

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“PREVALENCIA DE ESCHERICHIA COLI BLEE EN
UROCULTIVOS DEL HOSPITAL CENTRAL FAP EN EL
PERIODO ENERO-JUNIO 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

STEPHANIE RUBÍ YUPANQUI SANDOVAL

DRA. CONSUELO LUNA MUÑOZ

Asesor de tesis

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS

Director de tesis

LIMA-PERÚ

2017

AGRADECIMIENTOS

A los docentes de la Universidad Ricardo Palma, por guiarme a lo largo de estos años con una formación humanística e integral del conocimiento médico.

Al personal médico y no médico de la sección de microbiología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, por brindarme su apoyo en la recolección de datos para la culminación de este proyecto.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres Modesto Yupanqui Siccha y Mirtha Sandoval Palma, quienes siempre me apoyaron incondicionalmente en la parte moral y económica para poder llegar a ser una profesional de éxito.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia de Escherichia coli BLEE en urocultivos del Hospital Central FAP en el periodo Enero-Junio 2016. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo y transversal. Se revisaron 1772 aislamientos bacterianos en orina (urocultivos) generados desde el laboratorio de microbiología del Hospital en el periodo comprendido entre Enero a Junio del 2016. **Resultados:** Encontramos 1175 urocultivos positivos de los cuales el 26.5% resultaron ser urocultivos E coli BLEE (+). El 80 % de los urocultivos E coli BLEE (+) fueron de género femenino y el 20% masculino. La media de la edad de los pacientes con E coli BLEE (+) fue de 64+/-22,2 años, siendo la mínima de 1 año y la máxima de 102 años. En la mujer, la prevalencia de Escherichia coli BLEE (+), fue más frecuente en el grupo etáreo de 35 a 64 años (34,7%), y en el hombre fue más frecuente en el grupo etáreo mayor de 80 años (42,6%). Observamos que la media de edad de los BLEE (+) fue mayor en relación a los BLEE negativos (64 vs 60.9 años). Encontramos una mayor frecuencia de sensibilidad antimicrobiana de los aislados de Escherichia coli BLEE (+) con amikacina (91,7%), e imipenem (91,5%); y la frecuencia de mayor resistencia fue encontrada con el ácido Nalidíxico (94%), y cefalotina (89,8%). En los BLEE negativos hubo mayor sensibilidad con la nitrofurantoína (95,5%), cefalotina (85,1%) y gentamicina (80%), asimismo en el mismo grupo se evidenció mayor resistencia al ácido nalidíxico (64.3%). **Conclusiones:** La prevalencia de Escherichia coli BLEE fue del 26.5%, afectando principalmente al sexo femenino y el grupo etáreo de 35 a 64 años. En los urocultivos E. coli BLEE (+), la media de edad fue de 64 años, y en los urocultivos E. coli BLEE (-) fue 60 años. Hubo una mayor frecuencia de sensibilidad antimicrobiana de los aislados de Escherichia coli BLEE positivos con amikacina, e imipenem; y de mayor resistencia con el ácido Nalidíxico, y cefalotina; y de los BLEE negativos hubo mayor sensibilidad con la gentamicina, cefalotina, nitrofurantoína y mayor resistencia a ácido nalidíxico.

Palabras clave: Prevalencia; Escherichia coli; Urocultivos.

ABSTRACT

Objectives: determine the prevalence of Escherichia coli ESBL in urocultures of the Central Hospital FAP in the period January-June 2016. **Material and methods:** An observational, descriptive, analytical, retrospective and cross-sectional study was performed. A total of 1772 urinary bacterial isolates (urine cultures) were collected from the Hospital microbiology laboratory from January to June 2016. **Results:** We found 1175 positive urine cultures of which 26.5% were urine cultures E coli BLEE (+). 80% of E coli BLEE (+) urine cultures were female and 20% male. The mean age of patients with E coli BLEE (+) was 64 +/- 22.2 years, with a minimum of 1 year and a maximum of 102 years. In women, the prevalence of Escherichia coli ESBL was more frequent in the 35-64 age group (34.7%), and in men it was more frequent in the age group over 80 years (42 , 6%). We observed that the mean age of the ESBLs (+) was higher in relation to the ESBLs (64 vs 60.9 years). We found a higher frequency of antimicrobial susceptibility of Escherichia coli BLEE (+) isolates with amikacin (91.7%), and imipenem (91.5%); and the frequency of higher resistance was found with Nalidixic acid (94%), and cefalotin (89.8%). Nitrofurantoin (95.5%), cephalothin (85.1%) and gentamicin (80%) were more sensitive in the negative ESBLs, and in the same group there was greater resistance to nalidixic acid (64.3%). **Conclusions:** The prevalence of Escherichia coli ESBL was 26.5%, mainly affecting the female sex and the age group from 35 to 64 years. In the E. coli BLEE (+) urocultures, the mean age was 64 years, and in the E. coli BLEE (-) uroculture was 60 years. There was a higher frequency of antimicrobial susceptibility of Escherichia coli ESBL positive isolates with amikacin, and imipenem; And increased resistance with Nalidixic acid, and cephalothin; And of the negative ESBLs there was greater sensitivity with gentamicin, cephalothin, nitrofurantoin and greater resistance to nalidixic acid.

Keywords: Prevalence; Escherichia coli; Urocultures.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario es una infección muy frecuente tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario, constituye por su frecuencia la segunda infección de origen extrahospitalario atendida en hospitales, y una de las más frecuentes infecciones de origen nosocomial.(1)

Las infecciones bacterianas constituyen un serio problema de salud pública por su repercusión en el ámbito social como en el económico (1). Por lo que el diagnóstico clínico, acompañado del diagnóstico microbiológico son importantes para establecer un adecuado tratamiento farmacológico (3).

Con el descubrimiento de los antibióticos, principalmente de la penicilina, se pensó que la condición de la salud humana estaría asegurada; sin embargo, tras su descubrimiento, también comenzó el surgimiento de organismos resistentes a los antibióticos (2).

Las infecciones del tracto urinario (ITUs), son una de las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano (3,4). Dentro de los gérmenes que producen infecciones urinarias, se encuentran las bacterias Gram negativas, siendo E. coli la más frecuente, representando aproximadamente el 80% de todos los casos. Dentro del grupo de infecciones urinarias causadas por E. coli, se encuentra la E.Coli BLEE (portador de betalactamasas de espectro extendido), la cual representa un grave problema de salud, debido a la elevada tasa de morbi-mortalidad, la complejidad del diagnóstico y la dificultad y costo del tratamiento.

El objetivo principal del personal de salud debe ser minimizar la resistencia a los antibióticos y aumentar las probabilidades

de que los tratamientos estandarizados continúen siendo efectivos por algunas décadas, en los pacientes que verdaderamente lo necesitan. El problema planteado tiene no solo interés científico sino que implica un gasto elevado en los presupuestos destinados a la salud y obligan a dirigir todos los esfuerzos necesarios para establecer criterios terapéuticos en correspondencia con este problema. A pesar de la importancia de este tema las investigaciones nacionales e incluso en Sudamérica sobre la prevalencia y susceptibilidad microbiana de E. coli BLEE son escasas.

