



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**Prevalencia de E. Coli BLEE en pacientes mujeres del Hospital
Nacional PNP – “LNS”**

PRESENTADO POR EL BACHILLER
Morote Castro, Emmanuel Roberto

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

DIRECTOR DE TESIS: PhD. Jhony De la Cruz Vargas.

ASESORES DE TESIS: Mag. Cecilia Salinas Salas

Dr. Héctor Olano Reyes

LIMA – PERÚ

- 2015 –

DEDICATORIA

A mis padres, quienes con amor, rectitud y ejemplo de vida forjaron en mí a una persona con principios, valores y autodisciplina, capaz de cursar por los difíciles caminos de esta maravillosa carrera.

A mis maestros que me enseñaron el verdadero significado de la pasión, dedicación e inmensa responsabilidad que significa ser un médico.

A mis amigos y compañeros, quienes con su apoyo y amistad hicieron que esta etapa de mi vida sea sin duda la mejor de todas.

AGRADECIMIENTOS

A mi querida universidad, alma mater de mi formación humanista y profesional, a mis maestros médicos quienes me apoyaron y guiaron por esta difícil senda, y a todo el personal no médico del Hospital Central PNP “LNS” quienes me dedicaron minutos de su escaso tiempo para la positiva culminación de este proyecto.

RESUMEN

Las infecciones urinarias representan un serio problema para el sistema de salud en la actualidad, siendo una de las primeras infecciones intrahospitalarias con las más altas tasas de resistencia así como de recidiva, teniendo como máximo blanco a la población femenina sobre la general; la teoría describe como principal agente etiológico a la bacteria Escherichia coli y dentro de este grupo encontramos a los E.Coli BLEE+ (Betalactamasas de espectro extendido).

Metodología: Estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo, donde se recopilará información proveniente de los archivos de historia clínica del hospital Nacional PNP – “LNS”, de pacientes del sexo femenino del servicio de Medicina Interna en un trimestre aleatorio, lo cual será resumido a fichas para su futuro uso estadístico utilizando el programa Excel para obtener los resultados necesarios.

Objetivo: El objetivo primario se basa en obtener la prevalencia de infecciones urinarias por E.Coli BLEE+ en particular, por ser porcentualmente común durante mi estancia en el internado médico, en el servicio de Medicina Interna – Mujeres, del Hospital PNP durante un trimestre aleatorio. También se indagará secundariamente en la farmacoterapia utilizada para su tratamiento, como la respuesta de los pacientes a dicho tratamiento.

Resultados: De las 158 historias clínicas recopiladas, 42 presentaron ITU (26,58%), siendo el agente etiológico más frecuentemente aislado Escherichia coli: (31) en un 73.8% de los casos, seguido por Proteus Mirabilis (3) con un 7,14%, Klebsiella spp (2) con 4,76% y Enterococcus spp (2) 4,76%. Además, encontramos que de las 158 historias clínicas recopiladas, 10 eran E.Coli BLEE+, que representa un total de 6.32% del total de casos generales y un 23.80% del total de casos confirmados de ITU.

En cuanto a los grupos etarios de los pacientes E.Coli BLEE+, en el grupo G1: 14 - 35 años, solo encontramos un paciente (10%), en el grupo de G2 de 36 - 64 años, encontramos 4 casos (40%), y en el grupo de G3: 65 años a más, encontramos 5 pacientes (50%); con lo que podemos concluir que el grupo etario de mayores de 65, es el grupo más afectado.

Por otro lado, la farmacoterapia de elección para el tratamiento de E.Coli BLEE+ fueron: Imipenem en un 50% de los casos, Pip/Taz en un 30% de los casos y Amikacina en un 20% de los casos; teniendo una respuesta al tratamiento buena en un 70% de los casos, estacionaria en un 20% de los casos y mala en un 10% de los casos.

ABSTRACT

Urinary tract infections represent a serious problem for the health system currently being one of the first hospital-acquired infections with the highest rates of resistance and recurrence, being maximum target the female population on the general; the theory describes as the main etiologic agent the bacterium *Escherichia coli* and within this group we find the *E. coli* ESBL + (Extended spectrum beta-lactamases).

Methodology: observational, descriptive and retrospective, where information will be collected from the files of medical records of the National hospital PNP - "LNS" of female patients of Internal Medicine in a random quarter, which will be summarized a statistical sheets for future use using the Excel program to obtain the necessary results.

Objective: The primary objective is based on obtaining the prevalence of urinary tract infections by *E. coli* ESBL + in particular, being a percentage common during my stay at the medical internship in Internal Medicine - Women's Hospital for a random quarter PNP . He also inquire secondarily used pharmacotherapy for treatment, as the patient response to the treatment.

Results: Of the 158 medical records collected, 42 had ITU (26.58%), the most frequently isolated etiologic agent *Escherichia coli* (31) in 73.8% of cases, followed by *Proteus mirabilis* (3) with a 7 , 14%, *Klebsiella spp* (2) with 4.76% and *Enterococcus spp* (2) 4.76%. In addition, we found that of the 158 medical records collected, 10 were *E. coli* ESBL +, which represents a total of 6.32% of total general cases and 23.80% of the total confirmed cases of UTI.

As for the age groups of patients *E. coli* ESBL + in group G1: 14 - 35, we found only one patient (10%) in group G2 of 36 - 64 years old, there are 4 cases (40%), and the group G3: 65 years later, we found 5 patients (50%); what we can conclude that the age group over 65, is the most affected group.

Furthermore, drug of choice for treating *E. coli* ESBL + were: Imipenem 50% of cases, Pip / Taz 30% of cases and 20% Amikacin cases; having a good response to treatment in 70% of cases, stationary 20% of cases and 10% bad cases.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
Línea de investigación y lugar de ejecución.....	7
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	8
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
METODOLOGIA.....	29
Diseño del estudio.....	29
Definiciones operacionales.....	29
Población de estudio y selección de muestra.....	30
Unidad de análisis.....	31
Criterios de inclusión y exclusión.....	31
Procedimiento para la recolección de los datos.....	31
Instrumentos a utilizar y métodos para la recolección de datos.....	31
Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.....	32
Confidencialidad de la información obtenida.....	33
Cronograma de actividades.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	41
RECOMENDACIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	46

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Línea de investigación y lugar de ejecución:

El siguiente trabajo se realizará dentro del marco de las Ciencias clínicas en Salud Pública, y se llevará a cabo en las salas de Medicina Interna – Mujeres del Hospital Nacional Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz (HN.PNP.LNS).

1.2 Planteamiento del problema

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son, dentro de las infecciones bacterianas, de las más frecuentes en el hombre, siendo los bacilos gram-negativos el grupo taxonómico más frecuentemente aislado, predominando *Escherichia coli* como agente causal. De hecho, la infección de las vías genitourinarias ocupa el segundo lugar en frecuencia ⁽¹⁾, después de las infecciones del aparato respiratorio. Esta incidencia junto a su morbilidad (pielonefritis crónica, insuficiencia renal) y mortalidad (foco de bacteriemia y sepsis), representan un importante reto a la hora de establecer su diagnóstico y tratamiento ⁽²⁾.

Se caracteriza por la presencia de microorganismos en el tracto urinario a cualquier nivel, desde el extremo distal de la uretra hasta el corte renal (uretra, vejiga, próstata, uréteres, pelvis renal o riñones), englobando diferentes entidades clínicas que requieren su catalogación mediante la correlación clínica-laboratorio.

Las infecciones del tracto urinario son de gran importancia por su prevalencia. Aproximadamente el 20% de las mujeres desarrollan una infección urinaria a lo largo de su vida ⁽³⁾; es la infección nosocomial más frecuente en nuestro país y ocupa el segundo lugar de las infecciones atendidas por equipos de Atención Primaria.

Dentro de este grupo de infecciones urinarias causadas por *E. Coli*, encontramos un grupo en particular, que representa un verdadero problema de salud ⁽²⁾; tanto por los grandes índices de morbi-mortalidad reportados a nivel mundial, tanto por su complicado diagnóstico, como por su difícil y costoso tratamiento, el *E. Coli* BLEE.

BLEE o en ingles ESBL, betalactamasas de espectro extendido, han ganado en importancia dada la responsabilidad que poseen como mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos especialmente a las cefalosporinas de 3^{ra} generación ⁽⁴⁾, a los monobactámicos y en menor medida pero sin dejar de ser importante a los aminoglucósidos.

En los últimos años se han reportado cada vez más casos sobre la prevalencia de infección por estas cepas, dándole primordial importancia a su correcto diagnóstico, así como a su adecuado manejo para evitar su enorme morbi-mortalidad. ⁽²⁾

Por todo ello, y en base a lo anteriormente descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de infecciones causadas por E.Coli BLEE en la población femenina del servicio de medicina interna del Hospital Nacional PNP, durante el trimestre de agosto, setiembre y octubre del 2015?

1.3 Justificación:

Las infecciones del tracto urinario representan por si solas un serio problema de salud tanto en la comunidad⁽⁵⁾ como en el medio hospitalario ⁽⁶⁾, no solo representan un serio problema en el ámbito de la morbilidad, sino también un problema presupuestal para un sistema de salud que lucha por sostenerse año tras año.

Dentro del universo de las infecciones bacterianas existe las infecciones por Escherichia coli que representan más de un 80% de los agentes causales de dichas infecciones ⁽⁷⁾, y dentro de este grupo de infecciones urinarias por E.Coli, existen los E.Coli productores de Betalactamasas de Espectro Extendido o BLEE, que debido a su gran resistencia e índices de morbi-mortalidad a nivel mundial, representa un problema aun mayor a algo que de por sí ya representaba un reto para los médicos y para el sistema de salud actual.

En el presente trabajo, se busca conocer mejor estos E.coli productores de BLEE causantes de infecciones urinarias, desde el punto de vista microbiológico, para aprender a detectarlos y estar conscientes de manera precisa y objetiva cuan real es esta amenaza en nuestros medios, así como observar estadísticamente cuál de los manejos fue el más indicado a lo largo del trimestre en cuestión.

1.4 Objetivos:

1.4.1 General

Determinar la prevalencia de infecciones causadas por E.Coli BLEE en la población femenina del servicio de medicina interna del Hospital Nacional PNP, durante los meses de, agosto, septiembre y octubre del 2015.

