrum Betalactamases, urine culture, resistance, resistance, sensitivity, antibiotic.

II. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son definitivamente un problema de salud pública. A nivel mundial, se estima una incidencia de alrededor de 2 a 3 casos por cada 100 habitantes al año, generando altos costos al sistema de salud de muchos países. *Escherichia coli*, el principal agente etiológico, ha aumentado su resistencia a través de diversos mecanismos, siendo uno de los más conocidos, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Este incremento en la resistencia antibiótica se ha descrito tanto a nivel mundial como a nivel local con variaciones geográficas, observándose mayores tasas en países como España, Portugal, países de la región de Asia-Pacífico y de Latinoamérica, incluyendo nuestro país.

A nivel internacional, se han publicado estudios de casos y controles que encuentran asociados a la presentación de ITU por cepas resistentes, factores como: uso de antibióticos previos, hospitalización previa, infección urinaria previa, entre otros

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de determinar la producción de BLEE en enterobacterias y las especies productoras, coresistencia, edad y sexo más afectados, y el tipo de consultorio del que más provenían los pacientes. La importancia del mismo radica en que se han obtenido datos epidemiológicos que serán de utilidad clínicamente al conocer el comportamiento de las enterobacterias BLEE.

Durante el desarrollo de la investigación en el Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque hubo diversas limitantes (falta de discos de sensibilidad, falta de agares, falta de personal de apoyo en el área de microbiología, etc) , lo que también constituye una problemática frecuente en los hospitales locales.

Se concluye el estudio dejando una base para continuar con diversas investigaciones en el área de microbiología que nos permitan profundizar el conocimiento de las BLEE; además conocer otros tipos de resistencia bacteriana, como la producción de carbapenemasas, *Staphylococcus* SARM, entre otros.

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1. SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Actualmente en el Perú existen pocos trabajos de investigación con referencia a la epidemiología de enterobacterias BLEE (+), en la comunidad aisladas a partir de urocultivos de consulta externa, ya que la mayoría de estudios se centran en el estudio de enterobacterias BLEE (+) hospitalarias; por lo que se realizó el presente estudio en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque a fin de investigar este fenómeno en nuestra comunidad.

La producción de betalactamasas de espectro extendido es un tema relativamente antiguo, pero de vital importancia en nuestra comunidad, pues constituye un problema de carácter mundial que afecta a todos los grupos poblacionales, especialmente a los niños y a mujeres. El uso irracional de los antimicrobianos ha derivado en la emergencia y diseminación de microorganismos que son resistentes a drogas de primera línea, baratos y efectivos. ⁽⁶⁾

En estudios anteriores realizados en el mismo hospital y en otras instituciones, la prevalencia de enterobacterias BLEE (+) aisladas a partir de urocultivos muestra que las bacterias más aisladas son: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Actualmente el uso indiscriminado de antibióticos sin haber corroborado la clínica con el diagnóstico microbiológico y la prescripción empírica hace que la resistencia cada vez sea elevada a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, conllevando a emplear antibióticos fuertes, como los carbapenems como única alternativa de tratamiento.

En un estudio anteriormente en el mismo hospital, realizado por Bravo, Yuliana (2008), menciona que la incidencia de aislamientos positivos de BLEE fue del 34.29%, incluyendo a pacientes externos y hospitalizados.

(40)

De acuerdo a la OMS, la resistencia a los antibióticos se ha extendido ampliamente, específicamente las sulfas y fluoroquinolonas, ambas familias de las más utilizadas en el tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario causadas por E. coli. Esto va afectando su futura eficacia en los tratamientos en general. ⁽⁴¹⁾

Dada esta alarmante situación sobre las crecientes tasas de resistencia bacteriana, las Guías de la Asociación Europea de Urología 2018 insisten en darle mayor importancia a la prevención, mediante la educación sobre medidas de higiene adecuadas y de comportamiento personales (ingesta de líquidos, evitar la micción retardada, promover la micción post-coital, uso de duchas vaginales y de ropa interior adecuada) así como la profilaxis inmunoactiva que toma un papel protagónico como método preventivo preparando el sistema inmune del paciente para combatir al uropatógeno E. coli.

2.1.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

- **Díaz, Miguel (2006). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006).** Los autores de este artículo desarrollaron el segundo estudio nacional para conocer la evolución de este problema en España. Método: Estudio prospectivo multicéntrico sobre aislados consecutivos de E. coli y K. pneumoniae productoras de BLEE en 44 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2006. En el centro coordinador se comprobó la identificación y se confirmó la producción de BLEE según indicaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute. Se recogieron 1.021 cepas de E. coli y 162 cepas de K. pneumoniae. Se aislaron cepas de E. coli productora de BLEE en los 44 hospitales participantes y cepas de K. pneumoniae productora de BLEE en 34 hospitales. El porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de E. coli y K. pneumoniae fue del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3) y del 5,04% (rango de 0 a 30), respectivamente. Entre los casos de E. coli productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 32 %, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 37% y se consideró nosocomial en el 29%. En los casos de K. pneumoniae productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 10%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y se consideró nosocomial en el 68% (p 0,001). Las muestras más frecuentes fueron orinas (el 77% E. coli y el 48,2% K. pneumoniae) y exudado de herida (el 8,6% E. coli y el 14,8% K. pneumoniae).⁽²⁵⁾

- **López y Álvaro (2007). Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente.** Concluyendo que: La infección causada por patógenos multirresistentes era un fenómeno que, hasta hace pocos años, estaba relacionado con pacientes con diversas afecciones debilitantes e ingresados en centros sanitarios. En el caso de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), desde que,

en 1983, se descubriera en Alemania el primer aislado se han descrito como causa importante de infección nosocomial en hospitales y también en residencias de ancianos. Recientemente esta situación epidemiológica está cambiando. Se están detectando en diferentes áreas del mundo, cada vez con más frecuencia, infecciones comunitarias originadas por enterobacterias productoras de estas enzimas y resistentes también a otros grupos antibióticos, hecho que es un desafío tanto epidemiológico como clínico.⁽¹⁾

- **Bravo, Yuliana (2008). “Factores asociados a la presencia de enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes atendidos en el servicio de Laboratorio Clínico – are de Microbiología del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque Agosto – Diciembre del 2007,** encontró que el 34.29%(12/35) de cepas estudiadas fueron productoras de BLEE.
(40)

- **Rivera Jacinto M, et al (2010). Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general,** con los objetivos de: Identificar enterobacterias en reservorios intrahospitalarios, evaluar su sensibilidad a betalactámicos y determinar su capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se obtuvieron muestras mediante hisopado de grifos, lavatorios, mesas, camas y tablillas de historia clínica en las áreas de cirugía y pediatría; se recuperaron, aislaron e identificaron 45 cultivos de importancia clínica: 14 *Enterobacter cloacae*, 11 *Escherichia coli*, 5 *Citrobacter freundii*, 4 *Klebsiella pneumoniae* y 11 de otros géneros. De los 45 cultivos aislados 34 fueron resistentes a ampicilina, 34 a cefalotina, 14 a cefoxitina, 12 a cefotaxima, 11 a ceftriaxona, 5 a ceftazidima, 19 a amoxicilina clavulanato y 15 a aztreonam⁽⁷⁾. Doce cultivos presentaron resistencia por BLEE a cefalosporinas de tercera generación y/o monobactámicos, cuatro *E. coli* y cuatro *E. cloacae* fueron los más relevantes. Su conclusión fue que dada la capacidad de algunos de estos

cultivos de producir BLEE existe el riesgo de brotes intrahospitalarios que pueden complicarse cuando son originados por microorganismos multirresistentes.

- **García Hernández, García Vázquez et al. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales.** La resistencia mediada por BLEE ha incrementado su presencia en el medio extrahospitalario, y con frecuencia se aíslan cepas resistentes colonizando o infectando a individuos procedentes de la comunidad o atendidos en instituciones sanitarias y centros de cuidados crónicos. Esta característica epidemiológica amplía el campo de actuación para evitar la diseminación de BLEE y probablemente se elija como nuevo factor predictivo de infección por *E. coli* con BLEE junto con el ya conocido uso previo de antibióticos.⁽³⁶⁾

- **Amado NY, Fajardo HD, Ramírez-Rueda RY, González GI. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013.** Objetivo: El objetivo de este estudio fue reportar la prevalencia de aislamientos clínicos de bacilos gramnegativos con fenotipo BLEE de una institución de salud en Tunja (Colombia) durante el año 2013. Materiales y Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo realizado a partir de los datos generados de los aislamientos de bacterias gramnegativas y su perfil de susceptibilidad, en una entidad de salud de tercer nivel del municipio de Tunja. La base de datos de los aislamientos obtenidos fue transferida a WHONET por medio de la aplicación BacLink 2.0 y según los reportes de microorganismos BLEE se plantearon distribuciones de frecuencia teniendo en cuenta aspectos como edad, espécimen, servicio de atención y otros datos relevantes. Resultados: Los aislamientos BLEE positivo pertenecieron principalmente a *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se observó mayor presencia de aislamientos BLEE en mayores de 60 años y en el servicio de

hospitalización. Conclusión: Conociendo los datos generados en el estudio, es recomendable tener en cuenta la presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* como los dos microorganismos que frecuentemente presentan BLEE y el servicio de hospitalización de la institución en estudio como una fuente de infección frecuente por bacterias multiresistentes. (45)

- **Asmat Marrufo, Peña Piscoya et al. (2015). Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014.** Se realizó un muestreo consecutivo a conveniencia para la obtención de los aislamientos de muestras de orina. Se hallaron 54 aislamientos de *E. coli* BLEEs positivas, tanto en el intrahospitalario como en la comunidad (16.4% respectivamente). El 42% del total de las cepas fueron resistentes a Cefotaxima, 100% sensibles a Carbapenems y respecto a otros antibióticos hubo una resistencia mayor del 50% frente a AMP y al Nal, 37.3% a SXT y un 24% en promedio a CIP y a AK. Factores como el origen de infección intrahospitalaria, sexo masculino y edad menor de 15 años muestra mayor nivel de resistencia, incluyendo la producción de BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18). La tasa de incidencia de ITU por *E. coli* es de 7.60/10,000 habitantes/año. Tanto en la comunidad como en el intrahospitalario se pudo aislar clones productores de BLEE. (37)
- **INFORME INS (2015).** En el instituto nacional de salud del niño se realizó la . Detección y caracterización molecular β -lactamasas de espectro extendido en *E. Coli* y *K. Pneumoniae* aisladas en el instituto nacional de salud del Niño El objetivo del estudio fue detectar y caracterizar molecularmente las β -lactamasas de espectro extendido en *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Se incluyeron un total de 1198 enterobacterias de muestras de pacientes hospitalizados y comunitarios. Finalmente se consideraron para el análisis 724 *Escherichia coli* y 181 *Klebsiella pneumoniae* de aislamientos consecutivos no repetidos; recuperados entre los meses de

agosto de 2012 a enero del 2013. El 31% (281/905) de los aislamientos de ambas enterobacterias fueron productoras de BLEE. Del total de *E. coli* el 28,6% (207/724) fueron productores de BLEE y de las *K. pneumoniae* el 40,9% (74/181) fueron productores de BLEE. A través del método genotípico se analizaron tres familias de genes productores de BLEE, los genes involucrados fueron el gen *bla*CTX-M (91,1%: 256/281), el gen *bla*SHV (45,5%: 128/281) y el gen *bla*TEM (44,4%: 125/281).