ÍNDICE

	Pág.
Datos generales	01
Agradecimiento	02
Dedicatoria	03
Resumen	04
Abstract	05
Introducción	06
Índice	08
Lista de tablas	09
Lista de gráficos	09
Lista de anexos	09
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1 Planteamiento del problema	10
1.2 Formulación del problema	11
1.3 Justificación de la investigación	11
1.4 Delimitación del problema	12
1.5 Objetivos	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes de la investigación	13
2.2 Bases legales	20
2.3 Bases teóricas	20
2.4 Definición de conceptos operacionales	28
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Hipótesis	29
3.2 Variables	29
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipo de investigación	31
4.2 Método de investigación	31
4.3 Población y muestra	31
4.4 Técnicas e instrumentos	33
4.5 Recolección de datos	33
4.6 Técnicas de procesamiento	34
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 Resultados	35
5.2 Discusión	40
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
6.1 Conclusiones	44
6.2 Recomendaciones	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	51

Lista de tablas

1 Prevalencia según género y edad	36
2 Prevalencia según género y grupo etáreo	37
3 Medias de las edades de los BLEE (+) y BLEE (-)	38
4 Susceptibilidad antimicrobiana de los BLEE (+) y BLEE (-)	39

Lista de gráficos

1 Prevalencia de Escherichia Coli BLEE en urocultivos	35
2 Prevalencia según género y edad	36
3 Medias de las edades de los BLEE (+) y BLEE (-)	38

Lista de anexos

1 Ficha de recolección de datos	51
---------------------------------	----

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad. Estas infecciones representan una carga para la salud pública y la sociedad, pues cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos un caso de ITU durante su vida adulta; la infección se asocia con altas tasas de recurrencia y, si no se instaura un manejo antibiótico adecuado, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte. El patógeno más importante es *Escherichia coli*, que causa entre el 70 y el 95% de las ITU de inicio en la comunidad y un 21% de infecciones nosocomiales.

La alta incidencia de las infecciones urinarias, la importancia de las enterobacterias como agentes causales más frecuentes y el surgimiento de cepas que muestran resistencia a varios grupos de antibióticos son factores que concurren en uno de los mayores problemas para la salud pública: la multirresistencia. (2)

Las investigaciones nacionales e incluso en Sudamérica sobre la prevalencia y susceptibilidad microbiana de *E. Coli* BLEE son escasas, por esto se propone hacer un estudio sobre la prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de *E. Coli* productora de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú para describir la situación nacional actual de esta problemática.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál la prevalencia de Escherichia Coli BLEE en urocultivos del Hospital Central de la FAP en el periodo Enero-Junio 2016?

1.3 Justificación de la investigación

E.coli productor de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) confiere resistencia a las cefalosporinas, estas bacterias son frecuentemente resistentes también a antibióticos no betalactámicos, lo que plantea un importante problema clínico.

La resistencia de antibióticos es un problema de salud mundial, las unidades de cuidados intensivos (UCI) y el tratamiento de pacientes inmunocprometidos resultan en la selección de organismos multiresistente a los antibióticos, dando como resultado serias infecciones nosocomiales de amplia magnitud. Esto es importante pues se ha comprobado que la selección de cepas resistentes puede variar de un lugar a otro por causa de factores de comportamiento y características del huésped.

Conocer la epidemiología en los diferentes escenarios de salud pública como privada constituye parte importante del conocimiento y manejo de esta patología. Este estudio se llevara a cabo con el fin de analizar el comportamiento de la resistencia de E. coli productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en Hospital Central FAP para contar con una base de datos de utilidad para futuras investigaciones y/o estudios comparativos.

1.4 Delimitación del problema

El estudio está delimitado al ámbito del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, por lo que sus resultados serán aplicables a dicha institución y no extrapolables a otra institución.

1.5 Objetivos

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE en urocultivos del Hospital Central FAP en el periodo Enero-Junio 2016.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de urocultivos positivos en el Hospital Central FAP durante el periodo Enero-Junio 2016.
- Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE (+) según género.
- Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE (+) según grupo etario.
- Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE (+) y BLEE (-) según edad.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislados de *Escherichia coli* BLEE (+) y *Escherichia coli* BLEE (-).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

En un estudio de Amado. NY titulado: “Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013”. 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. Los aislamientos BLEE positivo pertenecieron principalmente a *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se observó mayor presencia de BLEE en mayores de 60 años y en el servicio de hospitalización. (3)

Una investigación realizada por Araya-Fonseca et al titulada: “Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de β lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular”, Se revisaron los archivos del laboratorio de bacteriología del HSJD de 2004 y 2005, con el fin de identificar cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE. En 2004, en el 12% de los aislamientos de *E. coli* y el 16% de *K. pneumoniae* se demostró la producción de BLEE. En 2005, el 18% y el 40% de esas bacterias, respectivamente, fueron BLEE+. (4)

Blanco. V. realizó un estudio titulado: “Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia” en el año 2016. De los 2.124 pacientes seleccionados, 629 tuvieron un urocultivo positivo, en 431 de estos se aisló *E. coli*, 54 fueron positivos para BLEE y 29 correspondieron a CTX-M-15. La

mayoría de los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89; p = 0,03). (5)

Caro M, Reala H, Carrero P, García S realizaron un estudio titulado: “Estudio de multirresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos”, en Segovia España en el año 2007. Se analizaron 5.247 aislamientos de *E. coli* procedentes de urocultivos de pacientes hospitalarios y extrahospitalarios en la provincia de Segovia. Un 57% fue resistente a ampicilina; un 23%, a ciprofloxacino y un 31%, a trimetoprim-sulfametoxazol. Se encontraron porcentajes de resistencia combinada a ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol muy superiores en cepas productoras de BLEE, y se observó un incremento paulatino en la expresión de este mecanismo de resistencia durante el período estudiado. (6)

Otro estudio realizado por Díaz-Monge J. en el año 2015 titulado: “Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú”. Se realizó el estudio de 2792 urocultivos durante el periodo 2013 y 2014. La prevalencia de *Escherichia coli* BLEE fue de 4%, la población positiva se encontraba mayormente en mujeres (78%), el servicio hospitalario con mayor positividad fue medicina interna con un 54% y el grupo etario más frecuente fue de 30 y 59 años. Se halló un predominio de resistencia a cefalosporinas como la ceftriaxona (60%), mientras que en otras fueron gentamicina (88%) seguido por sulfatrimetopim (74%). (7)

Escalante-Montoya J. realizaron un estudio titulado: “Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido” en el año 2013, recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; 86,4% fueron urocultivos y 13,6% hemocultivos. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,5%), seguida de la inmunosupresión (28,8%). El 69,5% de pacientes tuvo 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,7%). (8)