1.4.2 Específicos.

- 1.- Identificar los rangos de edad más frecuente en las infecciones urinarias por E.Coli BLEE de la población en estudio.
- 3.- Determinar la terapia antibiótica más utilizada para el tratamiento de esta patología en la población en estudio.
- 4.- Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes en cuestión.

1.5 Hipótesis:

La prevalencia de ITU por E.Coli Blee+ en nuestro medio supera el estándar mundial de 5% (Estudio SENTRY) ⁽⁸⁾

Los rangos de edad más concurrentes de ITU por E.Coli Blee, son la población femenina de 65 años a más.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Infección del tracto urinario:

Entendemos por infección la entrada, establecimiento y multiplicación de microorganismos en el interior o en la superficie de un huésped, existiendo distintos grados de relación entre el huésped y el microorganismo: colonización, infección inaparente y enfermedad infecciosa. ⁽⁹⁾

La infección del tracto urinario (ITU) se caracteriza por la presencia de microorganismos en el tracto urinario a cualquier nivel, desde el extremo distal de la uretra hasta el corte renal (uretra, vejiga, próstata, uréteres, pelvis renal o riñones), englobando diferentes entidades clínicas que requieren su catalogación mediante la correlación clínica-laboratorio.

E. coli accede al sistema genitourinario a través del periné desde el tubo digestivo, fundamentalmente en las mujeres por presentar una uretra más corta. La vía urinaria es el origen de la mayoría de las bacteriemias y su posterior diseminación a otros tejidos.

El término infección urinaria incluye distintos síndromes como pielonefritis aguda y crónica, cistitis y síndrome uretral agudo, los cuales afectan a diversas estructuras de las vías urinarias, presentando diferencias en relación a la clínica y gravedad del cuadro que producen.

Las infecciones del tracto urinario son, dentro de las infecciones bacterianas, de las más frecuentes en el hombre, siendo los bacilos gram- negativos el grupo taxonómico más frecuentemente aislado, predominando *Escherichia coli* como agente causal. De hecho, la infección de las vías genitourinarias ocupa el segundo lugar en frecuencia, después de las infecciones del aparato respiratorio. Esta incidencia junto a su morbilidad (pielonefritis crónica, insuficiencia renal) y mortalidad (foco de bacteriemia y sepsis), representan un importante reto a la hora de establecer su diagnóstico y tratamiento. ⁽⁹⁾

Más del 95% de las ITU son monobacterianas. Siendo *E. coli* el microorganismo más frecuentemente implicado en la infección aguda y en infecciones producidas en pacientes ambulatorios. Sin embargo en el caso de infecciones recurrentes, especialmente en presencia de anomalías estructurales del aparato urinario, como son anomalías congénitas, vejiga neurogénica y obstrucciones del aparato urinario, las especies implicadas son *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, y *Enterobacter* seguido de *Enterococos* y *Staphylococos*. En este último caso son más frecuente las infecciones polimicrobianas y los microorganismos suelen ser más resistentes debido a que estos pacientes suelen ser tratados con varios ciclos de antibiótico. Asimismo, estas especies son más frecuentes en el

ambiente hospitalario. Otros agentes implicados en las ITU son *Corynebacterium urealyticum*, que ha sido reconocido como un importante patógeno nosocomial, microorganismos anaerobios, levaduras del género *Cándida* y *Staphylococcus saprophyticus* que se asocia a ITU en mujeres jóvenes sexualmente activas. También se ha implicado en ITU a los géneros *Gardnerella*, *Ureaplasma* y *Mycoplasma*. Por último asociadas a cálculo renales, aparecen infecciones producidas por nanobacterias. ⁽¹⁾

La distribución epidemiológica no es uniforme, variando su incidencia en función de la edad y el sexo. En lactantes menores de 3 meses predomina en varones y posteriormente es más frecuente en niñas. En la edad adulta, existe una mayor prevalencia en la mujer coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales. En la vejez la incidencia de ITU aumenta en ambos sexos, aunque de manera más marcada en varones. ⁽¹⁾

Para realizar un diagnóstico correcto se debe recurrir al análisis microbiológico, ya que los signos y síntomas que pueden aparecer acompañando a la infección del tracto urinario no poseen la suficiente especificidad. Las infecciones del tracto urinario se dividen en infecciones de vías altas y bajas. Describiéndose cuatro síndromes principalmente: uretritis, cistitis, prostatitis y pielonefritis.

2.2 Estructura y factores de virulencia de E.coli:

La familia Enterobacteriaceae, son bacilos gram-negativos de gran importancia en la patología infecciosa, estando implicados en diferentes síndromes clínicos. Es el grupo de microorganismos que más frecuentemente se aísla en los laboratorios clínicos de microbiología, produciendo infecciones tanto en pacientes con inmunidad conservada como en inmunodeprimidos y son causantes de diferentes tipos de infecciones tanto de adquisición en la comunidad como nosocomiales. ⁽¹⁰⁾

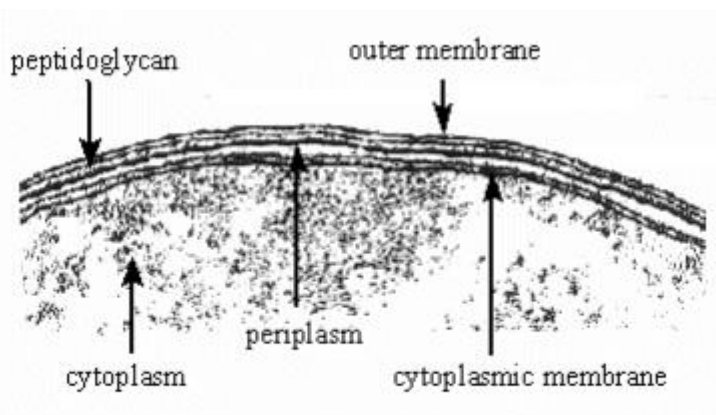
Los miembros de esta familia forman parte de la microbiota intestinal, pero además, en pacientes alcohólicos, diabéticos o ingresados en un hospital se pueden aislar de la cavidad oral y faringe. ⁽¹⁰⁾

E. coli es la enterobacteria más importante ya que es la que se halla con más frecuencia en el tracto digestivo y la más descrita como causa de patología en los seres humanos. Se trata de un enterobacteria móvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, reduce el nitrato a nitrito, normalmente fermenta la lactosa, produce indol a partir del triptófano siendo negativa la reacción de Voges-Proskauer, ureasa y fenilalanina desaminasa. ⁽¹¹⁾

2.2.1 Estructura:

La cubierta celular de las enterobacterias, al ser gram-negativas, es del tipo didermo y está constituida por:

- Membrana citoplasmática externa, formada por una capa de fosfolípidos con proteínas intercaladas
- Sobre ésta se sitúa una capa fina de peptidoglicano y entre ambas se encuentra el espacio o gel periplásmico, también llamado por algunos autores periplasma.
- Por encima se sitúa la membrana externa constituida por una bicapa de fosfolípidos intercalada con distintos componentes como el lipopolisacárido (LPS), lipoproteínas y porinas.
- Además en el caso específico de las enterobacterias, aparecen componentes como flagelos, fimbrias o pili y las adhesinas no fimbrias ⁽¹⁾

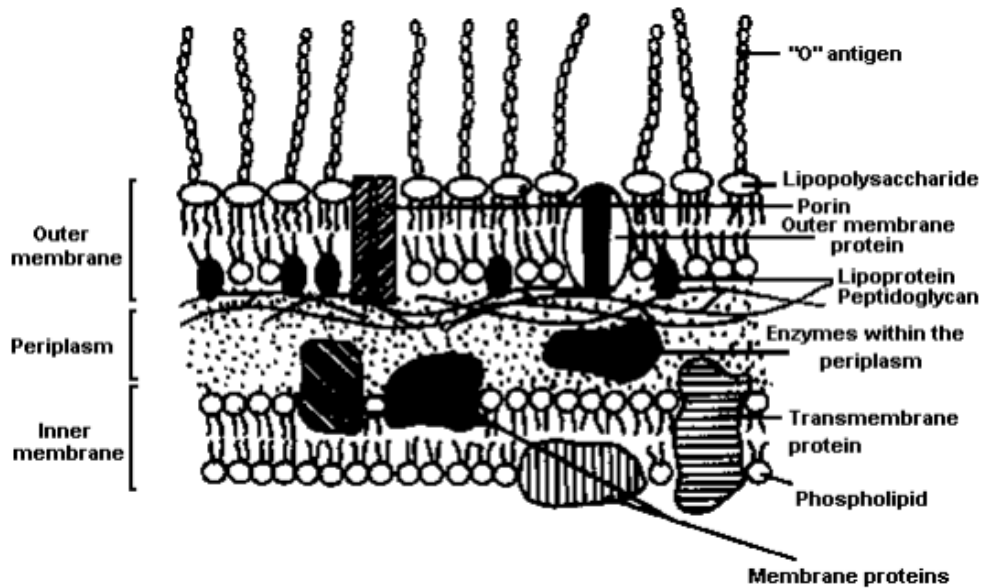


Fuente: www.conacyt.mx

La estructura antigénica está formada por tres clases de antígenos:

- Antígenos somáticos o antígenos O son cadenas de polisacárido procedente del LPS capsular que están presentes en todas las bacterias gramnegativas; es el que le confiere especificidad serológica.
- Antígenos flagelares o antígenos H son proteínas que se localizan en los flagelos.
- Capsulares o antígenos K presentes en cepas con cápsula, constituyen una barrera defensiva disminuyendo la capacidad de los anticuerpos para unirse a la bacteria, son un factor de virulencia fundamental porque impide la fagocitosis.