En conclusión, de los 905 aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* recuperadas en el INSN que ingresaron al estudio, el 28,6 % de *E. coli* y el 40,9% de *K. pneumoniae* presentan producción de BLEE indicando que este es el principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos presentado por *E. coli* y *K. pneumoniae* en el INSN, y refuerzan la necesidad de revisar las medidas de control de la infección en la institución.⁽³⁰⁾

De los aislamientos recuperados de muestras comunitarias; el 27,3% (135/494) fueron *E. coli* productoras de BLEE y el 28,7% (19/66) fueron *K. pneumoniae* productora de BLEE. Además, el 3,7% (5/135) de las *E. coli* productoras de BLEE también producían β -lactamasa tipo AmpC y el 5,2% (1/19) de las *K. pneumoniae* productoras de BLEE también producían β -lactamasa tipo AmpC.

De los aislamientos comunitarios, estos provenían de Consultorio Externo 77,2% (*E. coli* 104/154; *K. pneumoniae* 15/154); Emergencia 12,4% (*E. coli* 19/154); Servicio bajo tarifario diferenciado 10,4% (*E. coli* 12/154; *K. pneumoniae* 4/154). Todos los aislamientos comunitarios fueron recuperados de muestras de orina.

Las Enterobacterias productoras de BLEE aisladas de muestras comunitarias, categorizadas de acuerdo al grupo etario y género, se observó lo siguiente: 50,6% (78/154) lactantes; 14,3% (22/154) prescolares; 29,9% (46/154) escolares y 5,2% (7/154) adolescente. En

cuanto al género, en las enterobacterias productoras de BLEE en el sexo femenino (63%: 97/154) fue superior al del sexo masculino (37%: 57/154).⁽³⁰⁾

➤ **Colquechagua Aliaga F, Sevilla Andrade C, Gonzales Escalante E. (2015). Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú.**

Objetivos. Describir la frecuencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú. Materiales y métodos. Se analizaron muestras de heces recibidas entre julio de 2012 y marzo de 2013, se trabajó con colonias sospechosas de ser enterobacterias productoras de BLEE que se desarrollaron en el agar Karmali; se realizó la identificación bioquímica por métodos convencionales y la confirmación del fenotipo BLEE. El análisis genotípico para detectar el gen de betalactamasa de la familia CTX-M se realizó por PCR. Resultados. De 235 muestras fecales se aisló un 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE siendo *Escherichia coli* 86,1%, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, *Salmonella* sp. 2,6%, *Enterobacter cloacae* 2,0% y *Proteus mirabilis* 1,3%. El 89,1% de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron el gen blaCTX-M. Se encontró una alta resistencia al ácido nalidíxico 84,8%, ciprofloxacina 74,2% y trimetoprim sulfametoxazol 81,5%. La resistencia a la amikacina fue de 1,3% y todos los aislados fueron sensibles al imipenem y meropenem. Conclusiones. Se encontró una alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras fecales de pacientes ambulatorios atendidos en los consultorios externos y emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño en Perú. (42)

➤ **Miranda García M. (2015) Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia.**

Objetivos: Se decide hacer este estudio retrospectivo de las muestras procesadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Básico de la Defensa San Carlos (San Fernando), para conocer la frecuencia y el

patrón de sensibilidad en nuestra población por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en este caso por *Escherichia coli*, dada la importancia de las infecciones causadas por esta bacteria y la repercusión que tiene por todo el mundo los mecanismos de resistencia.

Material y Método: Se recogieron los datos de resultados obtenidos en las muestras procesadas en el Laboratorio de Microbiología durante 36 meses (Enero 2009 a Diciembre 2011), en las que se hubieran identificado cepas de *Escherichia coli* y de éstas las productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Resultados: Se aislaron 34 cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que supone una tasa del 5,10%. Se encontró una frecuencia mayor en el año 2010 (6,9%) que en el 2009 (2,61%), pero similar al 2011 (5,98%).

Conclusión: La frecuencia de cepas *Escherichia coli* con betalactamasas de espectro extendido encontrada es similar a la de otros estudios realizados en España, pero la tasa de resistencia de algunos antimicrobianos como Amoxicilina/clavulánico, Cotrimoxazol y Fluorquinolonas en nuestra población es elevada. (43)

- **Aguilar Gamboa, Santamaría Veliz et al (2016)**, realizaron un estudio acerca de las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Perú. Se determinó su presencia en muestras fecales de pacientes y mascotas admitidos en un hospital público y una clínica veterinaria, respectivamente, en la ciudad de Chiclayo, Perú. El estudio fue observacional de corte transversal en 59 pacientes de consultorio externo y 26 mascotas (perros). En la muestra de humanos se observó un 61,0 % (36/59) de portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE (IC 95% 48,6 - 73,4). La muestra tuvo una mediana de edad de 30 años (rango intercuartílico de 9 a 55). El análisis bivariado mostró asociación del sexo femenino con la mayor frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE ($p=0,033$, $OR=3,38$ e IC 95% 1,15-9,93). En cuanto a las mascotas, se tuvo una mediana de edad de dos años (rango intercuartílico de 1 a 3) y se observó que el 65,4% (17/26) de la muestra

fueron positivos para enterobacterias productoras de BLEE (IC 95 % 47,0-83,7); además, hubo predominio de mascotas con exposición a antibióticos (65,4%). (38)

➤ **Pereira A, Fariña N et al (2016). Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción.**

El presente estudio observacional, descriptivo de corte trasverso tuvo como objetivo determinar la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios e internados del Laboratorio San Roque de septiembre a noviembre de 2012. La identificación bacteriana fue realizada por métodos convencionales y la determinación de BLEE por dos métodos fenotípicos; sinergismo de doble disco y el de disco combinado. De los 481 aislados, 88,1% era proveniente de pacientes ambulatorios y 11,9% de internados; resultó predominante *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*. Fue confirmada la producción de BLEE por ambos métodos en 47 enterobacterias, 9,8%. Entre estas *K. pneumoniae* produjo BLEE con mayor frecuencia 30,8%, seguida de *E. coli*, 6,6%. Todas las cepas productoras de BLEE aisladas en este estudio presentaron actividad cefotaximasa. La frecuencia obtenida es menor a lo reportado en países vecinos, lo que podría deberse a que la mayoría de los aislamientos provinieron de pacientes ambulatorios. Coincidente con estudios realizados en Latinoamérica, *K. pneumoniae* fue la productora de BLEE con mayor frecuencia y la acción de las BLEEs fue preferentemente sobre las cefotaximas. Si bien la cifra de BLEE encontrada no es alta, se debe insistir en tomar medidas para lograr la reducción de la frecuencia, considerando las graves implicancias que tiene la presencia de esta enzima. (44)

2.1.3. BASE TEÓRICA

2.1.3.1. ENTEROBACTERIAS

a. FAMILIA TAXONÓMICA

La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias Gram negativas (De más de 30 géneros). Reciben su nombre por la localización habitual como saprófitos en el tubo digestivo, aunque se trata de gérmenes ubicuos, encontrándose de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal normal de muchos animales además del hombre.

Escherichia coli, es el microorganismo más prevalente de esta familia, es una bacteria prototípica sometida a estudio.

- Grupo muy homogéneo de gamma Proteobacterias.
- Bacilos Gram negativos no esporulados.
- Anaerobios facultativos.
- Oxidasa negativo y Catalasa positivo.
- Fermentadores de azúcares: Ácido mixta (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*).
- Butilenglicólica (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*).
- Productores de Toxinas (Exo y Endotoxinas).
- Indicadores de contaminación fecal (Colimetría).
- Importancia médica.
- Distribución universal en suelos, agua, plantas, frutos, animales.

Géneros representativos: *Salmonella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Proteus*, *Serratia*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. ⁽⁸⁾

b. EPIDEMIOLOGÍA

En los individuos hospitalizados e inmunodeprimidos (incluyendo pacientes alcohólicos y diabéticos), en especial los pacientes que reciben tratamiento antibiótico, hay colonización por *Enterobacteriaceae*, además de en el tubo digestivo, en la orofaringe, el aparato genitourinario y la piel. Las infecciones por estas bacterias son frecuentes en estos contextos. La proporción de aislados resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen

Betalactamasas de Espectro Extendido, ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todo los aislados nosocomiales, muchos de los aislados adquiridos en la comunidad, son ahora resistentes a varias clases importantes de antimicrobianos. ⁽⁸⁾

c. ESTRUCTURA:

Las enterobacterias poseen una estructura antigénica muy compleja. Mencionaremos los más importantes. ⁽⁸⁾

- **Antígeno “O” o somático**, es parte de un lipopolisacárido que se encuentra en la pared celular. Este lipopolisacárido tiene tres fracciones:
 - Región uno: oligosacárido que contiene al Antígeno O.
 - Región dos: polisacárido central constante para un género determinado.
 - Región tres: dado por el lípido A, que constituye la endotoxina.
- **Antígeno “K” o capsular**, que está presente sólo en algunas bacterias capsuladas como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.
- **Antígeno “Vi”** es un polisacárido que rodea a la bacteria sin llegar a ser una cápsula y es característico de algunas especies de *Salmonella*.
- **Antígeno “H” o flagelar** son proteicos, es específico de especie y está presente sólo en las especies móviles.
- **Antígeno “F” o fimbrial**: presente en las fimbrias. Son de naturaleza proteica.

d. FACTORES DETERMINANTES DE PATOGENICIDAD

- La cápsula tiene propiedades de adhesinas y es antifagocítica. ⁽⁸⁾
- Las fimbrias permiten la adherencia a la célula huésped e impiden el barrido por las barreras mecánicas de defensa del organismo.
- Algunas especies producen exoenzimas como ureasa, gelatinasa, lipasa, desoxirribonucleasa, las cuales actúan permitiendo la sobrevivencia de la bacteria dentro del órgano afectado.
- Debido a que el hierro es indispensable para ciertas funciones de las bacterias, estos microorganismos producen aerobactinas que permiten la captación de hierro desde el medio.