El estudio de Galván F. et al titulado: “Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú” en el año 2016. Se obtuvieron 53 aislamientos productores de BLEE los cuales representaron el 16,30% del total de aislados de *E. coli*, afectando principalmente a mujeres mayores de 65 años. El perfil de susceptibilidad evidenció alta resistencia a ampicilina, cefaclor y ceftriaxona(100%); asimismo elevada sensibilidad a nitrofurantoína e imipenem(100%). (9)

En un estudio realizado por León P. y Vázquez G, en Cuenca en el año 2013 titulado: “Prevalencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de orina de pacientes ambulatorios de los centros de salud 1, 2 y 3 de la ciudad de Cuenca”. Se analizaron un total de 274 muestras de orina de pacientes ambulatorios, los resultados mostraron que de 103 cepas de *E. coli* y se recuperaron 7 (6.8%) cepas productoras de BLEE. (10)

El estudio de Leyton D. y Marín A. en Colombia durante el año 2014, titulado: “Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en la Comunidad en niños, según urocultivos, 2013”. Se obtuvieron 237 urocultivos, *Escherichia coli* se encontró en 80%, *Proteus mirabilis* en 13%. Otras 12 especies bacterianas 7%, se analizaron 222 urocultivos, 87% fueron femeninos y el 71% de menores de 5 años edad media 3,8 años. El 2% fue *E coli* BLEE. La resistencia a amoxicilina fue de 50%, cefalotina 37%, trimetoprim/sulfametoxazol 30%, ácido nalidíxico 26%, menores resistencias a nitrofurantoína 3%, cefuroxima 7% gentamicina 8%, amikacina 2%. El antibiótico empírico más usado fue cefalexina en 72% y ácido Nalidíxico en 11%.(11)

En otro estudio realizado por Lora M. titulado: “Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por *Escherichia coli* productora de Betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena”, cuyo objetivo fue analizar los principales factores de riesgo asociado a Infección de vías urinarias por *E coli* BLEE. Se analizaron los datos de 214 pacientes. La prevalencia de ITU por *E coli* BLEE fue del 34,58%. Se asociaron a *E coli* BLEE, la mayor edad, el sexo masculino, el antecedente de ITU en el mes anterior, el antecedente de uso de antibióticos en los tres meses previos, la presencia de hiperplasia prostática benigna y la presencia de anemia.(12)

Machado-Alba J. y Murillo-Muñoz M. realizaron un estudio titulado: “Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira” Se realizaron 5 226 urocultivos 1 058 mostraron crecimiento bacteriano, solo de 792 (74,9%) reportó el crecimiento de más de 100 000 unidades formadoras de colonias. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* (67,2%), *Klebsiella sp* (19,2%) y *Enterococcus*

sp (7,8%). E. coli mostró sensibilidad alta para amoxicilina/clavulanato (100%), nitrofurantoina (94,8 %), ceftriaxona (86,3%), ciprofloxacina (71,0%) y resistencia elevada para ampicilina (54,7%), amoxicilina (50,0%), trimetoprim/sulfametoxazol (43,8 %) y cefalotina (42,8%). (13)

Miranda García M^aC. realizaron una investigación titulada: “Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia” en España durante el año 2013. Se recogieron los datos de resultados obtenidos en las muestras procesadas en el laboratorio de microbiología durante 36 meses, en las que se aislaron 34 cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que supone una tasa del 5,10%. La frecuencia de cepas Escherichia coli BLEE (+) 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 (14)

Otro estudio realizado por Morote Castro, Emmanuel Roberto titulado:” Prevalencia de E. coli BLEE en pacientes mujeres del Hospital Nacional PNP – “LNS”. De las 158 historias clínicas recopiladas, 42 presentaron ITU (26,58%), siendo el agente etiológico más frecuentemente aislado Escherichia coli en un 73.8% de los casos, seguido por Proteus Mirabilis con un 7,14%, Klebsiella spp con 4,76% y Enterococcus spp 4,76%. Además, se encontró 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. (15)

Orrego C. et.al. realizó un estudio titulado: “Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad

antimicrobiana. Medellín-Colombia.” Se analizaron 1959 urocultivos en una IPS de tercer nivel. La prevalencia de ITU fue 31%; los principales agentes etiológicos fueron E. coli (69%), Enterococcus spp (11%) y Klebsiella spp (8%). La infección por E. coli fue mayor en mujeres y adultos mayores. La mayor frecuencia de resistencia de E. coli fue para ampicilina (61%), ácido nalidixico (48%), trimetoprim sulfametoxazol (48%) y ciprofloxacina (42%); mientras que en Klebsiella spp fue trimetoprim sulfametoxazol (23%), ampicilina-sulbactam (22%) y cefalotina (19%). (16)

Percy E. et.al. realizó un estudio titulado: “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 obtuvieron 341 aislamientos en total, de los cuales 330 cepas correspondieron a E. coli y 54 a E. coli BLEE positivos. El 100% sensibles a carbapenems, 42% del total de las cepas fueron resistentes a cefotaxima, hubo una resistencia mayor del 50% frente a ampicilina y al ácido nalidixico, 37.3%. Factores como el origen de infección intrahospitalaria, sexo masculino y edad menor de 15 años mostraron mayor nivel de resistencia, incluyendo la producción de BLEE (17)

Pérez N, Pavas N, Rodríguez Enma en el año 2011 realizaron un estudio titulado: “Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana”, en donde se tamizaron 29.451 estudios de microbiología, de los cuales 26,7 % fueron positivos. Se identificaron 77,6 % como Gram negativos y 2.551 (41,8%) como E. coli. De los cultivos, 65,1 % se obtuvieron de orina; 9,5 % fueron resistentes a ceftazidima y 8,7 % a cefotaxime. En los aislamientos de orina, la resistencia de E. coli a ceftazidima fue de 6,5 %,

mientras que, en aspirados traqueales, fue de 35,0 % (OR=7,98; p<0,05). (18)

En otro estudio de Reyes U. realizado en México titulado: "Sensibilidad Antimicrobiana de E. coli en niños con infección de vías Urinarias en una clínica privada. Primer Período 2010", se analizaron las cepas de E. coli obtenidas de pacientes menores de 16 años, durante los primeros seis meses del año 2010. En 78 casos, de los cultivos de orina positivos, 72 correspondieron a E. coli, la sensibilidad fue de: 70 (97.2%) a amikacina, 58(80.5%) a ceftriaxona, 54 (75%) a nitrofurantoína, 46 (63.8%) a norfloxacin, 40 (55.5%) a cefazolina y 36 (50%) a cefalotina. Todas las cepas eran resistentes a ácido clavulánico, Piperacilina y Trimetoprima-Sulfametoxazol, 56 (77.7%) fueron resistentes a Cefuroxima y 42 (58.3%) a Ampicilina. (19)