Estructura antigénica de bacterias gramnegativas



Fuente: www.losmicrobios.com.ar

2.2.2 Factores de virulencia:

Son todas las estructuras o productos bacterianos que intervienen en el proceso infeccioso. Las enterobacterias poseen una serie de factores de virulencia implicados en la producción de los diferentes síndromes clínicos, por una parte poseen fimbrias y adhesinas imprescindibles para adherirse a las mucosas, siendo este el primer paso para la colonización bacteriana, por otra parte producen toxinas como la endotoxina o lipopolisacárido de la pared y otras: hemolisina, citotoxinas y por último poseen plásmidos que son unidades de ADN extracromosómicos, intracitoplasmáticos, con capacidad de autorreplicación y que juegan un papel fundamental en la codificación de información para su acción patógena (islas de patogenicidad) así como para la resistencia a los antibióticos. ⁽¹¹⁾

2.3 Diagnóstico:

En el diagnóstico de las ITU, hay que tener en cuenta cinco puntos fundamentales: ⁽¹²⁾

1. Diagnóstico clínico.

2. Diagnóstico de localización.
3. Valoración de la función renal.
4. Existencia o no de factores predisponentes a ITU (gestación, patología prostática, prolapso vesical, alteración del pH vaginal, manipulación e instrumentalización de la vía urinaria, hipertensión, diabetes).
5. Diagnóstico etiológico (aislamiento de uropatógeno)

El método de referencia para el diagnóstico etiológico de las infecciones del tracto urinario sigue siendo el cultivo cuantitativo de orina completado con el estudio del sedimento; de tal manera que el urocultivo es una prueba imprescindible para establecer el diagnóstico y tratamiento de una infección urinaria, pues permite aislar e identificar al agente causal de la misma y determinar la sensibilidad a los antimicrobianos. ⁽⁹⁾

Los criterios más revelantes en la elección de un antibiótico para el tratamiento de las ITUs, que sea fácil para el cumplimiento terapéutico y que presente una eliminación urinaria elevada y mantenida. ⁽⁹⁾

Otros aspectos a tener en cuenta son:

- Elevada tolerabilidad y mínima toxicidad.
- Tasa de resistencias bacterianas bajas
- De espectro reducido, con el fin de no seleccionar resistencias
- Con eficacia demostrada en ensayos clínicos (no sólo in vitro).
- Con buena relación Costo-efectividad (eficiencia).
- Biodisponibilidad elevada
- Administración en pauta corta o en dosis única.
- Vía de administración parenteral/oral
- Mecanismo de acción bactericida.
- De escasa biotransformación.

En las tablas 1 y 2 se relacionan los antibióticos que suelen considerarse como opciones de tratamiento según el tipo de ITU: ⁽⁹⁾

Tabla 1.: En las infecciones de la vía urinaria superior.

Pielonefritis aguda sin criterios de ingreso hospitalario	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina 3ª oral o im • Aminoglucósido im (dosis única diaria) • Fluoroquinolonas.
Pielonefritis aguda con criterios de ingreso hospitalario:	
a. Sin riesgo de infección por microorganismos resistentes y con estabilidad hemodinámica	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina 3ª, aztreonam, ertapenem • Aminoglucósido im o iv (dosis única diaria)
b. con riesgo de infección por microorganismos resistentes y/o inestabilidad hemodinámica	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem (imipenem o meropenem) • Piperacilina/tazobactam • En caso de shock añadir un amino glucósido a cualquiera de las pautas mencionadas.

Tabla 2.: En las infecciones de la vía urinaria inferior.

Cistitis no complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas de 2ª o 3ª generación (3-5 días). • Fluoroquinolonas (3-5 días). • Amoxicilina/clavulánico (5 días). • Fosfomicina trometamol (Dosis única). • Nitrofurantoína (7 días).
Cistitis complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas de 2ª o 3ª generación (7 días).
Recidivas en el varón	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolonas. • Trimetoprim-sulfametoxazol
Reinfecciones en la mujer posmenopáusica.	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis con dosis bajas de antibiótico o aplicación de cremas vaginales con estrógenos. • Si la recurrencia es sintomática y presenta relación con anomalía urológica que no se puede corregir se aconseja profilaxis antibiótica durante 6-12 meses. Fluoroquinolonas, Trimetoprim-sulfametoxazol, Nitrofurantoína.
Bacteriuria asintomático en embarazadas	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina/clavulánico. • Cefalosporinas de 1ª generación. • Nitrofurantoína. • Fosfomicina.
Profilaxis antibiótica en embarazadas.	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalexina. • Nitrofurantoína.

2.4 Antibióticos betalactámicos:

Los antibióticos betalactámicos constituyen el principal grupo de antibióticos y el más utilizado para el tratamiento de las infecciones humanas. En 1928 Fleming observó el efecto inhibitor del *Penicillium*, un hongo filamentoso, sobre el crecimiento de bacterias en una placa de cultivo, pero fue en la década de los 40 cuando se consigue la producción industrial de la penicilina gracias a los estudios de Florey y Chain. ⁽¹³⁾

Estos antibióticos presentan como estructura básica el anillo betalactámico, formado por la condensación de alanina y beta-dimetilcisteína.

2.5 Mecanismo de acción:

Los antibióticos betalactámicos tienen acción bactericida, actúan impidiendo la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, que es el componente que confiere estabilidad y rigidez a la bacteria, protegiéndola de la rotura osmótica.

Estos antibióticos se unen a lo que se denomina genéricamente como proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), cuya función es catalizar una serie de reacciones de transpeptidación y carboxipeptidación necesarias para la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana. ⁽¹⁴⁾

Los betalactámicos actúan también activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano.

2.6 Clasificación y estructura química:

Esta familia de antibióticos viene definida químicamente por la presencia de un anillo betalactámico, originándose cinco grandes grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactames e inhibidores de las betalactamasas. ⁽¹⁴⁾

2.7 Espectro antibacteriano:

Los betalactámicos son activos frente a bacterias gram-positivas, gramnegativas y espiroquetas.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G va desde los cocos gram-positivos y gram-negativos hasta bacilos gram-positivos, tanto facultativos como anaerobios, y algunos bacilos gram-negativos. La obtención de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados

activos por vía oral, los cuales presentan mayor resistencia a las betalactamasas y mayor acción sobre bacterias gram-negativas (aminopenicilinas, penicilinas anti-pseudomonas y penicilinas antiestafilocócicas). ⁽¹⁴⁾

Mientras que las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos gram-positivos, las sucesivas generaciones son más activas frente a los bacilos gram-negativos.

Los carbapenémicos son dentro de los betalactámicos los que presentan mayor espectro. El aztreonam posee una muy buena actividad frente a bacterias gram-negativas aerobias y facultativas, pero carece de actividad frente a gram-positivos y anaerobios.

Por último, los inhibidores de las betalactamasas, presentan una elevada afinidad frente a las betalactamasas a las que se unen de manera irreversible protegiendo de esta manera a los betalactámicos de su acción. Aisladamente poseen poca actividad antibacteriana, se utilizan asociados a otro betalactámico, siendo su función fundamental permitir a éste recuperar su actividad sobre microorganismos que se han hecho resistentes por producción de betalactamasas. ⁽¹⁴⁾

2.8 Mecanismos de resistencia bacteriana:

Las bacterias a lo largo del tiempo han producido una amplia variedad de mecanismos de resistencia, con el fin de contrarrestar el efecto de los antibióticos. ⁽¹⁵⁾

La eficacia de los antibióticos betalactámicos está en continuo reto debido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes. Entendemos por resistencia bacteriana la condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico.

La resistencia puede estar mediada por genes cromosómicos o material extracromosómico (DNA plasmídico). La resistencia cromosómica aparece por mutación, por el contrario los plásmidos y transposones pueden ser autotransferibles entre bacterias. ⁽¹⁴⁾

La transferencia de este material genético se realiza a través de diversos mecanismos como son la transformación, conjugación y transducción.

La resistencia de los bacilos gram-negativos a los antibióticos betalactámicos puede ser debida a varios mecanismos, que en ocasiones se asocian:

- Alteraciones de la permeabilidad:

La membrana externa en las bacterias gram-negativas dificulta el paso de sustancias hidrofílicas, como los antibióticos β -lactámicos, los cuales necesitan los poros proteicos (porinas) para tal fin. Generalmente por mutaciones que afectan a las porinas, se produce una disminución de la concentración del antibiótico en el interior de la célula. ⁽¹⁴⁾

- Producción de enzimas:

Hidrólisis del antibiótico por las betalactamasas, la producción de betalactamasas es el mecanismo de resistencia más importante frente a los antibióticos betalactámicos. ⁽¹⁴⁾

Son enzimas de naturaleza proteica cuya síntesis está controlada por un gen, bien cromosómico o bien transferido por plásmidos.

Las betalactamasas se unen al grupo carboxilo y rompen el enlace amídico del anillo betalactámico lo cual hace que se pierda la capacidad de unión a las PBP. En las bacterias gram-negativas estas enzimas se encuentran en el espacio periplásmico y atacan al antibiótico antes de que este alcance su receptor.

Su producción puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico).

La producción de betalactamasas cromosómicas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (se producen sólo en presencia de un betalactámico).

Las betalactamasas plasmídicas en los bacilos gram-negativos son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido.

Las modificaciones en la estructura de la enzima por sustitución de aminoácidos presenta una fuerte correlación con cambios en su función; asimismo, estudios cristalográficos demuestran que la estructura de algunas betalactamasas presenta una gran similitud con las PBP. ⁽¹⁵⁾

- Alteraciones en el lugar de acción:

Como los betalactámicos deben unirse a las PBP para ejercer su acción cualquier alteración a este nivel reduce la afinidad del antibiótico por su diana.

- Expresión de bombas de eliminación activa:

Son bombas de flujo que bombean al antimicrobiano al exterior. Como ya hemos comentado, el mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de betalactamasas tanto de codificación cromosómica como plasmídica. Este problema, en un principio, fue solventado clínicamente por la introducción de nuevos betalactámicos con cadenas laterales que protegiesen el anillo

betalactámico: cefamicinas, cefalosporinas de tercera generación y monobactames por la utilización de combinaciones de los betalactámicos existentes con los nuevos inhibidores de betalactamasas.