- Todas las enterobacterias poseen el lipopolisacárido de pared, el cual tiene acción de endotoxina, la cual se libera al destruirse la bacteria
- Exotoxinas: no todas las especies la producen. Sólo son producidas por las patógenas obligadas y poseen efectos específicos.

e. **ENTEROBACTERIAS PATÓGENAS OPORTUNISTAS**

Dentro de este grupo se incluyen aquellas especies que forman parte de la flora normal del hombre y los animales, están presentes en el suelo, el agua y las plantas. Producen infección cuando salen de su hábitat o hay alteraciones de las defensas locales. Los géneros oportunistas que con mayor frecuencia se aíslan de muestras clínicas son *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, etc. ⁽⁸⁾

Estas bacterias producen infecciones extraintestinales como infecciones urinarias, sepsis, meningitis, abscesos, neumonías, otitis, sinusitis, etc.

f. **GÉNEROS TAXONÓMICOS**

Escherichia

Dentro del género la especie de mayor importancia es *Escherichia coli*, se encuentra en número muy elevado en el contenido intestinal y tiene la capacidad de suprimir el crecimiento de microorganismos proteolíticos debido a la liberación de bacteriocinas (colicinas), sustancias con acción bactericida, y está relacionada con la síntesis de vitamina K. Son fermentadoras de lactosa y móviles.

E. coli es el principal agente etiológico de infecciones urinarias tanto en pacientes internados como ambulatorios ya que posee fimbrias capaces de adherirse al epitelio urinario y colonizarlo. Produce además peritonitis, abscesos, meningitis, endocarditis, neumonías nosocomiales, etc.

Klebsiella

Este género está muy extendido en la naturaleza, en la tierra, en el agua, polvo, leche, alimentos. También se las ve como organismos saprófitos de las vías respiratorias y del tracto digestivo del hombre y los animales.

Son microorganismos capsulados, inmóviles, fermentadores de lactosa, que fermenta la glucosa mediante la vía de fermentación del 2-3 butanodiol al igual que los del género *Enterobacter*.

Dentro de este género, la especie más importante es *K. pneumoniae*. Es la especie tipo y produce infecciones urinarias, respiratorias y sepsis, siendo frecuentemente involucrada en brotes de infecciones hospitalarias. En algunos hospitales *Klebsiella* ha desplazado a *E. coli* como agente etiológico de infecciones intrahospitalarias. Existen dos subespecies, *Klebsiella rhinoescleromatis* y *K. ozaenae* que se relacionan con otitis y rinitis de olor fétido con destrucción granulomatosa de la nariz y la faringe.

Proteus

Este género está muy difundido en la naturaleza, se encuentra en el suelo, agua, aguas servidas, materiales de animales en descomposición, tracto intestinal del hombre, etc. Juega un papel importante en la descomposición de los cadáveres.

Se presenta con flagelos peritricos muy abundantes que hacen que “hormiguee” sobre la superficie de un medio sólido de cultivo. Dentro del género *Proteus* las especies más importantes son *P. mirabilis* y *P. vulgaris*

Estos microorganismos son lactosa negativos y son productores de ureasa, factor de patogenicidad en la producción de infecciones urinarias ya que esta enzima desdobra a la urea (muy abundante en la orina), en amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco es tóxico para las células con lo que se produce la irritación del epitelio urinaria.⁽⁸⁾

Shigella

Incluye 4 especies pertenecientes a 4 grupos serológicos:

Grupo A: *S. dysenteriae*.

Grupo B: *S. flexneri*.

Grupo C: *S. boydii*.

Grupo D: *S. sonnei*.

Estas bacterias son todas inmóviles. Producen diarrea relacionada con la ingestión de agua y alimentos contaminados con materia fecal, pudiendo transmitirse

además de persona a persona por la vía ano-mano-boca. Luego de ingerida, la bacteria se adhiere al eritrocito, induce la captación por la célula intestinal mediante reacomodamiento del citoesqueleto (endocitosis inducida). Una vez internalizada, la bacteria destruye la vacuola endocítica y se reproduce en el citoplasma, invade células vecinas y producen lesión en el epitelio dando como resultado una materia fecal con sangre, moco y pus (disenteriforme). Secretan además la toxina Shiga, por lo que también pueden desencadenar un Síndrome Urémico Hemolítico.

Salmonella

En este género se describen 2 especies: *S. bongori* y *S. entérica*. Dentro de la especie *S. entérica* están incluídas en 6 subespecies: *S. entérica*, *S. salamae*, *S. arizonae*, *S. houtanae*, *S. diarizonae*, *S. indica*.

Salmonella entérica subespecie *entérica* es la única descrita como patógena humana. Dentro de este género se encuentran más de 2000 serotipos teniendo en cuenta sus antígenos O, H y Vi. Los serotipos se denominan con letra mayúscula normal (no en redondilla) y generalmente indican el lugar del primer aislamiento.

Estas bacterias no fermentan la lactosa, la mayoría de los serotipos son móviles y producen diarrea relaciona con ingestión de alimentos contaminados con materia fecal, pudiendo dar complicaciones como sepsis, neumonías, abscesos.

Sus factores de patogenicidad son:

- Invasividad: es una bacteria inminentemente enteroinvasora. *Salmonella* atraviesa el epitelio del intestino delgado pasando los tejidos subepiteliales de la mucosa y submucosa.
- Endotoxina: Fracción tres del lipopolisacárido de la pared celular. Se ha visto que actúa tanto en la fiebre tifoidea como en los casos de septicemias.
- Antígeno Vi: solo está presente en *Salmonella tiphy*, *Salmonella paratiphy* C y *Salmonella dublin*. Se relaciona con la sobrevida dentro de los macrófagos.
- Enterotoxina: no es constante y sólo se la ve en algunos serotipos.

La acción patógena de *Salmonella* puede dividirse en tres tipos de cuadros clínicos:

- Septicemia: principalmente en pacientes hospitalizados o inmunosuprimidos se producen septicemias graves cuyas lesiones metastásicas son los abscesos, osteomielitis, meningitis, endocarditis, etc.
- Gastroenteritis: Las *Salmonellas* son invasivas. Se adhieren al eritrocito, inducen la endocitosis, se multiplican en el interior de la vesícula endocítica y a partir de allí se diseminan hacia células vecinas. Como consecuencia de su acción se destruye el epitelio y llegan gran cantidad de polimorfonucleares dando como resultado heces con moco y pus.
- Fiebres entéricas: *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A y *Salmonella paratyphi* B, producen fiebre entérica. Las *Salmonellas* se ingieren con el agua y alimentos contaminados. Desde la boca llegan al intestino delgado, atraviesan la mucosa intestinal y se alojan en las placas de Peyer y ganglios mesentéricos, multiplicándose activamente durante unos doce días (que es el período de incubación). De los ganglios pasan al conducto torácico a través del cual llegan a la sangre. De la sangre pasan al bazo, médula ósea, hígado y vesícula biliar, desde donde llegan al intestino delgado.

Yersinia

Este género llamado antes *Pasteurella* tiene 3 especies importantes: *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*.

Yersinia pestis es el agente etiológico de la peste. La peste es una zoonosis, o sea que la sufre un animal (la rata) y esta la transmite al hombre por medio de las pulgas. La especie de pulga más importante es la *Xenopsylla cheopis* que adquiere a la *Yersinia* al picar a un animal con bacteriemia y al picar a un hombre las inyectan con la sangre del animal enfermo. Se conocen 3 formas clínicas de la peste:

- Forma bubónica: Es la forma más frecuente. La pulga pica generalmente en los miembros inferiores y al progresar por los ganglios linfáticos producen los típicos bubones (que son los ganglios inguinales infectados e infartados). La infección toma solamente un ganglio, el cual se hipertrofia

y se hace doloroso. Además, puede supurar liberando un pus que contiene a las *Yersinias*. Si esta supuración no se produce, la enfermedad evoluciona hasta la forma septicémica de la peste.

- Forma septicémica: Se manifiesta como una sepsis gravísima de tipo hemorrágico. Puede producirse como una forma primaria o bien ser secundaria a la forma bubónica. En muchos casos la evolución es fulminante.
- Forma pulmonar: Puede ser una forma primaria o secundaria a una forma bubónica. La forma primaria se debe a un contagio interhumano directo. Por los esputos de los enfermos se liberan las *Yersinia* y suelen acompañarse de daño del SNC.

Yersinia enterocolítica, produce diarrea por enteroinvasión sobre todo en el colon. Al igual que la *Y. pseudotuberculosis* ureasa positiva. (*Y. pestis* es ureasa negativa). Afecta sobre todo a niños, siendo más frecuente en invierno. La vía de transmisión es fecal-oral. Se produce un compromiso ganglionar intenso. La complicación más grave es la septicemia, aunque es poco frecuente

g. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO:

Dentro de las pruebas más utilizadas para la identificación de estas bacterias están:

Realización de pruebas bioquímicas, que mediante un sustrato presente en el medio y una enzima de la bacteria nos presentan una reacción visible. Dentro de estas son la producción de indol, descarboxilación de lisina y ornitina, etc. Siempre debe sembrarse en medio selectivos como Agar EMB, Agar Mc Conkey y Agar SS. La identificación serológica es útil para subtipificar cepas de *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*, en algunos casos para determinar la especie y el serotipo y en otros para estudios epidemiológicos.⁽⁸⁾

2.1.3.2. ANTIBIOTICOS BETALACTÁMICOS

a. CONCEPTO:

Los β -lactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo β -lactámico tetragonal, esencial para su actividad antibacteriana. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, impidiendo la transpeptidación y el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglicano. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Son compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los Gram negativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en algunas situaciones. ⁽⁹⁾

b. CLASIFICACIÓN

El espectro de los β -lactámicos incluye bacterias Gram positivas, Gram negativas. No son activos sobre el *Mycoplasma* porque estos carecen de pared celular. ^{(9), (10)}

Se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Penicilinas: penicilina, amoxicilina, ticarcilina y piperacilina.
- Cefalosporinas:
 - ✓ Primera generación: cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefradina.
 - ✓ Segunda generación: cefaclor, cefuroxima.
 - ✓ Tercera generación: cefpodoxima, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima.
 - ✓ Cuarta generación: cefepime.
 - ✓ Quinta generación: ceftobiprol, ceftarolina.
- Monobactámicos: aztreonam.
- Carbapenémicos: imipenem y meropenem.