Rodríguez-Baño J, Navarro M, Romero L y colaboradores realizaron una investigación titulada: "Epidemiología Clínica y Molecular de la Escherichia coli Productora de Beta Lactamasas de Espectro Extendido como Causa de Infecciones Nosocomiales o Colonización: Repercusiones para el Control". El ensayo se realizó en 2 hospitales de Sevilla, España durante el período de enero de 2001 a mayo de 2002, se identificaron todos los pacientes en los cuales se aisló E. coli productora de BLEE de cualquier muestra clínica. Durante el período de estudio se aisló E. coli BLEE en 96 pacientes, durante el período de estudio, el 4.1% de todos los aislamientos de E. coli de los individuos internados fueron productores de BLEE. (20)

El estudio de Tejada-Llacsá P. et al titulado: "Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional". Se recolectaron 3 149

muestras, 70,9% fueron de mujeres; 29,4% fueron cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE. Los servicios críticos obtuvieron la mayor prevalencia, y los meses donde se encontró mayor presencia fueron abril (34,7%) y julio (34,7%). Tanto *E. coli* (72,4%) como *Klebsiella sp.* (20%) fueron las prevalentes. No se encontró resistencia para imipenem, tanto para *E. coli* como para *Klebsiella sp.* Se presentó más evidencias de una alta presencia en consulta externa y en mayores de 46 años. (21)

2.2 Bases legales

Base Legal: Constitución Política del Perú, Plan Nacional de Desarrollo, Ley General de Salud, Ley Orgánica del Sector Salud, Decreto Ley 584 y su reglamento 00292.

2.3 Bases teóricas

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad. Estas infecciones representan una carga para la salud pública y la sociedad, pues cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos un caso de ITU durante su vida adulta; la infección se asocia con altas tasas de recurrencia y, si no se instaura un manejo antibiótico adecuado, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte. Los patógenos más frecuentes son las enterobacterias, siendo la *Escherichia coli*, la causa entre el 70 y el 95% de las ITU de inicio en la comunidad. (5)

El mecanismo más común de desarrollo de resistencia a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y otras enterobacterias es la producción de betalactamasas, estas son enzimas que modifican químicamente el anillo betalactámico,

anillo presente en un amplio grupo de antibióticos. (22).

Se han descrito 3 grupos de bacterias productoras de betalactamasas.

- El primer grupo denominado “clásicos” con resistencia bacteriana a las amino y carboxipenicilinas, pero con sensibilidad a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.
- Un segundo grupo “Espectro extendido (BLEE)”, es decir que su acción va a dirigirse contra todas las cefalosporinas incluyendo las de tercera generación además resistencia a los aminoglucósidos, asociados a elevada morbimortalidad. La sensibilidad de estas bacterias es a los inhibidores de betalactamasas y carbapenémicos.
- El tercer grupo va a estar caracterizado por producir betalactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas es decir al tazobactam, al ácido clavulánico y al sulbactam. Estas bacterias también van a ser resistentes a amino, ureido y carboxipenicilinas. Son sensibles a los carbapenémicos y monobactámicos.

Mecanismos de Resistencia bacteriana a los antibióticos en las bacterias Gram negativas

Estos mecanismos incluyen:

- Pérdida de Porinas (que reduce el movimiento de la droga a través de la membrana celular): carbapenem (imipenem).

- Presencia de Betalactamasas en el espacio periplásmico (que degrada los betalactámicos): Betalactámicos e incluye algunos carbapenems.
- Expresión incrementada de bombas de expulsión transmembrana (que expelen la droga de la bacteria antes de que desarrolle su efecto): Betalactámicos (meropenem), quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol.
- Presencia de enzimas modificadores del antibiótico (que convierten al antibiótico incapaz de interactuar con su objetivo): aminoglucósidos, ciprofloxacino.
- Mutaciones del sitio diana (impide que el antibiótico actúe en su lugar de acción): quinolonas (DNA girasa y topoisomerasa IV).
- Mutaciones o modificaciones ribosomales (impide que el antibiótico se una a zonas inhibitorias de síntesis de proteínas): tetraciclinas, aminoglucósidos.
- Mecanismos metabólicos de bypass: trimetopim (dihidrofolato reductasa), sulfonamidas (dihidropteroato sintasa).
- Mutación en el lipopolisacárido (convierte a la clase de las polimixinas incapaz de unirse a su órgano diana): Clase de las polimixinas. (23)

Betalactamasas

Se han descrito más de 200 β -lactamasas diferentes. Algunas son específicas para penicilinas (es decir, penicilinasas) o cefalosporinas (es decir, cefalosporinasas), mientras que otras tienen un espectro amplio de actividad, incluyendo algunas que son capaces de inactivar la mayoría de antibióticos β -lactámicos (14). Este último grupo de β -lactamasas (β -lactamasas de espectro ampliado (BLEAs)) es problemático

porque con frecuencia están codificadas en plásmidos y pueden transferirse de un organismo a otro. (24)

Las β -lactamasas se clasifican según los sustratos sobre los que actúan, las sustancias capaces de inhibirlas y la similitud en sus secuencias de aminoácidos. Las clasificaciones más utilizadas son las de Ambler y la de Bush-Jacoby-Medeiros. La clasificación de Ambler distingue cuatro clases de β -lactamasas en función de sus secuencias aminoacídicas. Las de las clases A, C y D son serina β -lactamasas y las de clase B metalobetalactamasas dependientes de zinc (25). Por su parte, la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros separa las β -lactamasas en función de su perfil hidrolítico y de sus inhibidores y distingue cuatro categorías y múltiples subgrupos. Dentro del grupo 2 (penicilinasas sensibles al ácido clavulánico) se encuentra el subgrupo 2be, que engloba a más de 200 β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) derivadas de TEM, de SHV (sulfihidrilo-variable) o del tipo CTX-M, que se caracterizan por generar un distinto nivel de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, recuperable en presencia del ácido clavulánico. En agosto de 2009 las β -lactamasas derivadas de TEM alcanzaban ya la TEM-174 (según numeración consecutiva desde la TEM-1) y, en el caso de las derivadas de SHV, la última reflejada era la SHV-127. Entre todas ellas se encuentran β -lactamasas de los subgrupos 2b (de amplio espectro), 2be (BLEE) y 2br (resistentes a inhibidores).

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las betalactamasas clásicas tienen codificación plasmidial y resistencia a bencilpenicilina, aminopenicilina, carboxipenicilina y ureidopenicilina, pero no hidrolizan de

forma significativa las cefalosporinas. Sin embargo, el uso de estas últimas ha favorecido la selección positiva de cepas que producen nuevas variedades de betalactamasas de los grupos TEM y SHV capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación, lo cual les ha valido el nombre de "betalactamasas de espectro extendido"(BLEE, o ESBL por su denominación en inglés *extended spectrum betalactamase*), de las cuales se han detectado más de 40 variedades de genotipo TEM y 10 de tipo SHV. No obstante, un denominador común de estas BLEE es la sensibilidad al ácido clavulánico, y su diagnóstico se demuestra mediante la sinergia entre el clavulánico y una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima.