Pero las bacterias rápidamente adquirieron resistencia a estos antibióticos por los siguientes mecanismos:

- Algunas especies por hiperproducción de enzimas, cefalosporinasas inducibles de clase C, que además, pueden dar lugar a mutantes con desrepresión estable de su síntesis.
- Hiperproducción de betalactamasas clásicas.
- Aparición de nuevas betalactamasas, codificadas por plásmidos, mutantes de las tipo TEM y SHV, ahora capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación: BLEE
- Producción de cefamicinasas mediada por plásmidos.
- Producción de betalactamasas resistentes a la acción de los inhibidores: IRT

El mecanismo de resistencia a los inhibidores de betalactamasas y sus combinaciones comerciales (amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulánico, cefoperazona-sulbactam y piperacilina-tazobactam) puede ser debido a diferentes mecanismos, como son la producción de betalactamasas cromosómicas como en el caso de AmpC de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* y *Pseudomonas aeruginosa* o metalo betalactamasas de *Stenotrophomonas maltophilia* que son resistentes a la acción de los inhibidores. ⁽¹²⁾

En otros casos la hiperproducción de betalactamasas como por ejemplo AmpC en *E.coli* o SHV-1 en *K.pneumoniae* puede reducir la acción de los inhibidores; la hiperproducción de betalactamasas TEM-1 y SHV- 1 puede producir también una disminución de la sensibilidad a la acción de los inhibidores. Por último, la presencia simultánea de BLEE y betalactamasas de amplio espectro reduce la susceptibilidad frente a los inhibidores. ⁽¹²⁾

2.9 Epidemiología:

Hasta finales de los años noventa la mayoría de las BLEE (principalmente de tipo TEM y SHV) se aislaban en cepas de *K. pneumoniae* implicadas en brotes nosocomiales, sobre todo en unidades de cuidados intensivos ⁽²¹⁾. Actualmente la atención se centra en el cambio epidemiológico que se está produciendo en cuanto a los tipos de BLEE más prevalentes y su distribución, con mayor presencia en *E. coli* procedente del medio extrahospitalario (principalmente en aislamientos de muestras urinarias) y en relación con BLEE del tipo

cefotaximasas (CTX-M) ⁽²¹⁾. Algunos estudios también implican a esta familia de BLEE como causa importante de bacteriemias nosocomiales. ⁽¹⁶⁾

En humanos, el principal reservorio de *E. coli* con BLEE es el tracto digestivo, y su transmisión se facilita por el contacto a través de las manos, habiéndose descrito transmisión plasmídica y bacteriana de estas enzimas entre personas en contacto estrecho. También se ha considerado que ciertos alimentos de origen animal, principalmente en relación con las aves de corral, podrían ser fuente de transmisión de enzimas BLEE al hombre. ⁽¹⁷⁾

Se desconoce la prevalencia real de las BLEE, pero como ya reflejaba el estudio SENTRY ⁽⁸⁾ su incidencia es creciente, lo que en un principio causó una considerable alarma, con manifestaciones quizá excesivamente catastrofistas por parte de algunos autores en cuanto al futuro de este tipo de resistencia.

De hecho, el incremento en el número de aislamientos fue ocurriendo de forma paulatina, describiéndose principalmente en brotes nosocomiales y grupos seleccionados de pacientes. No obstante, las cifras que se manejan en la actualidad no son nada discretas, ascendiendo a más de 170 BLEE de tipo TEM, más de 120 de tipo SHV (detectadas sobre todo en *E. coli* y *Klebsiella* spp.) y en torno a 11 de tipo OXA (descritas principalmente en *P. aeruginosa*) dentro de la clase D. En 1989 se describió una nueva familia de BLEE casi de forma simultánea en 3 países europeos (Francia, Alemania e Italia) y Argentina: la CTX-M, por conferir resistencia preferentemente a cefotaxima. Desde entonces se ha descrito en múltiples especies de Enterobacterias, de manera que hoy día se conocen más de 65 variantes. ⁽¹⁸⁾

Los últimos datos registrados por el European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) que se encarga de monitorizar las resistencias antibióticas en patógenos invasivos desde 1998, muestran un aumento en la frecuencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación en Europa entre 2006 y 2008.

En la mayor parte de Europa la prevalencia de *E. coli* con BLEE está entre el 1-5%, siendo algo más alta en nuestro país, donde según los últimos datos de 2008, oscila entre el 5-10%. Podemos ver cómo, excepto en Rumanía donde han bajado un escalón de resistencia, la tendencia ha sido al aumento de la frecuencia de cepas resistentes como en Irlanda, Italia y Portugal, donde ya se sitúan en una frecuencia del 10-25%. En Estados Unidos, la situación es distinta y en las conclusiones del estudio MYSTIC se observa una tendencia a la baja en los aislamientos de cepas productoras de BLEE tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*. ⁽¹⁶⁾

Por todo ello, vemos que la prevalencia de los diferentes tipos de BLEE y su distribución no es un asunto estático, sino que se ha observado una expansión territorial de las distintas cepas, cambios del ámbito clínico en el que se aíslan, así como surgimiento de cepas que co-expresan varios tipos de BLEE. En

España, en un estudio que analizaba la prevalencia de BLEE en infecciones causadas por *E. coli* y *Klebsiella spp.* en Barcelona durante el período 1994-1996, sólo encontraron un 0,14% y 0,17% de cepas productoras de BLEE respectivamente. Cuatro años más tarde, se publicaron las conclusiones del Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre un estudio que se llevó a cabo en el año 2000 en cuarenta hospitales españoles. ⁽¹⁹⁾

Se aislaron cepas de *E. coli* productor de BLEE en treinta y tres de los centros participantes (82,5%), con una prevalencia que alcanzaba ya el 2,4%. En un segundo estudio prospectivo-multicéntrico realizado por este grupo (GEIH-BLEE Project 2006) seis años después, los aislamientos de *E. coli* con BLEE se dieron en el 100% de los 44 centros participantes y, en este caso la prevalencia de cepas productoras de BLEE fue del 4,04% (0,4-20,3) aislándose sobre todo en muestras urinarias procedentes de la comunidad. ⁽²⁰⁾

Se publicó una prevalencia similar (4%) en un retrospectivo que abarca el período 1991 a 2007, con el matiz del aumento de la prevalencia hasta el 8% en los 2 últimos años del estudio, respecto al 2% del período anterior. Estos datos confirman la expansión creciente de *E. coli* con BLEE también en nuestro país. Los datos del GEIH-BLEE Project 2002 muestran que más del 50% de *E. coli* productoras de BLEE son de origen comunitario. Coincidiendo con estos resultados, posteriormente publicaron un estudio local realizado en Sevilla, en el que confirma que la prevalencia de las cepas resistentes está adquiriendo mayor importancia en el medio extra hospitalario y que en España prevalecen las enzimas del grupo CTX por encima de TEM y SHV. Esta diferencia es aún más marcada en un estudio posterior, donde de 112 cepas productoras de BLEE aisladas en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad (95% urinarias), el 69% eran del grupo CTX-M (con predominio de las CTX-M-9, seguidas de CTX-M-14), un no desdeñable 32% pertenecían a las del grupo SHV (31 de 36 eran SHV-12) y sólo en el 6% de los casos se identificaron BLEE del grupo TEM. ⁽²¹⁾

En una publicación en prensa de un estudio multicéntrico sobre pacientes con bacteriemia por *E. coli* con BLEE de origen comunitario/asociado a cuidados sanitarios, realizado en 13 hospitales españoles entre 2004 y 2006, encuentran una frecuencia de resistencia por BLEE del 7% con predominio de enzimas de la familia CTX-M (87%), siendo las más frecuentes CTX-M-14 y 15. En cuanto a los focos más frecuentemente identificados, en los casos de bacteriemia por *E. coli* con BLEE son el urinario y el biliar, mientras que en muchos de los casos no se consigue identificar un foco infeccioso determinado. ⁽²²⁾

2.10 Factores de riesgo de bacteriemia por E.Coli BLEE:

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones por cepas productoras de BLEE, son múltiples y difieren según los estudios. La enfermedad de base grave se asocia con mayor frecuencia de infección por E. coli con BLEE en múltiples estudios. Se podría explicar por el uso empírico de antibióticos de amplio espectro que con frecuencia se emplean más en pacientes gravemente enfermos y que favorecería la selección de cepas resistentes. ⁽²³⁾

Se apunta como factores predictivos para el aislamiento de E. coli con BLEE la adquisición nosocomial, el sondaje urinario y la terapia previa con betalactámicos. ⁽²⁴⁾ Un estudio retrospectivo de casos-contróles que compara una cohorte de 50 casos de E. coli con BLEE con 100 controles de E. coli sin BLEE realizado en Hong Kong entre 1996-1998 muestra como factores de riesgo independientes en el análisis univariante la adquisición nosocomial, la enfermedad de base grave y el foco urinario. Los factores de riesgo cambian cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad. Se identifica como tales el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino.

Su grupo obtiene en el análisis multivariante de un comparativo entre pacientes con aislamientos de BLEE CTX-M y SHV adquiridas en la comunidad, resultados de que el primer grupo parece asociarse con edad > 60 años y el segundo con Índice de Charlson >2. En el último estudio multicéntrico realizado en España sobre bacteriemias por E. coli con BLEE adquiridas en la comunidad, encuentran como factores de riesgo en el análisis multivariante: La adquisición relacionada con cuidados sanitarios extrahospitalarios, el sondaje urinario y el tratamiento antibiótico previo, particularmente con fluoroquinolonas, lo que supone un dato preocupante dado el gran papel de estos compuestos en el tratamiento de diversas infecciones en régimen ambulatorio. ⁽²³⁾

2.11 Mortalidad atribuible y factores pronósticos en las bacteriemias por E.Coli BLEE:

La repercusión clínica de las infecciones por microorganismos productores de BLEE no está claramente definida, ya que existen pocos estudios prospectivos diseñados específicamente para valorar la evolución clínica en presencia de BLEE que se hayan realizado con un número amplio de pacientes. ⁽²⁵⁾ Además, desde que se describieron por primera vez en la década de los ochenta se ha hablado ampliamente de ellas desde el punto de vista microbiológico, mientras que su significación en clínica ha recibido comparativamente menos atención y los datos que encontramos en la literatura son discordantes. Mientras que algunos estudios concluyen que pacientes con infecciones por microorganismos con BLEE tienen peor pronóstico, otros no encuentran asociación significativa entre la presencia de BLEE y una mayor tasa de fracasos terapéuticos o mortalidad. Sin embargo parece existir mayor consenso en que la presencia de

BLEE se asocia con más frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado, lo que al final se traduce en mayor tasa de fallos de tratamiento y mayor mortalidad. No en vano, el inicio de un tratamiento empírico adecuado es un factor determinante de cara al pronóstico. Pero ni siquiera todos los estudios concuerdan en esta hipótesis. ⁽²⁴⁾

Un estudio italiano muestra que el tratamiento empírico inadecuado y la infección sin foco son factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas con BLEE. En el estudio de Ortega et al., los principales factores asociados a mortalidad están en relación con la gravedad clínica inicial (shock al diagnóstico) y el tratamiento empírico inadecuado.