PENICILINAS

El primer miembro de los β -lactámicos, la penicilina se obtuvo en 1928 de una cepa del género *Penicillium notatum*. Están formadas por un núcleo químico común, denominado ácido 6-aminopenicilánico (6-APA o núcleo penam), constituido por 3

partes: Un anillo betalactámico, un anillo tiazolidínico y una cadena lateral unida en posición 6.

Las penicilinas constituyen el grupo de antibióticos más usados y mejor tolerados. Se caracterizan por tener una buena distribución en el organismo, baja toxicidad y actividad bactericida. La utilidad de esta penicilina natural, bencilpenicilina (penicilina G), está en función de su espectro antibacteriano relativamente reducido; cocos Gram positivos, espiroquetas y algunos organismos Gram negativos (*Neisseria*). ^{(9), (11)}

CEFALOSPORINAS

En 1945 se aisló el primer antimicrobiano cefalosporínico de cultivos del hongo *Cephalosporium acremonium* que se le denominó cefalosporina “C”. Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por un núcleo central llamado ácido 7-aminocefalosporínico (7-ACA o núcleo cefem) constituido por la fusión de dos anillos: un anillo betalactámico y un anillo dihidrotiazínico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas. Son antibióticos de amplio espectro, muy eficaces y poco tóxicos, pero que deben ser cuidadosamente seleccionados para prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana. ^{(9), (12)}

Dentro de este grupo también se incluye las cefamicinas (cefoxitin, cefotetan) que derivan de especies de *Streptomyces*, la cefamicina resulta de la adición de un grupo metoxi a C7, lo cual aumenta su actividad contra bacterias anaerobias. La más conocida es la cefoxitina que deriva de la cefamicina C.

CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos son los de mayor relevancia clínica. Difieren de las penicilinas por presentar una sustitución de un átomo de carbono por uno de azufre en posición C1, y por la adición de un doble enlace entre los átomos 2 y 3 del anillo pentagonal de la penicilina. Esto les confiere mayor afinidad por las proteínas ligadoras de penicilina (PLP), mayor potencia y un espectro antibacteriano más amplio.

Los carbapenémicos derivan del antibiótico natural tienamicina producido por el

Streptomyces catleya descubierto en 1976, a partir del cual se ha desarrollado el imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem.

El primer derivado que se utilizó, el imipenem, tiene un espectro bacteriano excepcionalmente amplio; se une con extraordinaria afinidad a la PBP2, por ello su acción antimicrobiana conduce a la producción de células bacterianas esféricas que se lisan con rapidez y facilidad. ^{(10), (11-13)}

MONOBACTÁMICOS

Los monobactámicos fueron descubiertos el año 1981, éstos son antibióticos estructuralmente relacionados con los β -lactámicos, pero con una configuración monocíclica. El término deriva de *Monocyclic Bacterially produced Betalactam*, lo que indica que los primeros fueron de origen natural, obtenidos a partir de bacterias procedentes del suelo tanto Gram positivas (*Nocardia*), como Gram negativas (*Acetobacter*, *Chromobacterium* y *Gluconobacter*). Aunque estos compuestos tienen una débil actividad antibacteriana, la simplicidad de su estructura permitió sintetizar su núcleo estructural, adicionándole diversos radicales, lo que permitió obtener más de un millar de derivados semisintéticos y sintéticos con disímiles propiedades farmacológicas.

El primer monobactámico introducido en la clínica fue el aztreonam, obtenido por síntesis. El espectro de este antibiótico (bacterias Gram negativas aerobias y anaerobias facultativas, incluyendo enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Haemophilus* y *Neisseria*) es similar a los aminoglucósidos; pero, a diferencia de ellos, no es nefrotóxico ni ototóxico, es débilmente inmunogénico y no se ha asociado a coagulopatías, por lo cual representa una alternativa a los aminoglucósidos.

El aztreonam es muy estable a la hidrólisis de la β -lactamasa bacteriana y además presenta una cierta especificidad por las PBP-3, proteína que interviene en la división bacteriana. ⁽¹¹⁾

c. INHIBIDORES DE LAS β -LACTAMASAS (IBL)

Los IBL deben atravesar los canales porínicos de la pared celular bacteriana y alcanzar concentraciones adecuadas en el espacio periplásmico de los bacilos Gram negativos, donde se encuentra la β -lactamasa. Según su mecanismo de acción se distinguen dos tipos de IBL:

- *Inhibidores reversibles*: Se unen a las β -lactamasas, pero no la destruyen y pueden disociarse de ella, perdiendo eficacia a medida que su concentración disminuye.
- *Inhibidores irreversibles*: Se unen a la β -lactamasa, alterándola y destruyendo su actividad en forma permanente, la enzima queda modificada químicamente de forma definitiva, mientras que el IBL sufre un proceso de autodegradación.

El inhibidor se une a la β -lactamasa impidiendo que el β -lactámico sea destruido, dejando al antibiótico activo y libre para que ejerza su efecto.

Los IBL disponibles son ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. ⁽¹³⁾

d. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS β -LACTÁMICOS

Los antibióticos β -lactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetil murámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de péptidos que se unen entre sí para formar una malla. Los β -lactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, donde se sintetiza la pared celular. Los β -lactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. ^{(14), (15)}

e. RESISTENCIA BACTERIANA

Las enterobacterias pueden generar resistencia bacteriana, capacidad que tienen los microorganismos para evadir la acción de los antimicrobianos. Esta resistencia ha aumentado en los últimos años, representando un problema de salud pública cada vez más importante.

La era antibiótica moderna se inició hace más de 80 años con el descubrimiento de la penicilina y otras sustancias similares, capaces de eliminar las bacterias. Tras los primeros y extraordinarios resultados la humanidad concibió la idea de eliminar

las enfermedades infecciosas; pero la frecuente prescripción inadecuada, automedicación y expendio de antimicrobianos sin receta médica ha generado la selección de mutantes resistentes en el ambiente hospitalario y en la comunidad, ocasionando fracaso terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas, siendo uno de los principales problemas en todo el mundo, en particular en países de África, Asia y América Latina.^{(16),(17)}

f. TIPOS DE RESISTENCIA

A. Resistencia Natural

También conocida como resistencia intrínseca, característica natural de determinados grupos de bacterias, siendo especie o género específico, demuestra el espectro natural del antibiótico. Esto puede ayudar a la identificación del microorganismo según el fenotipo presentado en la prueba de sensibilidad. Ejemplo: *Enterococcus* resistente a cefalosporinas y *Klebsiella* resistente a la ampicilina.^{(15), (16)}

B. Resistencia Adquirida

Las bacterias adquieren resistencia por diferentes mecanismos genéticos:

- Por mutación durante el proceso de replicación donde puede ocurrir errores que modifican la secuencia de la codificación del ADN, consecuentemente, la alteración de la información contenida en el ADN original.
- Por transferencia de ADN mediante la conjugación, transducción y transformación.⁽²⁰⁾

g. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias pueden desarrollar mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción, esto le permite gran capacidad de adaptación. Los mecanismos de resistencia de las bacterias son fundamentalmente tres:

Modificaciones en el sitio blanco

Los antibióticos se ligan a sitios específicos en la bacteria. Si este sitio fuera alterado, el antibiótico no puede ligarse y se torna ineficiente contra la bacteria. Esta alteración es físico - química, disminuye la afinidad de la droga por el lugar y hace que haya pérdida de la actividad antimicrobiana. Existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo como las modificaciones en el gen que codifica el blanco del antibiótico,

ejemplo alteraciones de las PBP (proteína ligadora de penicilina) de *Streptococcus pneumoniae* que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2 en *Staphylococcus spp. meticilinorresistentes* o la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.

Trastornos de la permeabilidad

A. Alteraciones de las membranas bacterianas

La alteración en la expresión de los canales de porinas modifica la penetración y la consecuente acción de diferentes antibióticos. Se considera que los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo, a la hidrólisis enzimática, sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos.

B. Eflujo activo de antibióticos

Propiedad de expulsar activamente los antibióticos fuera de la célula, contribuyendo a una disminución de la concentración adecuada de la droga y consecuentemente su acción no- efectiva (bomba de eflujo), éste es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como β -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol.

Inactivación enzimática

Mecanismo bastante frecuente relacionado con la producción de diferentes enzimas. Ciertas bacterias producen enzimas que neutralizan el antibiótico o sus efectos antimicrobianos. Principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las β -lactamasas y los β -lactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos.⁽¹⁷⁾

h. β -LACTAMASAS

Las β -lactamasas son enzimas que inactivan los antibióticos β -lactámicos al hidrolizar el anillo β -lactámico de los mismos. La mayoría de β -lactamasas inactivan ya sea penicilinas o cefalosporinas; pero algunas son capaces de inactivar ambos tipos de antibióticos. La mayoría de bacterias Gram positivas secretan sus β -lactamasas, que inactivan los agentes antimicrobianos β -lactámicos extracelularmente, en el medio

que las rodea. En contraste, las β -lactamasas de las bacterias Gram negativas permanecen dentro de la célula e inactivan los β -lactámicos en el espacio periplásmico, esto es, en el espacio entre la membrana externa y la membrana citoplasmática. ⁽¹⁴⁾

El número de β -lactamasas actualmente descrito es sumamente elevado, incrementándose de manera continua, se han caracterizado más de 1000 β -lactamasas, las familias de los genes más comunes dentro de las enterobacterias son: blaTEM, blaSHV, blaCTX-M. ⁽¹⁸⁾

i. CLASIFICACIÓN DE LAS β LACTAMASAS

Actualmente se encuentran en uso dos esquemas de clasificación: la clasificación de Ambler basada en la estructura molecular, distingue cuatro clases de β -lactamasas en función de sus secuencias aminoacídicas. Las clases A, C y D son serina β -lactamasas y la clase B metalo- β -lactamasas dependientes de zinc. Por su parte, la clasificación de Bush-Jacoby, modelo funcional, separa las β -lactamasas en función de los sustratos que hidroliza y de sus perfiles de inhibición, distingue tres categorías y múltiples subgrupos: grupo 1 (clase C de Ambler) cefalosporinasas, grupo 2 (clases A y D de Ambler) representan el mayor grupo de β -lactamasas y el grupo 3 (clase B de Ambler) corresponden a las metalo- β -lactamasas.