Para ello, se realiza una prueba de epsilometria con una tira impregnada de una cefalosporina de tercera generación y otra con la misma cefalosporina acompañada de ácido clavulánico. La prueba se considera positiva cuando existe sinergia entre ambos compuestos, es decir, cuando el halo de inhibición en la zona de los dos compuestos es sensiblemente mayor que dónde solo encontramos la cefalosporina.

Historia

En 1983, en Alemania se detectó un nuevo grupo de enzimas a las que se llamó betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que podían hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido, en las que se incluyen la cefotaxima , ceftriaxona y ceftaxidima, así como algunos monobactámicos como el aztreonam . Clásicamente, estas BLEE derivan de genes TEM-1, TEM-2 o SHV-1, por mutaciones que alteran la configuración aminoacídica alrededor del sitio activo de estas betalactamasas, lo cual les otorga la capacidad de ampliar su espectro de acción sobre los betalactámicos. Además, un

creciente número de BLEE que no provienen de TEM ni SHV están empezando a ser descritas, estando además codificadas por plásmidos, lo cual les concede la capacidad de transmitir horizontalmente los genes de resistencia. Por tanto, las opciones de tratamiento en casos de patologías causadas por BLEE's son cada vez más limitadas, siendo el CARBAPENEM el tratamiento de elección en estos casos, aunque lamentablemente comienzan a reportarse casos de resistencia a este betalactámico.(26)

Tipos:

Betalactamasas tipo TEM (Clase A)

El tipo TEM-1 es el que con más frecuencia se encuentra en bacterias gramnegativas. Más del 90% de las resistencias a ampicilina en *Escherichia coli* son debidas a la producción de TEM-1, y también en la resistencia a penicilinas que podemos observar en *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*, en aumento. A pesar de que las betalactamasas de tipo TEM se encuentran principalmente en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* se comienzan a encontrar con cada vez mayor asiduidad en otros tipos de bacterias gramnegativas. La sustitución aminoacídica responsable del fenotipo BLEE permite el acceso a nuevos sustratos, pero la apertura del sitio activo para la entrada del betalactámico incrementa la susceptibilidad a inhibidores de la betalactamasa, como el ya mencionado clavulánico. Las sustituciones simples en las posiciones 104, 164, 238 y 240 producen el fenotipo BLEE, pero se pueden encontrar muchas combinaciones de estas sustituciones para dar lugar a los más de 140 tipos de betalactamasas clase A que se han descrito, siendo las clases TEM-10, TEM-12 y TEM-26 las más comunes en los Estados Unidos con ligeras diferencias en otros países (27 ,28, 29). También es necesario destacar que aunque los tipos TEM-1,

TEM-2 y TEM-13 se encuentran con mucha frecuencia, no son BLEE's, tan sólo betalactamasas comunes. (30)

Betalactamasas tipo SHV (Clase A)

El tipo SHV-1 comparte un 68% de identidad aminoacídica con TEM-1, y su estructura es relativamente similar. El tipo SHV-1 es más habitual en *K. pneumoniae*, y es responsable de más del 20% de las resistencias a ampicilina mediadas por plásmidos en esta especie. En esta familia de BLEE's también encontramos modificaciones en la disposición de los aminoácidos alrededor del centro activo, habitualmente en las posiciones 238 o 238 y 240. Se conocen más de 60 variedades de SHV, siendo el tipo predominante de BLEE en Europa y en los Estados Unidos, pero halladas de forma ubicua en el resto del planeta, siendo los más comunes el tipo SHV-12 y SHV-5. (31)

Betalactamasas tipo CTX-M (Clase A)

Estas enzimas reciben su nombre por su especial actividad contra la cefotaxima, así como otros substratos betalactámicos como ceftazidima, ceftriaxona o cefepime. Este genotipo es un buen ejemplo de betalactamasas cromosómicas, encontradas normalmente en especies de "Kluyvera", un grupo relativamente raro de patógenos comensales. Estas enzimas no están muy relacionadas con las TEM o SHV, ya que solo muestran un 40% de identidad con las mismas. Se conocen actualmente más de 80 tipos de CTX-M, de las cuales algunas son más activas contra ceftazidima que contra cefotaxima. Además, se han encontrado en cepas de *Salmonella* entérica serovar *typhimurium* y en *E. coli*, pero también han sido descritas en otras especies de Enterobacteriaceae y son la BLEE predominante en algunas partes de Sudamérica,

hallándose también en Europa del Este, siendo los tipos CTX-M-14, CTX-M-3, y CTX-M-2 los más habituales. CTX-M-15 es, desde el 2006 el tipo de BLEE con mayor prevalencia en aislamientos de *E. coli* en el Reino Unido (31).

Betalactamasas tipo OXA (Clase D)

Las betalactamasas tipo OXA son conocidas como las menos comunes pero también como la única variedad que puede hidrolizar la oxacilina y otras penicilinas relacionadas con estafilococos. Estas betalactamasas difieren de TEM y SHV en que son de la clase molecular D y del grupo funcional 2d. (31) Las betalactamasas tipo OXA confieren resistencia a ampicilina y a cefalotina y se caracterizan por su gran actividad hidrológica contra la oxacilina y cloxacilina, y el hecho de que son pobremente inhibidas por el “ácido clavulánico”. Mientras que la mayoría de BLEE’s se han encontrado en *E. coli* y *K pneumoniae* y otras enterobacterias, la BLEE tipo OXA ha sido encontrada principalmente en *P. aeruginosa*, normalmente en muestras aisladas de Turquía y Francia. Los distintos tipos de OXA son resistentes principalmente a ceftazidima, pero OXA-17 otorga gran Resistencia a cefotaxima y cefepime, mucho mayor que a ceftaxidima(33).

Otras betalactamasas de espectro extendido

Otras BLEE’s mediadas por plásmidos son los tipos PER, VEB, GES y IBC, que se han descrito pero que no son comunes, y se han encontrado principalmente en *P. aeruginosa* en un número limitado de regiones: PER-1 se aisló en Turquía, Francia e Italia; VEB-1 y VEB-2 en cepas del Sudeste Asiático y GES-1, GES-2 e IBC-2 en muestras de Sudáfrica, Francia y Grecia. PER-1 es también común en

especies multiresistentes de *Acinetobacter* en Corea y Turquía.

2.4 Definición de conceptos operacionales

Variable	Definición Operacional
Urocultivo	Crecimiento de microorganismos en una muestra de orina, formando colonias que pueden ser contadas como unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) ²
Escherichia Coli BLEE	Presencia de (UFC/ml) ² de E. Coli BLEE
Sexo	Se define por masculino y femenino
Edad	Edad en años
Susceptibilidad antimicrobiana	Respuesta ante un determinado antibiótico

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Hipótesis verdadera

Existe diferencia entre la susceptibilidad antimicrobiana de las muestras aisladas de Escherichia coli BLEE positiva y negativa.