Otros factores pronósticos fueron la presencia de neumonía, cirrosis hepática, infección intraabdominal, tumor sólido y neutropenia. El aislamiento de una cepa resistente no fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad. Esta conclusión parece lógica en base a que el antibiótico específicamente dirigido frente al microorganismo causal “ayuda” al huésped enfermo a luchar contra la infección, por lo que el éxito del tratamiento depende necesariamente de la capacidad del huésped de defenderse. De ahí, que pacientes con enfermedad de base muy grave presenten mayor mortalidad independientemente de la presencia o no de BLEE. ⁽²⁵⁾

2.12 Opciones terapéuticas en las bacteriemias por E.Coli BLEE:

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos productores de BLEE son limitadas, ya que presentan resistencia a cefalosporinas (incluidas tercera y cuarta generación excepto cefamicinas), penicilinas de amplio espectro y aztreonam, y además con frecuencia, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente. ⁽²⁶⁾

Hasta el momento solo los carbapenemes han demostrado de forma consistente su eficacia frente a infecciones por cepas de E. coli y K. pneumoniae productoras de BLEE, con dudas respecto a la utilización de cefamicinas como la cefoxitina y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como piperacilina-tazobactam.

A las escasas opciones terapéuticas se suma la obtención de resultados discordantes en cuanto a respuesta clínica en los diferentes estudios. De una parte hay estudios que muestran fracaso terapéutico aun cuando la infección parece ser susceptible al antibiótico utilizado. Mientras, otros publican datos de buena evolución clínica con el uso de cefalosporinas en el tratamiento de infecciones, especialmente de foco urinario, causadas por bacterias productoras de BLEE que por definición son resistentes a estos antibióticos. ⁽²⁷⁾

La tasa de fracasos terapéuticos empleando antibióticos activos in vitro en el contexto de estas infecciones, puede superar el 50%. Este comportamiento se ha puesto en relación con el efecto inóculo, por el cual las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces en función de la carga bacteriana, dando lugar a fenómenos de resistencia in vivo a pesar de que los resultados in vitro indiquen que es un aislamiento sensible o de resistencia intermedia. Este fenómeno también se ha observado con las cefalosporinas de cuarta generación, a pesar de ser estos compuestos estructuralmente más estables frente a la hidrólisis por betalactamasas. Sin embargo recientemente otros autores argumentan que el efecto inóculo podría ser más bien un artefacto in vitro que carecería de importancia clínica. ⁽²⁸⁾

Los datos en cuanto al papel de las cefalosporinas de tercera generación son objeto de desacuerdo ⁽³²⁾. Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma) mantienen buena actividad frente a ciertas cepas productoras de BLEE, sobre todo del tipo SHV. De hecho, según algunas comunicaciones, entre el 95% y el 100% de los aislamientos con BLEE son sensibles in vitro. ⁽²⁸⁾

La explicación microbiológica de esta discordancia estriba en la diferente capacidad hidrolítica sobre los oximino betalactámicos según el tipo BLEE estudiada. Si tenemos en cuenta todos los tipos de BLEE descritos y que su clasificación molecular sistemática no tiene cabida en la práctica clínica habitual, parece lógica la recomendación del CLSI de investigar la producción de BLEE en cualquier aislamiento de *Klebsiella* spp o *E. coli* cuyas CMI de aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima sea igual o superior a 2 mg/L, informándola como resistente a todos los betalactámicos, de manera que el clínico pueda tomar la decisión de iniciar tratamiento con carbapenemes cuando se trate de una infección grave o, si se comprueba la sensibilidad, con un aminoglucósido o fluorquinolona en infecciones leves o sin diseminación hematógona. Algunos autores defienden esta estrategia argumentando que en caso de no ser una situación de brote epidémico o de riesgo vital es necesario preservar el valor terapéutico de los carbapenemes, por lo que, basándose en los patrones de sensibilidad de cada institución sería preferible la utilización de piperacilina-tazobactam, una fluoroquinolona o un aminoglucósido. ⁽²⁹⁾

En cuanto a los éxitos terapéuticos en pacientes con infección por BLEE que han recibido antibióticos resistentes in vitro, nos encontraríamos en el caso contrario, y la explicación sería que la respuesta al tratamiento puede verse afectada por la localización de la infección. Así, la terapia empírica para las infecciones urinarias por microorganismos resistentes con BLEE, puede mostrar buenos resultados en relación con las altas concentraciones de antibiótico alcanzadas en orina. ⁽³⁰⁾

Analizando los grupos terapéuticos que se contemplan como opción en estos casos encontramos:

Cefamicinas: Aunque por definición no son hidrolizadas por el mecanismo de las BLEE, su utilidad es limitada debido al frecuente desarrollo de resistencia por pérdida de expresión de las porinas a través de las cuales entra el antibiótico. ⁽³¹⁾

Carbapenemes: Hoy por hoy y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenemes, siendo imipenem el más estudiado hasta ahora. Sus moléculas son altamente estables a la hidrólisis por betalactamasas y parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas productoras de BLEE en ensayos in vitro. Wong-Beringer en un estudio realizado sobre 80 pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* con BLEE que se trataron con imipenem sólo o en combinación, comunicó que todos menos 3 tuvieron una respuesta favorable o alcanzaron la curación. En otro estudio retrospectivo sobre pacientes con bacteriemia de origen nosocomial por *E. coli* o *K. pneumoniae* con BLEE, los pacientes tratados con imipenem consiguieron una mayor supervivencia. Ertapenem, a pesar de no tener actividad frente a *P. aeruginosa*, presenta en estudios preliminares una eficacia clínica semejante a imipenem frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, a lo que se une su cómoda administración (una vez al día por vía intramuscular o intravenosa). Por todo lo anterior sería una buena opción para el tratamiento de los pacientes con infecciones comunitarias con sospecha de ser causadas por estas bacterias productoras de BLEE y en las que no existen factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa*. ⁽³¹⁾

No obstante debemos ser cautelosos con el empleo de los carbapenemes, ya que se han descrito fenómenos de resistencia por carbapenemasas mediadas por plásmidos, metalo-betalactamasas y proteasas de espectro extendido y aunque de momento son infrecuentes, su evolución es impredecible. También es posible la resistencia debida a alteraciones en las porinas y su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes.

Piperacilina-tazobactam: No hay datos de estudios prospectivos que hayan examinado su eficacia. En un estudio que examinó la actividad in vitro de antibióticos de amplio espectro frente a aislados de *E. coli* con BLEE, piperacilina-tazobactam fue el segundo antibiótico con mayor actividad después de imipenem, consiguiendo inhibición en el 84,4% de los aislados. No obstante por ejemplo, en el estudio SENTRY ⁽⁸⁾, el 80% de *Enterobacter* spp. resistentes a ceftazidima eran resistentes a piperacilina/tazobactam. Una sobreproducción de β -lactamasa in vivo puede superar la capacidad inactivadora del inhibidor. Además su sensibilidad al efecto inóculo, si bien menor que la de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, es mayor que en el caso de los carbapenemes. De modo que, los datos de los que se dispone actualmente no

permiten hacer recomendaciones claras sobre el uso de este antibiótico y se necesitarían estudios prospectivos más amplios. ⁽³¹⁾

Amoxicilina-clavulánico: Podría ser una opción para el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli* productora de BLEE siempre y cuando se trate de un aislado sensible, ya que no es infrecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras betalactamasas, alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE. ⁽³¹⁾

Aminoglucósidos: Muestran actividad variable frente a las enterobacterias productoras de BLEE, pero en el caso de *E. coli* se ha visto que la tasa de resistencia a aminoglucósidos es de dos a tres veces mayor que cuando la cepa no produce BLEE. Amikacina parece ser el que muestra una menor tasa de resistencias, pero los datos existentes sugieren que los resultados dependen de que la CMI de la cepa en cuestión frente al aminoglucósido sea baja. ⁽³¹⁾

Fluoroquinolonas: Su uso tiene gran valor en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por las grandes concentraciones que pueden alcanzar en orina, sin embargo, hay estudios que muestran una relación estadísticamente significativa entre el uso previo de fluoroquinolonas y la resistencia por BLEE, lo cual limita las opciones de tratamiento oral de infecciones urinarias en el medio extrahospitalario. La resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* con BLEE en nuestro país se encuentra en torno al 60%. No obstante mantienen su indicación en los casos sensibles. Los factores identificados como de riesgo para la resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* con BLEE incluyen uso previo de fluoroquinolonas y aminoglucósidos e ingreso en unidades de cuidados medios. ⁽³¹⁾

Cefepima: La literatura sugiere que la producción de BLEE podría tener su efecto más marcado sobre ceftazidima, por lo que en algunos casos se ha empleado cefepima, una cefalosporina de cuarta generación con mayor estabilidad frente a bacterias productoras de BLEE, respaldada por estudios de sensibilidad *in vitro*. No obstante los estudios que respaldan esta idea son escasos. Se está investigando mediante estudios de letalidad la utilidad de otras combinaciones, como la de cefepima o cefpiroma con sulbactam con la que algunos autores han encontrado un efecto bactericida mantenido a las 24 horas o la de ceftazidima con sulbactam con la que podría existir un efecto inhibitorio post- β -lactamasa en cepas productoras de BLEE de mayor duración que el efecto postantibiótico. De cualquier modo, toda esta información debe ser tomada con precaución y no tiene una traducción clínica práctica por el momento. ⁽³¹⁾

Colistina: Es activa frente a microorganismos productores de BLEE, no obstante son pocos los estudios publicados respecto a su uso en infecciones por *E. coli*. Podría considerarse como opción en caso de resistencia a carbapenemes. ⁽³¹⁾

Tigeciclina: Se ha descrito su papel en casos de infecciones intraabdominales y de tejidos blandos, con el inconveniente de que no aporta cobertura para *P. aeruginosa* y de que alcanza bajas concentraciones en orina, por lo que no estaría indicado su uso en infecciones del tracto urinario. ⁽³¹⁾

Fosfomicina: Al contrario de lo comentado para tigeciclina, ha mostrado buenos resultados in vitro e in vivo frente a infecciones del tracto urinario provocadas por *E. coli* con BLEE. ⁽³¹⁾

2.13 Medidas de control:

El patrón epidemiológico observado en los brotes de BLEE es compatible con diseminación clonal o presión selectiva de los antibióticos en la diseminación por medio de plásmidos entre distintos clones, siendo posible la coincidencia de ambos mecanismos.