La clase A de Ambler y el grupo 2 de Bush comprenden a las BLEE, siendo descritas las enzimas tipo TEM, SHV y CTX. La clase B de Ambler y el grupo 3 de Bush incluyen a las metalo- β -lactamasas, que requieren del metal zinc como cofactor, los genes codificantes están localizados en cromosomas o plásmidos. La clase C de Ambler y el grupo 1 de Bush, incluye un grupo de β -lactamasas tipo AmpC encontradas en algunos bacilos Gram negativos. La clase D de Ambler y grupo 2d de Bush, incluye BLEE tipo OXA, el comportamiento de estas enzimas es variable y son difíciles de detectar por los métodos de rutina en el laboratorio, estas enzimas resultan frecuentemente en Gram negativos como *Acinetobacter* spp. ⁽¹⁹⁾ La clasificación de las β -lactamasas se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de β -lactamasas de Bush, Jacoby

Bush-Jacoby Grupo 2009	Clase molecular Ambler	Sustrato	Inhibidor		Enzima representativa
			AC	EDTA	
1	C	Cefalosporinas			ACT-1,CMY-2,FOX-1,MIR-1
1e	C	Cefalosporinas			GC1, CMY-37
2 ^a	A	Penicilinas	Si		PC1
2b	A	Penicilinas,cefalosporinas	Si		TEM-1,TEM-2,SHV-1
2be*	A	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactámicos	Si		TEM-3,SHV-2,CTX-M-15,PER-1,VEB-1
2br	A	Penicilinas			TEM-30,SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactámicos			TEM-50
2c	A	Carbenicilina	Si		PSE-1,CARB-3
2ce	A	Carbenicilina	Si		RTG-4
2d	D	Cloxacilina			OXA-1,OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido,			OXA-11,OXA-15
2df	D	Carbapenémicos			OXA-23,OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Si		CepA
2f	A	Carbapenémicos			KPC-2,IMI-1,SME-1
3 ^a	B	Carbapenémicos		Si	IMP-1,VIM-1,SME-1
3b	B	Carbapenémicos		Si	L1,CAU-1,GOB-1,FEZ-1

Fuente: (Bush, Jacoby et al.2010) ⁽¹⁹⁾

AC: Acido Clavulánico (Inhibidor de β -lactamasas), * β -lactamasas de espectro extendido.

j. β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

La presencia de mutaciones en los genes que codifican las β -lactamasas clásicas (*bla*TEM-1, *bla*TEM-2, *bla*SHV-1), dieron lugar a las llamadas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que pertenecen al subgrupo 2be de la clasificación de Bush y Jacoby. ⁽¹⁹⁾

Las BLEE son enzimas codificadas por plásmidos, capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera, cuarta generación y los monobactámicos, pero no las cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de β -lactamasas como el tazobactam y el sulbactam.

Las cepas productoras de BLEE, en su mayoría son enterobacterias, con mayor frecuencia *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pero también se ha identificado en otras especies de bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*. ^{(20), (21)}

A las BLEE tipo TEM y SHV se les ha unido las enzimas BLEE tipo CTX-M, detectado por primera vez a finales de 1980 en los aislados clínicos de la familia Enterobacteriaceae en Europa y Argentina. Desde mediados de la década de 1990 la aparición de enzimas CTX-M se ha observado en varias partes del mundo, incluyendo Europa, América del Norte, América del sur, Asia y África, estas enzimas actúan hidrolizando las oximino - cefalosporinas preferentemente cefotaxima. ⁽²²⁾

Actualmente se han identificado al menos 223 β -lactamasas tipo TEM, 191 enzimas tipo SHV y 166 enzimas tipo CTX-M.

Junto con las variantes de BLEE tipo TEM y SHV las β -lactamasas tipo CTX-M son reconocidos como uno de los más importantes BLEE adquiridos en la propagación de enterobacterias en todo el mundo. La mayoría de las cepas productoras de enzimas tipo CTX-M han sido implicadas en las infecciones nosocomiales y en infecciones adquiridas en la comunidad. ^{(18), (23)}

La aparición de las BLEE ha dificultado enormemente el tratamiento antibiótico de numerosas infecciones bacterianas porque presentan resistencia a la gran mayoría de los β -lactámicos y altas tasas de resistencias a los antimicrobianos de otras familias. Estas bacterias resistentes pueden transmitir los genes de resistencia por transferencia

horizontal, intercambio de plásmidos, generando así un problema terapéutico. ^{(24), (25-26)}

k. BLEE COMUNITARIAS EN EL PERU

En un estudio realizado el año 2015 en el Instituto Nacional del Niño, en Lima Se identificaron un total de 1198 enterobacterias provenientes de las diferentes muestras con solicitud de cultivos. El 63,5% (761/1198) de las muestras provenían de pacientes de comunidad y el 36,5% (437/1198) de muestras provenientes de pacientes hospitalizados. De los comunitarios el 64,9% (494/761) fueron *E. coli* y el 8,8% (66/761) fueron *K. pneumoniae*. De los hospitalizados el 52,6% (230/437) fueron *E. coli* y el 26,3% (115/437) fueron *K. pneumoniae*. ⁽³⁰⁾

BLEE en los aislamientos comunitarios

De los aislamientos recuperados de muestras comunitarias; el 27,3% (135/494) fueron *E. coli* productoras de BLEE y el 28,7% (19/66) fueron *K. pneumoniae* productora de BLEE. Además, el 3,7% (5/135) de las *E. coli* productoras de BLEE también producían β -lactamasa tipo AmpC y el 5,2% (1/19) de las *K. pneumoniae* productoras de BLEE también producían β -lactamasa tipo AmpC.

De los aislamientos comunitarios, estos provenían de Consultorio Externo 77,2% (*E. coli* 104/154; *K. pneumoniae* 15/154); Emergencia 12,4% (*E. coli* 19/154); Servicio bajo tarifario diferenciado 10,4% (*E. coli* 12/154; *K. pneumoniae* 4/154). Todos los aislamientos comunitarios fueron recuperados de muestras de orina.

Las Enterobacterias productoras de BLEE aisladas de muestras comunitarias, categorizadas de acuerdo al grupo etario y género, se observó lo siguiente: 50,6% (78/154) lactantes; 14,3% (22/154) prescolares; 29,9% (46/154) escolares y 5,2% (7/154) adolescente. En cuanto al género, en las enterobacterias productoras de BLEE en el sexo femenino (63%: 97/154) fue superior al del sexo masculino (37%: 57/154).

Análisis de la susceptibilidad antimicrobiana

***E. coli* productores de BLEE en los aislamientos comunitarios**

En el grupo de las quinolonas, la ciprofloxacina presento una resistencia de 77,8%, la más alta de todas, además 9,6% de los aislamientos presentaron una sensibilidad límite pudiendo mutar a resistentes durante el tratamiento antibiótico. La evaluación del grupo de los aminoglucósidos se realizó con gentamicina y amikacina, donde se mostró una alta tasa de resistencia con el 57,8% para gentamicina y por el contrario se

mostró una baja tasa de resistencia para amikacina de 6,7%, presentando una alta sensibilidad con 80,0%.

La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol fue alta con el 71,1%. La resistencia al cloranfenicol fue de 23,7% con una buena sensibilidad de 74,1%. Nitrofurantoina presento un bajo nivel de resistencia con 10,4% y una muy alta sensibilidad con 85,9%. La resistencia cefoxitina fue de solo el 5,9%. Todos los aislados eran sensibles a los carbapenémicos. ⁽³⁰⁾

***K. pneumoniae* productores de BLEE en los aislamientos comunitarios**

Trimetoprim-sulfametoxazol presento la más alta resistencia con 89,5%. Ciprofloxacina presento una resistencia de 63,2%; además 15,8% presentaron una sensibilidad límite. En cuanto a los aminoglucósidos, la gentamicina mostró una resistencia de 63,2%, amikacina no presento resistencia alguna, pero una sensibilidad del 100,0%.

La resistencia al cloranfenicol fue de 26,3%, a nitrofurantoina una resistencia de 42,1%. La resistencia frente a cefoxitina fue de 10,5%. Todos los aislados eran sensibles a los carbapenémicos.

Entre el grupo de cefalosporinas, aunque todas deben ser interpretadas y reportadas como resistentes, el 5,3% de aislamientos eran sensibles a ceftazidima y también el 5,3% a cefepime, según los puntos de corte CLSI 2013. ⁽³⁰⁾

I. MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN FENOTÍPICA DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Método de screening para detección de BLEE según CLSI*2015

En esta prueba se busca la disminución de los halos de inhibición en los discos de screening: cefpodoxima (10 μ g), ceftazidima (30 μ g), aztreonam (30 μ g), cefotaxima (30 μ g) y ceftriaxona (30 μ g) que permitan sospechar la presencia de BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *P. mirabilis*. Se considera sospechoso de BLEE, cuando la cepa presenta halos de inhibición iguales o inferiores a los diámetros referidos en la Tabla 2, para al menos uno de los antibióticos. ⁽²⁷⁾

Tabla 2. Diámetros críticos de screening para la detección de β -lactamasas de espectro extendido CLSI* 2015

<i>E. coli, K. oxytoca y K. P. pneumoniae</i>		
Cefpodoxima	10 μ g	≤ 17 mm
Ceftazidima	30 μ g	≤ 22 mm
Aztreonam	30 μ g	≤ 27 mm
Cefotaxima	30 μ g	≤ 27 mm
Ceftriaxona	30 μ g	≤ 25 mm
<i>P. mirabilis</i>		
Cefpodoxima	10 μ g	≤ 22 mm
Ceftazidima	30 μ g	≤ 22 mm
Cefotaxima	30 μ g	≤ 27 mm

*Clinical and Laboratory Standards Institute January 2015

Prueba confirmatoria BLEE-CLSI (Método Americano)

Este método confirmatorio emplea discos de ceftazidima (30 μ g) y cefotaxima (30 μ g) con y sin ácido clavulánico (10 μ g), este último es un inhibidor de las BLEE. Una diferencia mayor o igual a 5 mm de los diámetros de los halos de inhibición entre los discos de ceftazidima - ácido clavulánico (30/10 μ g) y ceftazidima solo o cefotaxima-ácido clavulánico (30/10 μ g) y cefotaxima es interpretada como resultado positivo. ⁽²⁷⁾

Prueba confirmatoria BLEE – Método de Jarlier (Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología)²

Conocido como prueba de sinergia del doble disco porque está basado en la sinergia entre las cefalosporinas de espectro extendido o los monobactámicos y el disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 µg).

Los discos de ceftazidima (30 µg), cefotaxima (30 µg) y cefepime (30 µg) se disponen a 20 mm del disco de amoxicilina/ácido clavulánico (distancia de centro a centro de los discos). Si una imagen de sinergia aparece entre el disco amoxicilina/clavulánico y cualquiera de los cuatro antibióticos probados se toma como evidencia de la producción de BLEE, de lo contrario se le considera prueba negativa. ^{(28), (29)}

2.2. Formulación Del Problema

¿Cuál será la Prevalencia de enterobacterias BLEE (+) comunitarias en urocultivos de pacientes de consulta externa del Hospital Provincial Docente Belén. Lambayeque. Agosto 2015 – Noviembre 2016?