Hipótesis Nula

No existe diferencia entre la susceptibilidad antimicrobiana de las muestras aisladas de Escherichia coli BLEE positiva y negativa.

3.2 Variables

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Indicador	Tipo de respuesta	Escala
Urocultivo	Examen de laboratorio que a través del crecimiento microbiano controlado permite analizar la presencia de bacterias u otros microorganismos infecciosos en una muestra de orina	Cualitativa	1.Positivo 2.Negativo	Dicotómica	Nominal
Escherichia Coli BLEE	Escherichia coli productora de β -lactamasas de espectro extendido.	Cualitativa	1.SI 2.No	Dicotómica	Nominal

Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades	Cualitativa	1.Masculino 2.Femenino	Dicotómica	Nominal
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Cuantitativa	1. 0-17 2. 18 a 35 3. 36 a 65 4. 66 a más	Discreta	Intervalo
Susceptibilidad antimicrobiana	Sensibilidad de cierta colonia bacteriana a un determinado antibiótico.	Cualitativa	1.Sensible 2.Resistente	Dicotómica	Nominal

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo de investigación

Para el presente estudio se estableció el diseño de investigación de tipo observacional; según alcance de los resultados descriptivo y analítico; según el tiempo de ocurrencia de los hechos retrospectivo y según la recolección de los datos transversal.

4.2 Método de investigación:

Se aplicó el método de investigación cuantitativa.

4.3 Población y muestra

El Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, es una Institución que cuenta con casi todas las especialidades médicas y quirúrgicas, unidades de cuidados críticos generales y especializados; especialidades de cardiología, medicina interna, cirugía general, neurocirugía, nefrología, entre otras.

La población de estudio: Lo conforman todos los aislamientos bacterianos en orina (urocultivos) generados desde el laboratorio de microbiología del Hospital en el periodo comprendido entre Enero a Junio del 2016, se estudiaron a los E. coli BLEE (+) y BLEE (-), constituyendo una población total de 1175 muestras.

La Unidad de Análisis es un “urocultivo” encontrado en un paciente dado.

Los datos de los urocultivos, como identificación y

susceptibilidad antimicrobiana, que se reportaron a los diferentes servicios hospitalarios procedieron de seis unidades y cada una de ellas comprende:

- Medicina: Incluye aislamientos de pacientes hospitalizados de: Medicina Interna (que a su vez incluye los servicios de cardiología, neumología, gastroenterología, nefrología, reumatología, endocrinología, dermatología, neurología, clínica pediátrica, oncología y hematología clínica).
- Unidad de cuidados intensivos (UCI): incluye aislamientos de la Unidad de Cuidados Intensivos generales.
- Cirugía: Incluye aislamientos de pacientes hospitalizados de: cirugía de cabeza y cuello, cirugía cardiovascular, cirugía general, cirugía de tórax, cirugía pediátrica, cirugía plástica, neurocirugía, traumatología y ortopedia, urología.
- Ginecología y Obstetricia: Incluye aislamientos de pacientes hospitalizadas de Ginecología, Obstetricia y sala de partos.
- Emergencia: Incluye aislamientos de pacientes atendidos en Emergencia.
- Consulta externa: Incluye aislamientos de pacientes atendidos en los consultorios de medicina, urología, clínica pediátrica, geriatría, traumatología y ortopedia, reumatología, ginecología, cardiología, gastroenterología, endocrinología, oftalmología, obstetricia, neurología, entre otros.

Muestra de estudio

No se realiza un diseño muestral debido a que se considerará a toda la población de aislamientos bacterianos en orina que fueron reportados en el periodo de estudio.

De inclusión

- Urocultivos realizados a todos los pacientes en el Hospital Central FAP durante el periodo de estudio en los libros de registros de urocultivos del laboratorio del Hospital Central FAP.
- Urocultivos de pacientes de todos los grupos etarios.
- Urocultivos de pacientes de ambos sexos.

De exclusión

- Aislamientos bacterianos en orina de pacientes con datos incompletos o ambiguos en los libros de registros de urocultivos del laboratorio del Hospital Central FAP.

4.4 Técnicas e instrumentos

La recolección de datos de los libros de registros de urocultivos se realizó por medio de fichas de recolección de datos que contó con las principales variables del estudio (ANEXO1)

4.5 Recolección de datos

Se realizó un estudio microbiológico de todos los urocultivos del Hospital Central FAP durante el periodo Enero-Junio del 2016. Se obtuvo la autorización del Departamento de Docencia y el Departamento de Laboratorio del Hospital Central FAP para la realización de la investigación. Posteriormente se realizó las coordinaciones con la sección de microbiología, y

se inició la recolección de datos a través de la recopilación de información procedente de los libros de registros de Urocultivos mediante una ficha de recolección de datos. La información obtenida de las fichas de recolección de datos fueron procesada y los resultados se presentan en tablas y gráficos.

4.6 Técnicas de procesamiento

Métodos de análisis de datos según tipo de variable

Se utilizó la estadística descriptiva: Se calculó promedios y desviación estándar.

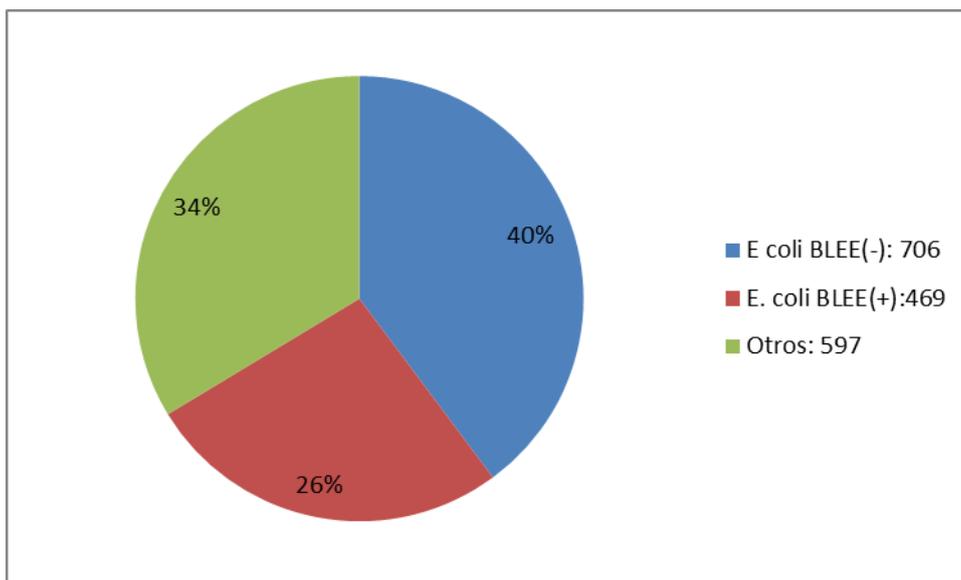
B. Programas a utilizaron en el análisis de datos:

Se elaboró una base de datos de informática e ingresaron los datos en el programa SPSS. 23, Microsoft Word y Microsoft Office Excel 2010 para obtener resultados que posteriormente fueron interpretados en tablas y los gráficos.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

Grafico 1
Prevalencia de Escherichia Coli BLEE en urocultivos.