Evitar la diseminación de BLEE especialmente en el caso de *E. coli* supone un gran reto, ya que el escenario sobre el que actuar va más allá del ámbito hospitalario y se sitúa en la comunidad, donde existen gran número de “portadores sanos” y donde los reservorios y mecanismos de transmisión son más difíciles de identificar y controlar. La primera medida para controlar la diseminación de *E. coli* con BLEE es pensar en su existencia y educar a los sanitarios en cuanto a la necesidad de racionalizar el uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación, y de fluoroquinolonas. ⁽³²⁾

En cada área de salud, el laboratorio de Microbiología de referencia, los hospitales asociados, centros de Atención Primaria e instituciones sanitarias que dependen de él, deberían trabajar conjuntamente para definir la epidemiología de las cepas resistentes en la zona, lo que permitiría adoptar medidas de prevención concretas. La transmisión al hombre de *E. coli* con BLEE a través de la cadena alimentaria debería estudiarse incluso a nivel internacional, para interrumpir la diseminación por una vía que puede tener un gran alcance. La admisión hospitalaria de pacientes procedentes de otras instituciones sanitarias debería seguirse de actuaciones protocolizadas dirigidas al despistaje de infección o colonización por *E. coli* con BLEE y a generar una alerta en la historia clínica del paciente desde su ingreso en el hospital, que permitiese instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible. ⁽³⁶⁾

En cuanto a las medidas de aislamiento en estos casos no hay consenso, ya que con frecuencia el mecanismo de resistencia es la producción de enzimas de tipo CTX-M, que se presentan de forma policlonal y que difícilmente se transmiten paciente a paciente, por lo que aquí de nuevo lo importante sería implementar el uso correcto de antibióticos más que las estrategias de aislamiento. No obstante, lo correcto sería aplicar en conjunto ambas medidas adaptándolas a la epidemiología de cada centro. ⁽³²⁾

En caso de brote, la restricción antibiótica parece ser la estrategia principal tanto en epidemias clonales como policlonales, mientras que la rotación periódica de

antimicrobianos ha tenido resultados de adhesión y de eficacia dispar, evaluar la presencia de fuentes ambientales comunes de infección y realizar campañas para mejorar la higiene de manos.

3. METODOLOGIA

3.1 Diseño del estudio:

Se realizará un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal, donde se recopilará información proveniente de los archivos de historia clínica del hospital Nacional PNP – “LNS”.

3.2 Definiciones operacionales:

- **Infeción:** Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.
- **Urinaria:** De la orina o que tiene relación con los órganos que intervienen en su producción y evacuación.
- **E.Coli:** La Escherichia coli, también conocida por la abreviación de su nombre, E. coli, es quizás el organismo procarionta más estudiado por el ser humano.
- **BLEE:** Las β -lactamasas de espectro extendido (**BLEE**) son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM y SHV principalmente.
- **Intrahospitalario:** Perteneciente al hospital, dicese de las infecciones que se originan por patógenos procedentes o propios del nosocomio, generalmente presentan mayor resistencia a los fármacos de primera línea.
- **Virulencia:** Grado de la capacidad de un microorganismo para producir una enfermedad.
- **Morbilidad:** Cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.
- **Mortalidad:** Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

3.2 Variables:

- **Edad:** (Interviniente, cualitativa, ordinal)

Donde la media de las edades de los pacientes es de 56. Obtenido por:

$$\frac{\text{Edad paciente 01} + \text{Edad paciente 02} + \dots + \text{Edad paciente 158}}{\# \text{ Total de pacientes}} = 56 \text{ años}$$

Teniendo como límite inferior de 26 años y límite superior de 88 años.

Se formaron como grupos etarios:

- 14 – 35 años. (G1)
- 36 – 64 años. (G2)
- 65 años a más. (G3)

- **Antibióticos:** (Independiente, cualitativa, nominal)

Tomando entre los más usados:

- Meropenem. (Mer)
- Imipenem. (IMI)
- Pip/Taz (PT)
- Amoxi/Clav (Amox)
- Amikacina. (AK)
- Otros. (O)

- Respuesta al tratamiento: (Independiente, cualitativa, nominal)

Pudiendo ser:

- Buena respuesta. (R1)
- Mala respuesta. (R2)
- Respuesta No determinada/estacionaria. (R0)

3.3 Población de estudio y selección de muestra.

La población a tomar en cuenta será toda la población femenina del servicio de Medicina interna – Mujeres, entre los meses de, agosto, setiembre y octubre del presente año; de modo que no habrá una selección de muestra, sino que se tomará el universo en conjunto.

El número poblacional en nuestro universo es de 162 pacientes.

3.4 Unidad de análisis:

Paciente atendido en el HN.PNP.LNS en las salas del servicio de Medicina Interna – Mujeres, durante los meses de agosto, setiembre y octubre del 2015.

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El único criterio de inclusión será el haber estado hospitalizada en el servicio de medicina interna mujeres, en el trimestre de agosto, setiembre y octubre del 2015, habiendo padecido o no de ITU, ya sea esta de la comunidad o intrahospitalaria.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con historias clínicas incompletas, o ambiguas.

3.6 Procedimiento para la recolección de los datos

Una vez solicitado el permiso la Oficina de Oficina de Docencia Capacitación e Investigación (OFIDCI) y a la dirección general del HN.PNP.LNS. Se realizará las coordinaciones con la oficina de archivo de Historias Clínicas, y se iniciará la recolección de datos a través de la recopilación de información procedente de las historias clínicas de pacientes del servicio de Medicina Interna - Mujeres, entre los meses de Agosto, Setiembre y Octubre del 2015; las cuales serán transcritas a una respectiva ficha de recolección de datos.

3.7 Instrumentos a utilizar y métodos para la recolección de datos:

Se utilizará una ficha simple de recolección de datos procedentes de las historias clínicas de las pacientes con los parámetros establecidos, en las cuales se tomará en cuenta: (Anexo1)

- Código del paciente ID.
- Edad: (14 a 35) G1, (36 a 64) G2 y (65 a más) G3.
- Presencia de ITU: Sí / No
- Antibiograma positivo para E.Coli BLEE: Sí / No
- Antibiótico de elección.
- Respuesta del paciente al tratamiento.

3.8 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación:

El presente trabajo cumple con los principios ético-morales, puesto que nos aseguraremos en todo momento de respetar los derechos de los pacientes, mantener confidencialidad de los datos obtenidos y no poner en riesgo su integridad.

Así mismo, en el procesamiento, obtención de resultados y presentación de los mismos se tendrá un control adecuado de la información para presentarla tal y como fue obtenida. Esperamos así cumplir con los principios básicos de una investigación que se enfoca al desarrollo del conocimiento y al beneficio común.

3.9 Análisis de resultados:

Para la digitación de las encuestas se obtuvo en cuenta lo siguiente:

- Para realizar la digitación de los compilados se utilizará el programa Microsoft Excel 2010 aplicativo Epi Info, validado según RM 52-2011 MINSA (Aplicativo en Excel) de acuerdo al servicio y categoría.
- Después de la digitación, se realizara un control de calidad a la base de datos en la herramienta informática (Aplicativo en Excel) de acuerdo al servicio y categoría.
- Finalmente se obtendrán los reportes según la herramienta informática (Aplicativo en Excel).
-

3.10 Confidencialidad de la información obtenida:

Se asignara un código de identificación a cada ficha de recolección de datos de los pacientes que sean registrados en el presente estudio.

La información recogida a través de las historias clínicas esta codificada.

Los resultados no incluirán la identificación de ningún paciente.

3.11 Consentimiento informado:

Por el tipo de información a ser recogida en el presente estudio, no se aplicará consentimiento informado.

3.12 Cronograma de actividades:

ACTIVIDADES	MESES															
	1				2				3				4			
	SEMANAS															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
SELECCIÓN DEL TEMA	■	■														
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN			■	■												
ELABORACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN					■	■										
PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN						■	■									
CORRECCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN							■	■								
APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN									■	■						
EJECUCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN										■	■	■				
RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS													■	■		
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL														■	■	
CORRECCIÓN DE INFORME FINAL															■	
PRESENTACIÓN Y EXPOSICIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN															■	■
PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN																■

4. RESULTADOS

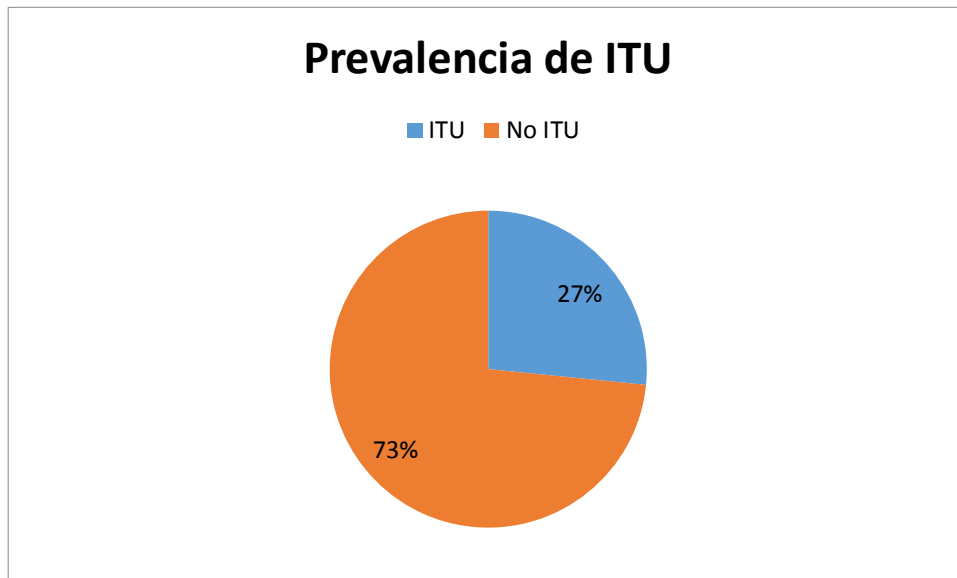
Se inició una recopilación de historias clínicas de los archivos del Hospital Central PNP “LNS” entre las fechas del lunes 16 de noviembre del 2015 hasta el viernes 18 de diciembre del 2015, únicamente de pacientes hospitalizadas en el servicio de Medicina Interna – Mujeres, entre los meses de Agosto, setiembre y octubre del 2015.