2.3. Hipótesis

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE (+) comunitarias es superior al 50%, siendo más elevada para *E. coli*, que para *Klebsiella* spp; en urocultivos de pacientes de consulta externa del Hospital Provincial Docente Belén durante el periodo de agosto – 2015 a noviembre del 2016.

2.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

a. OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE (+) comunitarias en urocultivos de pacientes de consulta externa del Hospital Provincial Docente Belén. Lambayeque. Agosto 2015 – octubre 2016.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar los antibióticos a los que presentan mayor corresponsencia las enterobacterias BLEE (+) comunitarias.

- ✓ Evaluar el tipo de población; según edad, con mayor índice de enterobacterias BLEE (+) comunitarias.
- ✓ Detallar las especies de enterobacterias con mayor producción de BLEE (+) comunitarias.
- ✓ Demostrar el sexo con mayor índice de enterobacterias BLEE (+) comunitarias.
- ✓ Indicar el mayor número de casos positivos para enterobacterias BLEE comunitarias, en el consultorio externo, según servicio de procedencia.

2.5. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Actualmente existen escasas investigaciones sobre las enterobacterias BLEE (+) aisladas a partir de urocultivos, y las que se han realizado se enfocan en los aislamientos hospitalarios.

Con frecuencia, al realizar la lectura de un antibiograma observaba que la resistencia a los betalactámicos, por enterobacterias productoras de betalactamasas; no solo provenía de los pacientes hospitalizados sino también de aquellos ingresados por consulta externa. Al identificar esta situación se decidió investigar la prevalencia de las enterobacterias BLEE (+) comunitarias aisladas a partir de urocultivos, por el elevado número de casos encontrados en pacientes de consulta externa; y por ende obtener información acerca de la situación epidemiológica sobre este fenómeno.

Asimismo, este estudio será de apoyo para nuevas investigaciones que permitan su detección, y con ello contribuir a una terapéutica más eficiente.

2.6. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y CONCEPTOS

- ✓ **Enterobacterias:** Grupo de bacterias ubicuas que generalmente se encuentran en el suelo, el agua y el tracto gastrointestinal de los animales, incluido el hombre.
- ✓ **Betalactámicos:** Grupo de antibióticos, con una amplia utilidad clínica, que incluyen: cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos.
- ✓ **Betalactamasas:** Enzima que cataliza la hidrólisis del anillo betalactámico de algunas penicilinas y cefalosporinas, con formación de ácido penicilínico y pérdida de eficacia del antibiótico.
- ✓ **Comunitarias:** Dícese de aquellas enfermedades adquiridas en la comunidad.
- ✓ **Método de discodifusión (Kirby - Bauer):** Conjunto de procedimientos destinados a identificar detalladamente los antibióticos a los que una determinada bacteria es resistente, intermedia o sensible, dependiendo de la capacidad in vitro del antibiótico para inhibir su crecimiento.
- ✓ **Sinergismo:** Imagen de unión que aparece entre los discos de Amoxicilina + ácido clavulánico y alguna cefalosporina de tercera generación o un monobactámico (aztreonam), en el antibiograma, según el método francés.
- ✓ **Antibiograma:** Método empleado en bacteriología para reconocer la sensibilidad in vitro de un germen, frente a diferentes antibióticos. Sobre una placa de agar se mide el diámetro del halo libre de colonias producido por un antibiótico.
- ✓ **Resistencia bacteriana:** capacidad de resistencia relativa, que depende del límite de tolerancia, que muestran los agentes patógenos frente a las sustancias antimicrobianas (antibióticos y quimioterápicos) cuando el nivel de éstas en el suero sanguíneo o en los tejidos es demasiado bajo, al quedar por debajo de la concentración inhibitoria mínima, que puede determinarse mediante prueba de difusión de agar; también por el antibiograma, prueba del halo.

2.7. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable de estudio: Enterobacterias BLEE(+)

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES	ÍNDICES	ESCALA	INSTRUMENTOS
Variable: Enterobacterias BLEE (+)	ENTEROBACTERIAS Familia de bacterias aerobias y anaerobias que incluye organismos entéricos patógenos y no patógenos. Los géneros más importantes de esta familia son: <i>Escherichia</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Salmonella</i> y <i>shiguela</i>. BLEE: Enzima que cataliza la hidrólisis del anillo betalactámico de algunas penicilinas y cefalosporinas, con formación de ácido penicilínico y pérdida de eficacia del antibiótico.	Mediante un urocultivo y pruebas bioquímicas se puede identificar la enterobacteria responsable de una ITU. Mediante el antibiograma por el método de discodifusión se puede identificar si una enterobacteria es productora de BLEE.	M I C R O B I O L O G I C A	Urocultivo ANTIBIOGRAMA	Recuento de colonias Pruebas bioquímicas Tinción Gram Germen aislado M. FRANCES RESISTENTE INTERMEDIO SENSIBLE	INTERVALO 0 -100, 000UFC Nominal CITRATO TSI LIA MIO Nominal Nominal Ordinal:	Reporte e interpretación de los resultados

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de investigación.

El presente estudio es de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo, porque describe cual es la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes con infecciones urinarias de origen comunitario, en un periodo de tiempo; y retrospectivo porque se desarrolló en un periodo pasado y los datos fueron analizados en el presente.

3.2. Diseño de contrastación de hipótesis.

No experimental, porque la investigación se basó en observar la producción de BLEE en las enterobacterias tal y como suceden en su microambiente, sin la intervención o manipulación del investigador.

3.3. Población y muestra: tipo de muestreo, tamaño de muestra.

a) Población:

Estuvo constituida por todos los urocultivos realizados en el Laboratorio Clínico – área de Microbiología del Hospital Provincial Docente Belén – Lambayeque, durante el periodo Agosto de 2015 – Noviembre de 2016.

b) Muestra:

Estuvo representada por 1378 urocultivos provenientes de pacientes atendidos por Consulta Externa durante agosto 2015 – noviembre 2016; el tipo de muestreo empleado fue aleatorio.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Todos los datos fueron obtenidos tras la lectura de los urocultivos, mediante la interpretación de los resultados, según los criterios del CLSI 2015 y estos resultados fueron registrados en el cuaderno de reporte del Área de Microbiología.

3.5. Análisis estadístico de los datos.

Este se llevó a cabo mediante un software estadístico SPSS v23.0

IV. RESULTADOS

CUADRO N° 01 :

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES AMBULATORIOS CON ITU DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

CASOS DE ITU		(n°)	(%)
POSITIVOS	ITU BACTERIANA	413	29.97
	ITU POR HONGOS	16	1.16
NEGATIVOS		949	68.87
TOTAL		1378	100.00

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

INTERPRETACION:

Del total de pacientes sometidos al estudio el 68.87% (949 pacientes) no presentaron ITU; mientras que el 29.97% (413 pacientes) presentaron ITU de etiología bacteriana, y el 1.16% presentó ITU ocasionada por hongos del género *Cándida* spp.

Esto sugiere que existe una elevada prevalencia de Infecciones de tracto urinario de origen bacteriano, lo que reafirma nuestra hipótesis.

CUADRO N° 02:

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ITU, POR ENTEROBACTERIAS BLEE+ COMUNITARIAS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

CASOS DE BLEE	(n°)	(%)
POSITIVOS	76	18.40
NEGATIVOS	337	81.60
TOTAL	413	100.00

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

INTERPRETACION:

Del total de pacientes que presentaron infección urinaria el 81.60 % (337 pacientes) presentaron ITU por bacterias no productores de BLEE; mientras que el 18.40 % (76 pacientes) presentaron ITU por enterobacterias BLEE comunitarias; por lo tanto, la prevalencia de ITUs por enterobacterias productoras de BLEE comunitarias es inferior al 50%.

Diversos factores como las enfermedades crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal, pacientes inmunodeprimidos) conllevan a un elevado número de ITU por enterobacterias productoras de BLEE.

CUADRO N° 03:

DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTIBIOTICOS A LOS QUE SE PRESENTÓ MAYOR CORRESISTENCIA DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

ANTIBIOTICOS	R (%)	I (%)	S (%)
ÁCIDO NALIDÍXICO	93.18	4.55	2.27
NORFLOXACINO	88.10	2.38	9.52
CIPROFLOXACINO	84.06	4.35	11.59
AMOXIC. + AC CLAV	82.26	12.90	4.84
SULFAMETOX. TRIM	76.09	4.35	19.57
GENTAMICINA	54.55	6.82	38.64
SULBACTAM- AMPICILINA	50.00	50.00	---
CLORANFENICOL	40.00	20.00	40.00
NITROFURANTOÍNA	16.67	8.33	75.00
AMIKACINA	8.57	28.57	62.86
CEFEPIME	33.33	62.50	4.17

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

Interpretación:

Existe una elevada coresistencia a ácido nalidíxico en 93.18% de todos los casos, norfloxacino 88.10%, ciprofloxacino 84.06%, amoxicilina + ácido clavulánico 82.26%, sulfametoxazol trimetropima 76.09%, gentamicina, 54.55%. sulbactam ampicilina 50%, cloranfenicol 40%, nitrofurantoína 16.67%, amikacina 8.57%, cefepime 33.33%.

Además de la característica resistencia de estas bacterias hacia las cefalosporinas de segunda - tercera generación y monobactámicos, también lo hacen hacia otros grupos de antibióticos, llevando hacia una elevada prevalencia de ITUs bacterianas.

CUADRO N° 04:

DISTRIBUCION DE LA POBLACIÓN SOMETIDA A ESTUDIO SEGÚN CATEGORÍA DE EDAD DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

Edad (Años)	(n°)	(%)
1-10	4	5,3
11-20	6	7,9
21-30	11	14,5
31-40	6	7,9
41-50	9	11,8
51-60	15	19,7
61-70	9	11,8
71-80	12	15,8
81-90	3	3,9
91-100	1	1,3
Total	76	100,0

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

Interpretación: El 19.7 % del total de pacientes con ITU, ocasionada por bacterias productoras de BLEE comunitarias, tiene entre 51 – 61 años; mientras que el 1.3% presento edades entre 91 – 100 años.

Debido a que existen diversos factores que predisponen a la población de la tercera edad a desarrollar ITUs con mayor frecuencia, se presenta un elevado porcentaje de prevalencia en ellos.