Fuente: Estadística de la Sección de Microbiología del HCFAP

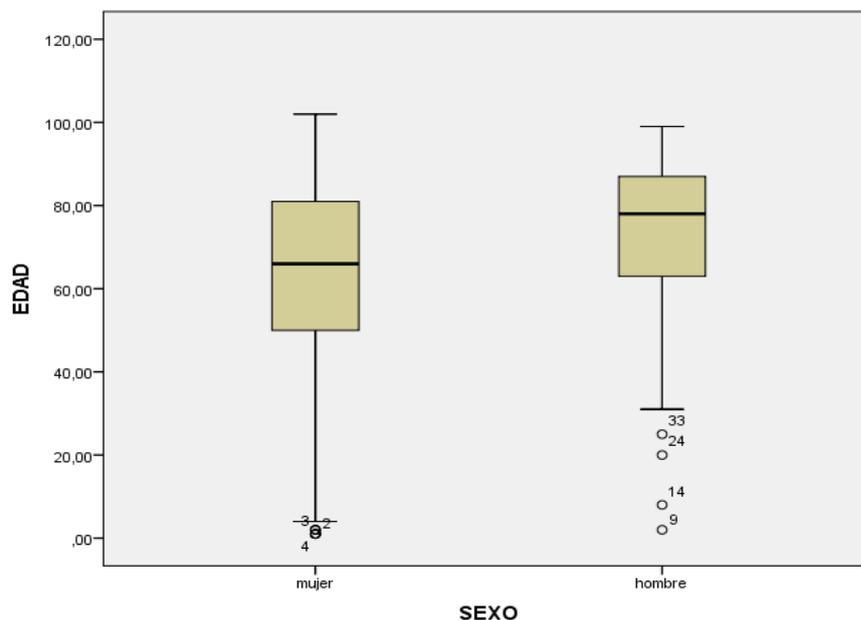
Durante los meses de Enero y Junio del 2016 se realizaron un total de 6759 urocultivos, siendo positivos 1772, de los cuales 1175 cultivos resultaron E Coli. La prevalencia de E Coli BLEE (+) fue 26,5% del total de urocultivos positivos.

Tabla 2
Prevalencia de Escherichia coli BLEE+ en urocultivos
según género y edad

Sexo	Media	N	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	% de N total
Femenino	62,0640	375	22,48662	1,00	102,00	80,0%
Masculino	72,1915	94	19,40307	2,00	99,00	20,0%
Total	64,0938	469	22,25694	1,00	102,00	100,0%

Fuente: Estadística de la Sección de Microbiología del HCFAP

Grafico 2
Prevalencia Escherichia coli BLEE + en urocultivos según
género y edad.



El 80 % de la muestra fueron de sexo femenino y el 20% masculino. La media de la edad de los pacientes estudiados fue de 64+/-22,2 años, siendo la mínima de 1 año y la máxima de 102 años. La media de la edad de los varones fue de 72,1+/-19,4 años. La media de fue de 62+/-22,4 años siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3
Prevalencia de Escherichia Coli BLEE positivos según
género y grupo etáreo

		Sexo			
		Mujer		Hombre	
		N°	%	N°	%
Grupos etáreos	0 a 17 años	15	4,0%	2	2,1%
	18 a 34 años	38	10,1%	4	4,3%
	35 a 64 años	130	34,7%	23	24,5%
	65 a 79 años	89	23,7%	25	26,6%
	> 80 años	103	27,5%	40	42,6%

Fuente: Estadística de la Sección de Microbiología del HCFAP

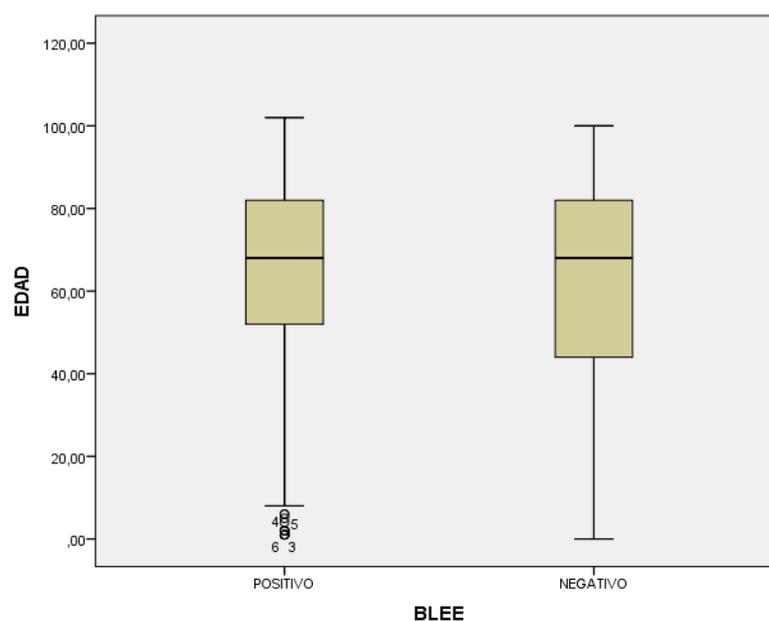
En el sexo femenino, la prevalencia de Escherichia Coli BLEE (+), fue más frecuente en el grupo etáreo de 35 a 64 años (34,7%), y en el sexo masculino fue más frecuente en el grupo etáreo mayor de 80 años (42,6%).

Tabla 4
Medias de las edades entre los BLEE positivos y negativos

BLEE	Media	N	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	% de N total
Positivo	64,0938	469	22,25694	1,00	102,00	39,9%
Negativo	60,9490	706	24,35262	1,00	100,00	60,1%
Total	62,2043	1175	23,57924	1,00	102,00	100,0%

Fuente: Estadística de la Sección de Microbiología del HCFAP

Grafico 4
Medias de las edades entre los BLEE positivos y negativos



Observamos que la media de la edad de los BLEE positivos fue mayor en relación a los BLEE negativos (64,0 versus 60,9 años); siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P<0,05)

Tabla 5
Susceptibilidad antimicrobiana de los aislados de
Escherichia Coli BLEE positivos y negativos