Del total de 162 historias clínicas inicialmente a recopilar, se descartaron 04 de estas; dos de ellas por hallarse incompletas al momento de la recopilación, y dos de ellas por no ser encontradas.

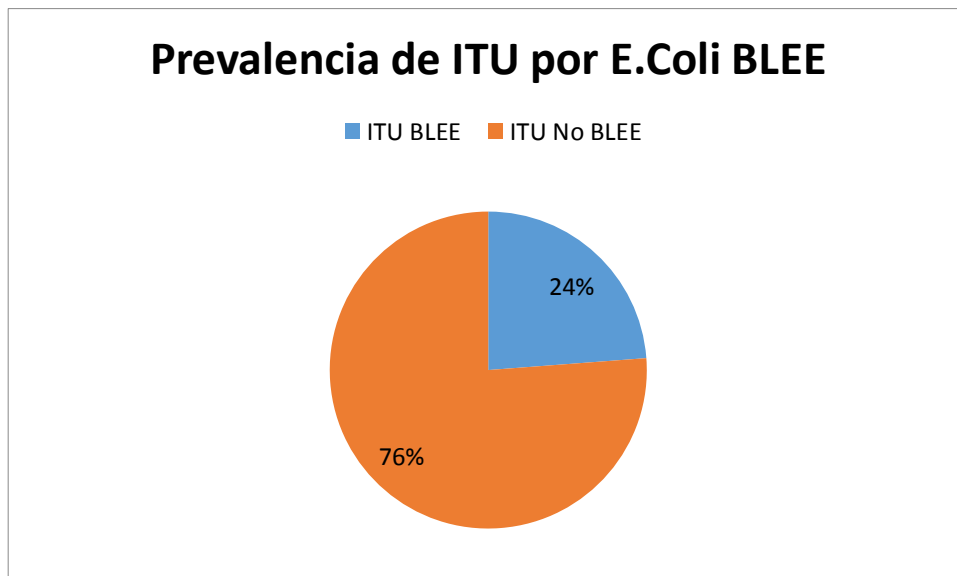
Se trabajó con un nuevo universo de 158 historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes resultados:

- 1- De los 158 pacientes en cuestión (representados por sus historias clínicas), se encontró que en 42 de estas habían cursado con episodios

confirmados de infección del tracto urinario en su periodo de internamiento, dando un total de 26.58%, tal y como se muestra en la Gráfica1.



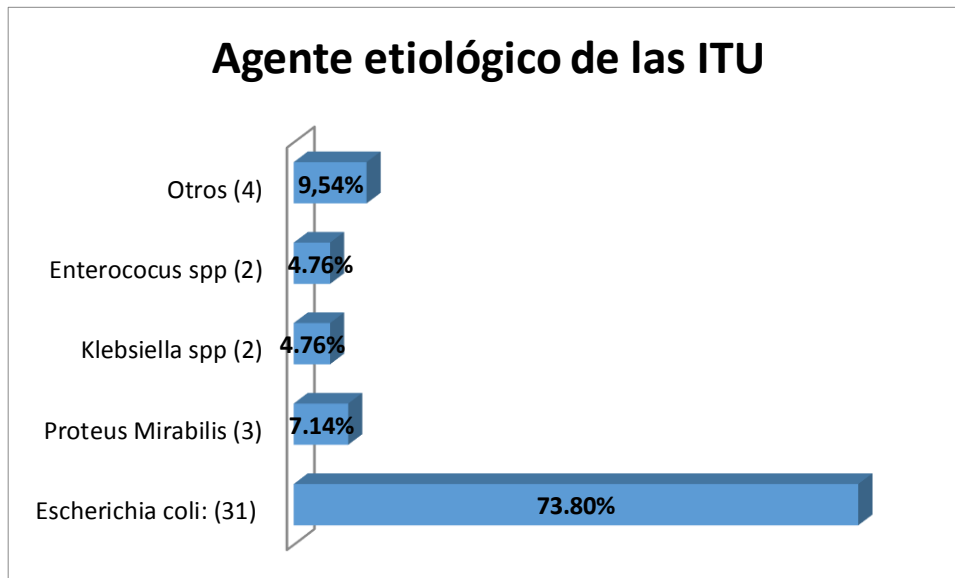
2- Dentro de la población con Infección urinaria confirmada, la prevalencia de cultivos positivos para E.Coli BLEE+ según antibiograma, fue de 23.80%. Como muestra el Gráfico 2.



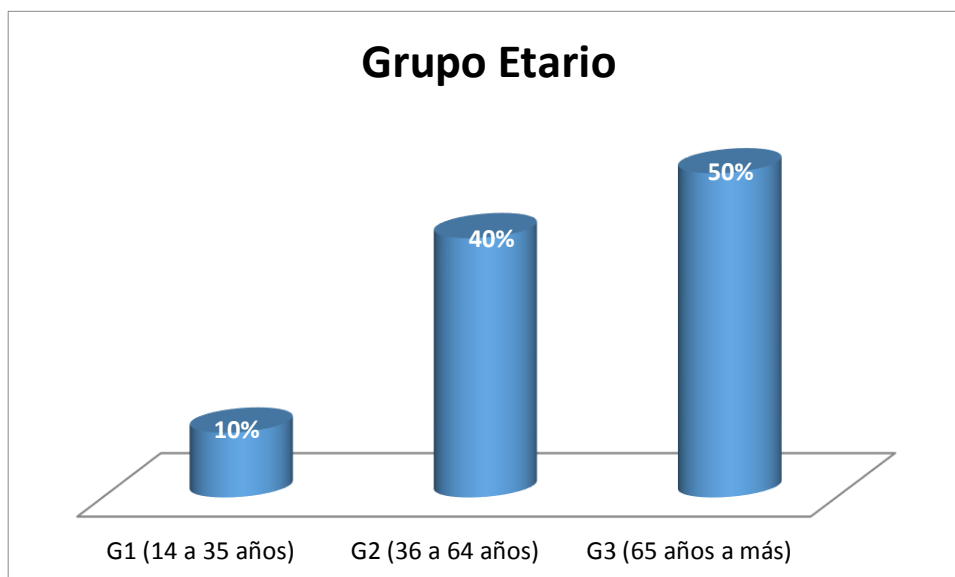
$$\text{Prev} = \frac{\# \text{ Casos de ITU BLEE}}{\# \text{ Casos de ITU confirmados}} \times 100\%$$

3- De las 42 pacientes con infecciones urinarias los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia fueron: Escherichia coli: (31) 73.8%,

seguido por Proteus Mirabilis (3) con un 7,14%, Klebsiella spp (2) con 4,76% y Enterococcus spp (2) 4,76%, y otros (4) 9.54%. Tal y como muestra el Gráfico 4.

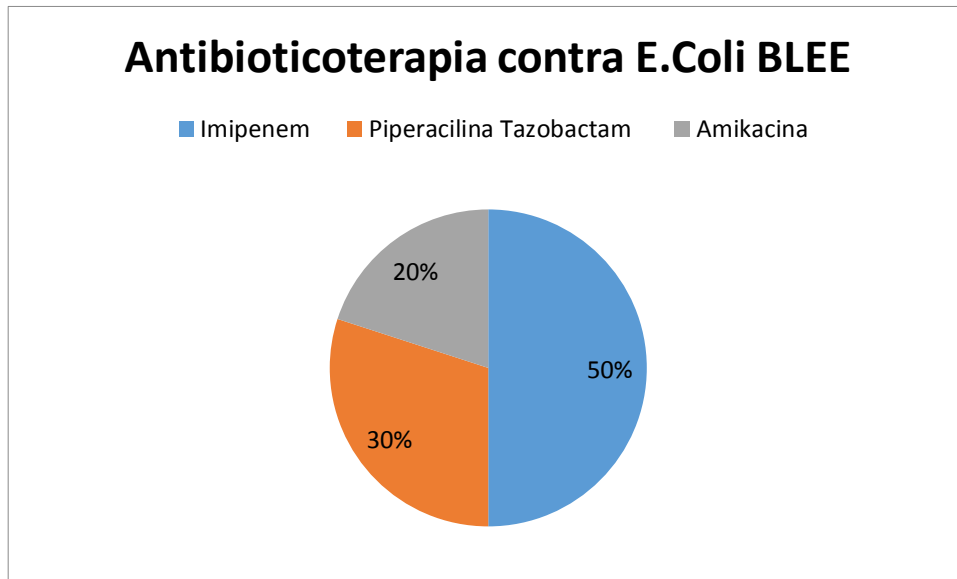


4- En cuanto a los grupos etarios respecto al E.Coli BLEE+, materia de nuestra investigación; encontramos que en grupo etario G3 de 65 años a más, presento el índice más alto con un 50% de los casos, seguido de cerca por el grupo etario G2 de 36 a 64 años con 40% de los casos. Tal y como se observa en el Gráfico 5.

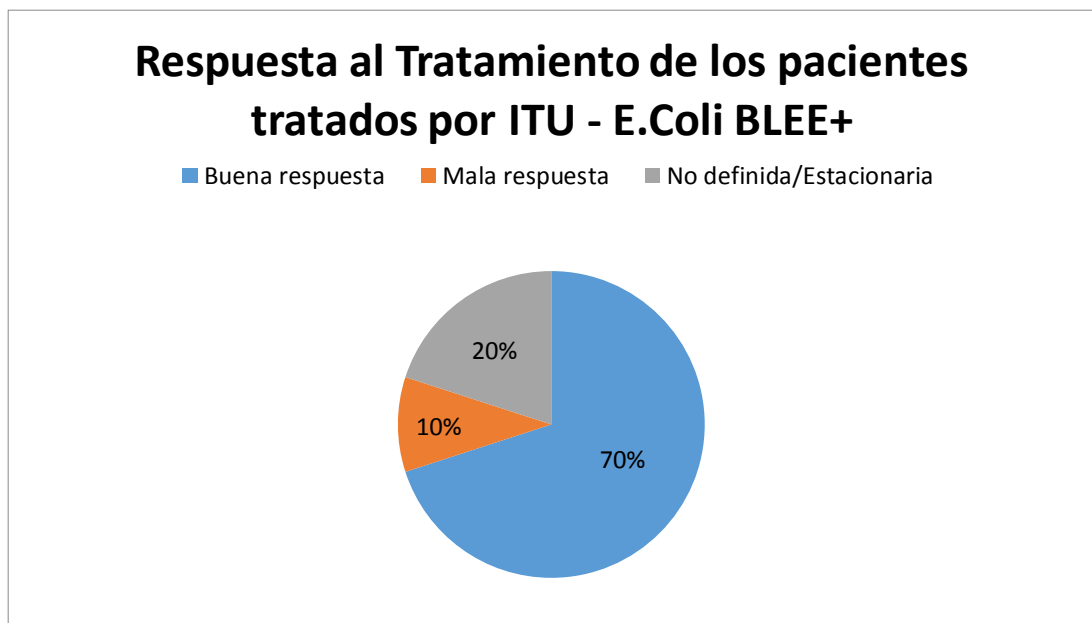


5- En cuanto a los fármacos mayormente utilizados para el tratamiento de Infecciones del tracto urinario por E.Coli BLEE+, se obtuvo una gran

mayoría en cuanto al uso del Imipenem (50%), Piperacilina tazobactam (30%) y Amikacina (20%). Grafico 6.