CUADRO N° 05

DISTRIBUCIÓN DE LAS ESPECIES BACTERIANAS PRODUCTORAS DE BLEE COMUNITARIAS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

Enterobacteria	(n°)	(%)
<i>Escherichia coli</i>	66	86.84
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1.32
<i>Proteus mirabilis</i>	4	5.26
<i>Serratia marcescens</i>	5	6.58
Total	76	100,0

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

Interpretación:

El 86.84%(66 aislamientos) de las bacterias productoras de BLEE comunitarias, fueron *Escherichia coli*, seguido de *Serratia marcescens* con 6.58% (5 aislamientos); mientras que el menor número de enterobacterias productoras de BLEE comunitarias fue *Klebsiella pneumoniae* con 1.32%(1 aislamiento).

El origen de las ITU en la mayoría de afectados es de tipo bacteriano y de ellos *Escherichia coli* es la mayor productora de BLEE en pacientes ambulatorios.

CUADRO N° 06

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACION SOMETIDA A ESTUDIO, SEGÚN SEXO DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE.

Sexo	(n°)	(%)
Femenino	61	80,3
Masculino	15	19,7
Total	76	100,0

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

Interpretación:

Del total de pacientes sometidos al estudio el 80.3% (61 pacientes) fueron del sexo femenino; mientras que el 19.7%(15 pacientes) fueron del sexo masculino.

Debido a diversos factores (uso de espermicidas, gestación, tampón vaginal, relaciones sexuales frecuentes, etc) las mujeres tienden a hacer una mayor prevalencia de ITU bacteriana.

CUADRO N° 07

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL SERVICIO HOSPITALARIO DE PROCEDENCIA, DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE

Servicio	(n°)	(%)
Cirugía	2	2.63
Medicina	54	71.05
Ginecoobstetricia	12	15.79
Pediatría	4	5.26
Urología	4	5.26
Total	76	100,00

FUENTE: Base de Datos SISMED Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque.

Interpretación:

Del total de pacientes sometidos al estudio, el 71.05%(54 pacientes) provenían del consultorio externo de medicina; mientras que el 2.63%(2 pacientes) del consultorio de cirugía.

Al acudir los pacientes ambulatorios a consulta en el hospital van dirigidos hacia medicina general, lo que conlleva a que se presente una elevada prevalencia de ITU por enterobacterias BLEE en este tipo de consultorio externo.

V. DISCUSIÓN

A pesar de haberse observado un elevado número de casos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de origen comunitario, la prevalencia obtenida fue de 18.40% en la población estudiada.

Realizando una revisión bibliográfica se constata que la mayoría de estudios sobre prevalencia de BLEE en el Perú están enfocados en aislamientos hospitalarios, por lo que existen pocos datos referidos a este a aislamientos comunitarios y su resistencia a los antibióticos. En el presente estudio del 18.40% de bacterias productoras de BLEE comunitarias; de las cuales el 86.84% son cepas de *Escherichia coli* y, el 1.32% corresponden a *Klebsiella pneumoniae*.

En una publicación del año 2013, Salles *et al*, muestra que en América latina se observa que más de un cuarto de aislamientos de *E. coli* (27%) y más de un tercio de *K. pneumoniae* (38%) fueron BLEE positivo. La prevalencia de Productores de BLEE en *E. coli* y *Klebsiella spp* asociado con infecciones adquiridas en la comunidad, en particular, fue 29%. (30)

Bravo, Yuliana (2008), en su estudio: “Factores asociados a la presencia de enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes atendidos en el servicio de Laboratorio Clínico – Área de Microbiología del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque Agosto – Diciembre del 2007, abarco una muestra de 151 pacientes que ingresaron al servicio de microbiología de los cuales 51 fueron positivos para especies bacterianas (33.8%), de las cuales 35 fueron sospechosas de BLEE. Asimismo (12/35) fueron positivas de BLEE (34.29%); concluyendo en que se incidencia de aislamiento positivos de BLEE fue del 34.29%, incluyendo a pacientes externos y hospitalizados.

En la investigación que se desarrolló en el mismo Hospital por el periodo de Agosto de 2015 – Noviembre de 2016, el 29.97% de pacientes fue positivos para especies bacterianas, solo en pacientes externos.

Dentro de los antibióticos aplicados se observa una elevada coresistencia al ácido nalidíxico (93.18%), fluoroquinolonas (ciprofloxacino(84.06%) y norfloxacino (88.10%)), sulfametoxazol-trimetropima (76.09%). En los aminoglucósidos se observa

una coresistencia superior al 50% (54.55%) a gentamicina; mientras que es de 8.57% para amikacina a pesar de pertenecer ambas a la misma familia. La resistencia a amoxicilina + ácido clavulánico es de 82.26% a pesar de que el ácido clavulánico inhibe la actividad in vitro de las betalactamasas.

Las edades en las que se presentan el mayor número de casos son en la tercera etapa de vida, entre 51 – 60 y 61 – 70 años, con 19.7 % y 11.8 respectivamente. Mientras que los pacientes entre 91 – 100 años y 81 – 90 años, frecuentemente adquieren ITU por enterobacterias BLEE hospitalarias, por las hospitalizaciones frecuentes que realizan.

Al igual que la prevalencia de ITU es elevada en mujeres, la resistencia a betalactámicos es más elevada en mujeres, siendo en el presente estudio de 80.3 %.

VI. CONCLUSIONES

1. Del total de urocultivos realizados el 31.13% (429/1378) presentó infección urinaria, de las cuales el 29.97(413/1378) fue de tipo bacteriana y el 1.16% fue ocasionada por hongos del género *Candida* spp.
2. La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE comunitarias es 18.40% (76/413).
3. Los antibióticos a los que se presentó corresponsencia, fueron: ácido nalidixico en 93.18% de todos los casos, norfloxacino 88.10%, ciprofloxacino 84.06%, amoxicilina + ácido clavulánico 82.26%, sulfametoxazol trimetoprima 76.09%, gentamicina, 54.55%. sulbactam ampicilina 50%, cloranfenicol 40%, nitrofurantoína 16.67%, amikacina 8.57%, cefepime 33.33%, el 100% fue sensible a los carbapenémicos.
4. Las edades en las que se presentó el mayor número de casos fueron entre 51 -61 años con 19.7 % del total de pacientes con ITU, ocasionada por bacterias productoras de BLEE comunitarias.
5. Entre las enterobacterias productoras de BLEE comunitarias se tuvo: El 86.84%(66 aislamientos) fueron *Escherichia coli*, seguido de *Serratia marcescens* con 6.58% (5 aislamientos); mientras que el menor número de enterobacterias productoras de BLEE comunitarias fue *Klebsiella pneumoniae* con 1.32%(1 aislamiento).
6. Del total de pacientes sometidos al estudio el 80.3% (61 pacientes) fueron del sexo femenino; mientras que el 19.7%(15 pacientes) fueron del sexo masculino.
7. Del total de pacientes sometidos al estudio, el 71.05%(54 pacientes) provenían del consultorio externo de medicina; mientras que el 2.63%(2 pacientes) del consultorio de cirugía.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que se hagan más estudios sobre este fenómeno en distintos hospitales de la comunidad y obtener más datos epidemiológicos sobre nuestra realidad problemática respecto a este fenómeno.
2. Realizar campañas orientadas a educar a los pacientes sobre esta problemática y por ende evitar que se automediquen, sin haber realizado algún examen de orina o un urocultivo.
3. Realizar más investigaciones en el laboratorio clínico, independientemente del tema que sea porque a través de las dudas que se tengan, se deslumbrará grandes conocimientos.
4. Continuar estudios destinados a identificar la resistencia a antibióticos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopez L y Álvaro P. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente[Internet].2007. [Citado el 25 de octubre de 2016]; *Enferm Infecc Microbiol Clin* ;25 Supl. 2:23-8. Recuperado a partir de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13112085>
2. García C, Astocondor L y Banda C. Enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. [Internet]. 2012. [citado el 25 de octubre de 2016]; *Acta Med Per* 29(3). Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v29n3/a07v29n3.pdf>
3. Gniadkowski, M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. [Internet]. 2001. [Citado el 25 de octubre de 2016]; *Clin Microbiol Infect* ; 7:597-608. Recuperado a partir de: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X14640490?token=ABBF4D3249D7EEC8450D1A89577BC0904DAB77327C34CB9F6B6807ACCE D57F02FB03E73E32E97448AEA4A642AE10B6BC>
4. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. [Internet]. 1996. [Citado el 26 de octubre de 2016]; *Clin Microbiol Rev*; 9:1-17. Recuerado a partir de: <https://cmr.asm.org/content/9/1/1>
5. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community.[Internet]. 2005. [Citado el 26 de octubre de 2016]; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 56, 52–59. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/jac/article/56/1/52/706767>
6. Laboratorio de IRAS e IHH. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima – 2008. Laboratorio *DE IRAs e IHH. CNSP*. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/boletin/pdf/bol%204-08.pdf>
7. Rivera Jacinto M, Rodríguez Ulloa C, Huayán Dávila G, Mercado Martinez P. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de

- espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. [Internet]. 2011 [Citado el 10 de noviembre de 2016]; Rev Med Hered 22 (2), 2011. Recuperado a partir de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2011000200005&script=sci_arttext
8. Microbiología. Enterobacterias. [Internet]. [Citado el 10 de noviembre de 2016]. Recuperado a partir de : <http://apuntesytrabajosdemicrobiologia.blogspot.pe/2014/08/caracteristicasgeneralesdelas.html>.
 9. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. [Internet]. 2009. [citado el 10 de noviembre de 2016]; Enferm Infecc Microbiol Clin; 27(02): 116-29. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08000323>
 10. Sacaquispe Contreras R, Velasquez Pomar J. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. 2002. INS Perú. 35p
 11. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. [Internet]. 2002. [citado el 10 de noviembre de 2019]; Temas de Bacteriología y Virología médica. 2ª Edición.pp.631-637. Recuperado a partir de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/>.
 12. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. [Intenet]. 2010. [citado el 10 de noviembre de 2016]. Enferm Infecc Microbiol Clin ; 28(9): 638-645. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10002193>
 13. Alvarado J. Antibióticos y Quimioterápicos. [Internet]. 2006. [citado el 10 de noviembre de 2016]. 2da Edición, Perú, AMP Ediciones Apuntes Médicos del Perú.2006; pp: 34-36.
 14. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. [Internet]. Temas de Bacteriología y Virología médica.2006. [citado el 15 de noviembre de 2016]. Recuperado a partir de:

<http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf>

15. Cavalieri Stephen J et al. Manual de Pruebas de Susceptibilidad. Departments of Laboratory Medicine and Microbiology. [Internet]. Seattle, Washington (USA). University of Washington. Departments of Laboratory Medicine and Microbiology. 2005. [citado el 15 de noviembre de 2016]. Recuperado a partir de: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf>
16. Rossi F, Andreazzi DB. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. [Internet]. 2005. [citado el 15 de noviembre de 2016]. Recuperado a partir de: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-441615?lang=es>
17. Rodriguez Otero J. Resistencia a los antibióticos: la evolución en acción. [Internet]. 2011. [citado el 15 de noviembre de 2016]. Dendra Médica. Revista de Humanidades ;10(1):56-64; Recuperado a partir de: http://www.dendramedica.es/revista/v10n1/Resistencia_a_los_antibioticos.pdf
18. Lahey Clinic. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. [Internet]. 2013. Citado el 15 de noviembre de 2016. Burlington, MA: Lahey Clinic Foundation. OMICS_06973
19. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. [Internet]. 2009 [Citado el 20 de noviembre de 2016]; Antimicrob Agents Chemother; 54(3):969-76. Recuperado a partir de: <http://antimicrobe.org/hisphoto/history/AAC-Bush%20et%20al-Updated%20Functional%20Classification%20of%20B-lactamase-2010.pdf>
20. Lee JH, Bae IK. New definitions of extended-spectrum β -lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance. [Internet]. 2012. [Citado el 15 de noviembre de 2016]. Med. Res. Rev; 32 (1):216-32. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.20210>
21. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. [Internet]. 2008 [Citado el 20 de noviembre de 2016]. Clin Microbiol Infect. 2008; 14Suppl 1:3-10. Recuperado a partir de: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60471-7/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60471-7/pdf)

22. Calderón R, Sacaquispe R, Pasterán F, Galas M, Soto J, Riveros J, et al. Caracterización molecular de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* productoras de β -lactamasas de Espectro Extendido tipo SHV-5 en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatal de Lima. [Internet]. 2003. [citado el 1 de diciembre de 2019]. Rev peru med exp salud publica; 20 (3): 121-27. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v20n3/a02v20n3.pdf>
23. Casabonne C, Perez J, Balagué C, Fernández L. Diversidad de β -lactamasas en aislamientos clínicos de enterobacterias. [Internet]. 2012 [citado el 5 de diciembre de 2016]. Acta BioquímClín Latinoam; 446(3):405-12. Recuperado a partir de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53525414009>
24. Hghg Muzaaheed Y, Adams J, Shivannavar C, Paterson D, Gaddad S. Faecal carriage of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with acute gastroenteritis. [Internet]. 2009 [citado el 5 de diciembre de 2016]. Indian J Med Res; 129:599-602. Recuperado a partir de: <http://medind.nic.in/iby/t09/i5/ibyt09i5p599.pdf>
25. Díaz M, Ramón J, Martínez L, Rodríguez J, Pascual A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). [Internet]. 2009 [citado el 10 de diciembre de 2016]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(9):503–510. Recuperado a partir de: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geiras/dcientificos/articulos/geih_art2009_4.pdf
26. Martinez L. Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. [Internet]. 2007 [citado el 10 de diciembre de 2016]. Enferm Infecc Microbiol Clin; 25 Supl. 2: 38-47. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13112087>
27. Patel J y Cockerill F. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty - fifth Informational Supplement. [Internet]. 2015 [citado el 20 de diciembre de 2016]. M100-S25. Vol. 35 No. 3. Wayne, Pennsylvania. Recuperado a partir de: <http://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI2015.pdf>
28. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum betalactamasas conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents

- in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns. [Internet]. 1998 [citado el 20 de diciembre de 2016]. Rev Infect Dis; 10(4):867-78. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3263690>
29. Lezameta L, Gonzales E, Tamariz J. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. [Internet]. 2010 [citado el 10 de enero de 2017]. Rev. Perú Med Exp Salud Pública; 27(3): 345-51. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v27n3/a06v27n3.pdf>
 30. INS. Detección y caracterización molecular β -lactamasas de espectro extendido en E. Coli y K. Pneumoniae aisladas en el instituto nacional de salud del Niño.[Internet]. 2015 [citado el 30 de enero de 2017]. Recuperado a partir de: <https://studylib.es/doc/8220461/informe-final-to-06-2009---insn-instituto-nacional-de-salud>
 31. Agar Citrato de Simmons. [Internet]. Britanialab. 2017. Recuperado a partir de: <http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/simmonsagar.htm>
 32. Agar TSI. [Internet]. Britanialab. 2017. [citado el 15 de enero de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/tsiagar.htm>
 33. Agar Hierro Lisina. [Internet]. Britanialab. 2017. [citado el 15 de enero de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/lisinahierroagar.htm>
 34. Medio MIO. [Internet]. Britanialab. 2017. [citado el 15 de enero de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/miomedio.htm>
 35. Zurita Macalopú S. Manual Procedimientos de laboratorio. Laboratorios locales I - laboratorios locales II. [Internet]. Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Sección de bacteriología. Capítulo VIII – p.368; 2013 [citado el 10 de enero de 2017]. Recuperado a partir de: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/153>
 36. Garcia Hernandez A, García Vasquez E et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. [Internet]. 2011 [citado el 10 de febrero de

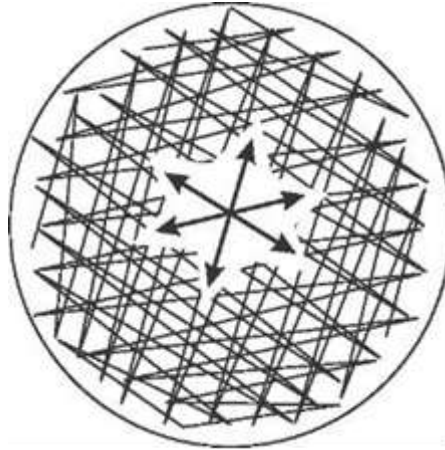
- 2017]. Rev Esp Quimioter; 24(2):57-66. Recuperado a partir de: <https://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
37. Asmat Marrufo P, Peña Piscocoya H, Ruiz Chang W, Lezama Asencio B. Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014. [Internet]. 2015 [citado el 10 de febrero de 2017]. Pueblo cont. vol. 26[1]. Recuperado a partir de: <http://journal.upao.edu.pe/PuebloContinente/article/viewFile/287/255>
38. Aguilar, F y Santamaría, O. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Perú. [Internet]. 2016 [citado el 10 de febrero de 2017]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(2):373-5. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v33n2/a27v33n2.pdf>
39. Aznar, Javier . Manual de obtención y manejo de muestras para el Laboratorio clínico. Plan de Laboratorios Clínicos y Bancos Biológicos. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Subdirección de Programas y Desarrollo. Servicio de Cartera de Servicios. [Internet]. Andalucía (México): Servicio Andaluz de Salud. [citado el 10 de febrero de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.sampac.es/sites/default/files/docs/Manual_Obtencion_y_Manejo_Muestras_1.pdf
40. Bravo Y. Factores Asociados a la Presencia de Enterobacterias Productoras De Betalactamasas De Espectro Extendido (BLEE) en pacientes atendidos en el Servicio de Laboratorio Clínico- Area de Microbiología del Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque Agosto – Diciembre del 2007. [Tesis]. Lambayeque- Perú: Universidad Particular de Chiclayo;2008.
41. Mas de 50 mujeres sufrirán infección urinaria alguna vez su vida. 2017. [citado el 10 de febrero de 2017]. Recuperado a partir de: <https://andina.pe/agencia/noticia-mas-del-50-mujeres-sufriran-infeccion-urinaria-alguna-vez-su-vida-710774.aspx>
42. Colquechagua Aliaga F, Sevilla Andrade C, Gonzales Escalante E. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. [Internet]. 2015 [citado el 10 de septiembre de 2019]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015; 32(1):26-32. Recuperado a partir de : <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n1/a05v32n1.pdf>

43. Miranda García M. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. [internet]. 2015 [citado el 10 de septiembre de 2019]. Sanid. mil. 2013; 69 (4). Recuperado a partir de: <http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v69n4/original2.pdf>
44. Pereira A, Fariña N et al. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción. [internet]. 2016 [citado el 10 de septiembre de 2019]. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(1):17-24. Recuperado a partir de: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a04.pdf>
45. Amado NY, Fajardo HD, Ramírez-Rueda RY, González GI. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013. [citado el 10 de septiembre de 2019]. Salud Soc Uptc. 2014;1(2):54-60. Recuperado a partir de: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/salud_sociedad/article/download/3502/3124

Anexos

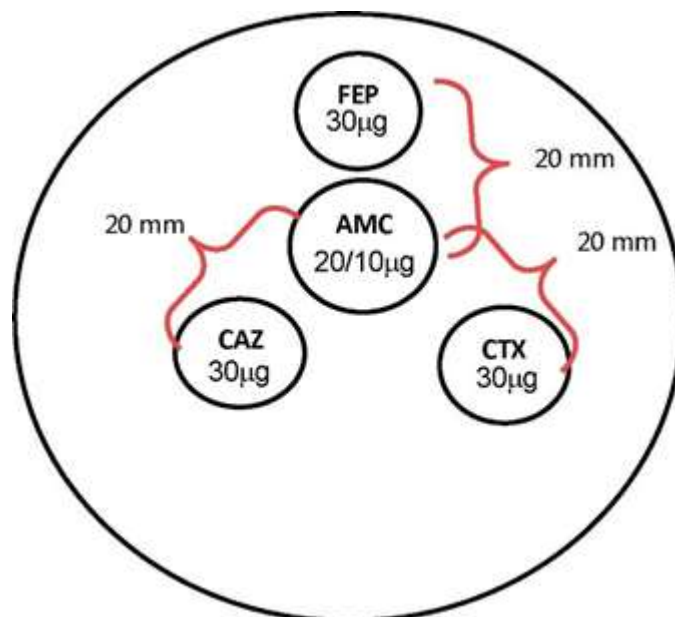
ANEXO N°: 01

a). Direcciones en el sembrado del inóculo sobre la superficie del agar



ANEXO N°: 02

b). Representación esquemática de las distancias entre discos por el método de Jarlier (20 mm de centro a centro), sustratos y el inhibidor para la detección fenotípica de aislamientos productores de p-lactamasas. CAZ: ceftazidima; CTX cefotaxima; FEP: cefepime; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico.



Prevalencia de enterobacterias BLEE (+) comunitarias en urocultivos de pacientes de consulta externa del Hospital Provincial Docente Belén. Lambayeque. agosto 2015 – noviembre 2016

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ EDAD: _____

FECHA: -----

SERVICIO DE PROCED: -----

EXTERNO ()

EMERGENCIA ()

GERMEN AISLADO: ----- RCTO DE COLONIAS: -----

ANTIBIOGRAMA:

RESISTENTE: -----

INTERMEDIO: -----

SENSIBLES: -----

BLEE: (+) / (-)