6- En cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento correspondiente, una gran mayoría tuvo una R1 (07) buena respuesta: 70%, mientras que (02) de ellos una R0 o respuesta no definida/ estacionaria: 20%, por lo general por reingreso o tratamiento que sobrepasa la barrera temporal del estudio. Y un único paciente tuvo una Mala respuesta o R2: 10%, este único paciente debido a múltiples focos sépticos, urinario, respiratorio, heridas infectadas e incluido pie diabético en estadio avanzado.



5. DISCUSIÓN

Evidenciamos que durante el periodo de estudio, la prevalencia de infecciones urinarias con antibiograma positivo para E.Coli BLEE fue 23,80% del total del cultivos en el Hospital Central PNP; cifra muy similares al estudio de referencia en el Hospital Alcides Carrión, donde se obtuvo una prevalencia de 29,6%, cifras en general aproximadas a lo encontrado en estudios realizados en otros hospitales de referencia, donde aproximadamente un 35% de las cepas estudiadas fueron productoras de BLEE.

Dichos valores en nuestra región no difieren mucho de lo encontrado en América Latina (34,6%) ⁽³⁴⁾, siendo los valores de este continente uno de los más altos a nivel mundial.

Al agrupar las muestras en grupos etarios G1, G2 y G3 respectivamente, encontramos resultados similares a lo encontrado en nuestro país, con una mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años, en contraste con

el estudio de Arias León, donde predominó el grupo etario entre 18 y 49 años ⁽³⁵⁾.

En el estudio de Moor, los pacientes mayores de 75 años tuvieron más riesgo de ser infectados por bacterias productoras de BLEE, además de asociación con el sexo masculino hasta en 82% ⁽³⁶⁾.

Estas cifras son similares a las encontradas en otros trabajos donde se identificó a la edad por encima de 60 años como factor de riesgo (OR= 2,65). ⁽³⁶⁾

Mientras que en cuanto a los antibióticos más utilizados para la cobertura de las infecciones por E.Coli BLEE+ tenemos gran predominancia de Imipenem con un 50% de los casos, seguido por Piperacilina + Tazobactam con un 30% y finalmente a la Amikacina con un 20%, estas cifras pueden ser debido a la gran cobertura y stock de antibióticos del hospital.

La respuesta al tratamiento farmacológico de los pacientes tratados por ITU E.Coli BLEE+ fue mayoritariamente favorable, teniendo una respuesta al tratamiento R1 – “Buena” en un 70% de los casos (3 casos con tratados con Imipenem, 3 con Pip/Taz y 1 caso con Amikacina); R0 o “Respuesta estacionaria/no definida” en un 20% de los casos (1 paciente con Imipenem cuya cronología de tratamiento salió del rango de estudio y 1 paciente con Amikacina que concluyó en un reingreso al servicio) y R2 o “Mala respuesta” en un 10% de los casos, sin embargo, esta paciente de 72 años de edad falleció con múltiples focos sépticos, como respiratorio, urinario, de herida infectada y pie diabético en estadio avanzado.

6. CONCLUSIONES

- 1.- En comparación al estudio SENTRY que indica una prevalencia mundial de infecciones urinarias causadas por E.Coli BLEE+ en un 5% de la población en general, nuestro centro hospitalario obtiene un 6.32% del total de casos estudiados, es decir, sobre el promedio; sin embargo, estas cifras son inferiores a lo que el mismo estudio SENTRY indica para América Latina con un promedio de 8%. Lo cual indica que si bien estamos sobre el promedio global, también lo estamos por debajo para América Latina.
- 2.- En cuanto a los rangos de edad más afectados, encontramos resultados similares a lo encontrado en nuestro país en otros estudios, con una mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años.
- 3.- El agente etiológico más común en el general de infecciones urinarias fue la Escherichia coli en un 73,8% de los casos comprobados, cifras muy cercanas a las de la bibliografía que indican alrededor de un 80% (70% – 90%)

4.- Los carbapenems fueron el grupo de medicamentos más utilizados para el tratamiento de los pacientes en nuestro Hospital (Imipenem en nuestro caso), seguido por Pip/Taz y Amikacina que por lo general se usó para las recurrencias. Presentando una respuesta positiva por los pacientes de un 70% de los casos en general.

7. RECOMENDACIONES

1. Recomendamos una ampliación del periodo de estudio con un mayor rango de meses a incluir, para observar una tendencia de la tasa de infección a través de tiempo. Ya que si bien no se ha documentado incremento o descenso de la incidencia según la época del año, podría ser más representativo.
2. Asignar una recolección permanente de la información de los casos para evitar la pérdida de datos y poder determinar el verdadero origen de las infecciones.
3. Realizar estudios de mayor nivel de evidencia, debido a que este estudio solo nos permite describir la prevalencia y algunas características de las infecciones por microorganismos BLEE productores; sin embargo, aún no podemos determinar de manera pura y objetiva cuáles son los factores de riesgo más importantes.

A pesar de estas limitaciones, resulta importante comunicar esta prevalencia estándar de infecciones por microorganismos productores de BLEE, lo cual denota un problema de salud pública que es necesario abordar.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandell, G., B. JE, et al. (2005). "Principles and Practice of Infectious Diseases " 1: 881-883
2. Coralith García. Enterobacterias productoras de -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. Acta médica peruana v.29 2012.
3. García HA, García VE, Hernández TA, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J, et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011;24(2):57-66
4. Leal AL, Cortez JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-emergencia-fenotipos-resistentes-cefalosporinas-tercera-90201056>
5. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated blood-stream infections in adults: a reason to change the accepted definitions of community-acquired bacteremia. Ann Intern Med 2002;137:791-7.
6. Rubio C, Gil J, Gómez-Lus R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En (Gómez J, Gobernado M. Eds). Enfoque clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid Ergón Ed. 2ª ed 2006:27-36

7. Delzell JE, Lefevre LM. Urinary Tract Infections. *American Family Physician* 61:713-721, Feb 2010.
8. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Kugler K, Pfaiier IMA, Doern GV, and the SENTRY Latin America Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated - - from patients in ~atin ~merican medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998;32:289-301
9. Andreu, A., J. I. Alos, et al. (2005). "[Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study]." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23(1): 4-9.
10. Hernandez, J. R., L. Martinez-Martinez, et al. (2005). "Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain." *Antimicrob Agents Chemother* 49(5): 2122-5.
11. Castellano JC, De la Torre GM, Contreras DM. Afecciones urinarias más frecuentes. En: Álvarez Sintés R. *Temas de medicina general integral*. La Habana: Ciencias Médicas; 2001. p. 735-61
12. Livermore, D. M. (1995). "beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance." *Clin Microbiol Rev* 8(4): 557-84
13. Bush, K. (1998). "Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic." *Clin Microbiol Rev* 1(1): 109-23
14. Marin M, Gudiol F (2003). "[beta-Lactam antibiotics]." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21(1): 42-55
15. Frere, J. M. (1995). "Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics." *Mol Microbiol* 16(3): 385-95. Joklik, W. K. (1996). "The story of penicillin: the view from Oxford in the early 1950s." *FASEB J* 10(4): 525-8.
16. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori F. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;52:3244–52
17. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;5:257-64
18. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;5:257-64
19. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIHBLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82

20. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;Suppl 2:25-31.
21. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:503-10
22. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruiz M, Peña C. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum - lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:40-8.
23. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez A, Muñoz A. Analysis of 4.758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:568-74.
24. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing Extended-spectrum β -lactamases: a case control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002;34:567-73.
25. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-Spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):S164-S172.
26. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320-6.
27. Bush K. Bench-to bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Crit Care* 2010;14:224
28. Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG. The inoculum effect: fact or artifact?. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:229-30.
29. Vila J, Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:726-36.
30. Cantón R. Prevalence and spread of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2014;14 (Suppl 1):S144-S153.
31. Sánchez Artola B. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* 2004;4:Art C6.
32. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006;42:37-45.
33. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended.spectrum -lactamase-producing organisms in

- hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):124-33
34. García C, Astocondro L, Banda C. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina.
 35. León A, Fitzgerald G. Características clínicas y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de enterobacterias causantes de infección de vías urinarias de origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red grebo 2009-2010. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/3826/>.
 14. Moor CT, Roberts S a, Simmons G.
 36. Moor CT, Roberts S a, Simmons G, Briggs S, Morris a J, Smith J, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect.* 2008;68:355–62.

9. ANEXOS



Ficha de recolección de datos
Prevalencia de E.Coli BLEE en el servicio de
Medicina Interna - Mujeres - HN "LNS" PNP.
Agosto - Setiembre - Octubre 2015

Código ID:

Edad:

- 14 - 25 (G1)
- 36 - 64 (G2)
- 65 a más (G3)

ITU

No ITU

Antibiograma: BLEE (+)
BLEE (-)

Antibiótico:

- Imipenem. (IMI)
- Pip/Taz (PT)
- Amoxi/Clav (Amox)
- Amikacina. (AK)
- Otros. (O)

Repuesta al Tto Indefinido/Estacionario (R0)

R. Favorable (R1)

R. Desfavorable (R2)