ANTIBIOTICO		BLEE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
CEFOTAXIMA	resistente	199	42,4%	2	0,3%
	sensible	2	0,4%	285	40,4%
AMPI-SALBUCTAM	resistente	104	22,2%	44	6,2%
	sensible	76	16,2%	331	46,9%
CIPROFLOXACINO	resistente	14	3,0%	12	1,7%
	sensible	2	0,4%	19	2,7%
ACIDO NALIDIXICO	resistente	441	94,0%	454	64,3%
	sensible	8	1,7%	239	33,9%
GENTAMICINA	resistente	199	42,4%	112	15,9%
	sensible	234	49,9%	565	80,0%
FOSFOMICINA	resistente	114	24,3%	19	2,7%
	sensible	195	41,6%	494	70,0%
CEFUROXIMA	resistente	336	71,6%	17	2,4%
	sensible	0	0,0%	493	69,8%
CEFALOTINA	resistente	421	89,8%	102	14,4%
	sensible	4	0,9%	601	85,1%
NITROFURANTOINA	resistente	23	4,9%	24	3,4%
	sensible	412	87,8%	674	95,5%
AMIKACINA	resistente	12	2,6%	6	0,8%
	sensible	430	91,7%	293	41,5%
IMIPENEM	resistente	0	0,0%	0	0,0%
	sensible	429	91,5%	0	0,0%
MEROPEREM	resistente	0	0,0%	0	0,0%
	sensible	353	75,3%	0	0,0%
AZITROMICINA	resistente	8	1,7%	0	0,0%
	sensible	0	0,0%	0	0,0%
AZTREONAM	resistente	56	11,9%	0	0,0%
	sensible	12	2,6%	0	0,0%
CEFOPERAZONA SALBUCTAM	resistente	5	1,1%	0	0,0%
	sensible	194	41,4%	0	0,0%
SULFATRIMETROPIN	resistente	205	43,7%	56	7,9%
	sensible	65	13,9%	43	6,1%
CEFTRIAXONA	resistente	324	69,1%	4	0,6%
	sensible	3	0,6%	418	59,2%
CEFTAZIDIMA	resistente	99	21,1%	0	0,0%
	sensible	5	1,1%	0	0,0%
ERTAPEREM	resistente	0	0,0%	0	0,0%
	sensible	96	20,5%	0	0,0%
CEFEPIME	resistente	42	9,0%	0	0,0%
	sensible	1	0,2%	0	0,0%
CEFACLOR	resistente	123	26,2%	4	0,6%
	sensible	1	0,2%	184	26,1%

Fuente: Estadística de la Sección de Microbiología del HCFAP

Se evidencia una mayor frecuencia de sensibilidad antimicrobiana de los aislados de Escherichia Coli BLEE positivos con amikacina (91,7%) e imipenem (91,5%). La frecuencia de mayor resistencia fue encontrada con el ácido nalidíxico (94%), y cefalotina (89,8%).

En los BLEE negativos hubo mayor sensibilidad con la nitrofurantoína (95,5%), cefalotina (85,1%) y gentamicina (80%), asimismo en el mismo grupo se evidenció mayor resistencia al ácido nalidíxico (64.3%).

5.2 Discusión

Encontramos que de los 1772 urocultivos positivos el uropatogeno principal fue la E. coli, hallándose la misma en 1175 urocultivos y se obtuvo E. coli BLEE en 469, por lo tanto, el 26.5% del total de urocultivos positivos resultaron ser portadores de BLEE, cifra alta si lo comparamos con lo reportado por Araya-Fonseca et al quienes reportan que en el 12% de los aislamientos de E. coli se demostró la producción de BLEE. (4)

La prevalencia encontrada en nuestro estudio es mayor comparado con el estudio de León P. y Vázquez G, quien reporta que de 103 cepas de E. coli se recuperaron siete (6.8%) cepas productoras de BLEE. (10)

Asimismo nuestro estudio también determinó un dato superior a lo reportado por O Morote Castro y Emmanuel Roberto quienes encontraron E. coli BLEE positivo en 23.80% del total de casos confirmados de ITU. (15)

Sin embargo la prevalencia hallada en nuestro estudio es menor con la reportado por Lora M quien encuentra que la prevalencia de ITU por E. coli BLEE fue del 34,58%. (12)

El presente obtuvo un resultado similar al obtenido por Orrego. C, en el cual la prevalencia de urocultivos positivos fue 31%. En el mismo estudio, el principal agente etiológico fue E. coli, hallándose en un 69%, dato que se asemeja a lo obtenido en nuestro estudio, en el cual E. coli tuvo una prevalencia de 66.3% del total de urocultivos positivos. (16)

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia de urocultivos E Coli BLEE (+) es más prevalente el sexo

femenino (80%) y en el grupo etáreo de 35 a 64 años, datos bastante similares a lo reportado por Díaz-Monge J. quien identificó que la población positiva a E. coli BLEE se encontraba mayormente en mujeres (78%) y el grupo etario más frecuente estuvo comprendido entre 30 y 59 años. (7)

Encontramos que la media de la edad de los pacientes estudiados con urocultivos E. coli BLEE positivo fue de 64+/- 22,2 años, es decir que los urocultivos E. coli BLEE (+) son más frecuentes en los pacientes mayores de 60 años, datos que son similares a lo reportado por Amado NY quien observó mayor presencia de aislamientos BLEE en mayores de 60 años. (1). Asimismo el estudio de Galván F. evidencia una media de edad de 65,19 ± 20,2, valores muy próximos a los encontrados en nuestra exposición (3).

Al comparar la media de la edad de los grupos de pacientes con urocultivos E. coli BLEE positivo y negativo, se determinó que la media de edad de los BLEE positivos era ligeramente mayor que los BLEE negativos, dato que es compatible con la literatura.

En el presente estudio se realizó una comparación entre la susceptibilidad antimicrobiana de un grupo de urocultivos E. coli BLEE positivo, frente a otro grupo E. coli BLEE negativo. Se obtuvo como resultado que el grupo E. coli BLEE positivos presentaba una sensibilidad principalmente a amikacina de 91.7%, impenem 91.5%, nitrofurantoína 87.8%, meropenem 75.3%, en contraposición al grupo de E. coli BLEE negativos donde se obtuvo una sensibilidad mayor en nitrofurantoína (95,5%), cefalotina (85,1%) y gentamicina (80%), siendo en ambos grupos la nitrofurantoína uno de los antimicrobianos que genera mayor sensibilidad.

En los E. coli BLEE positivos se halló una resistencia principalmente a ácido nalidíxico de 94% y cefalotina de 89,8%, en comparación del grupo de los E. coli BLEE negativos en el cual se evidenció una sensibilidad a cefalotina de 85.1% y una resistencia a ácido nalidíxico de 64.3%. Cabe resaltar que en ambos grupos el ácido nalidíxico es el antimicrobiano que genera mayor resistencia.

En nuestro estudio obtuvimos resultados similares a los encontrados por Machado Alba. J y Murillo Muñoz M. en Colombia durante el año 2011, donde evidenció que cepas de E. coli (BLEE negativos y positivos) en orina presentaban una alta a nitrofurantoina (94,8%), ceftriaxona (86,3%), gentamicina (85.8%), asimismo una resistencia alta a cefalotina (42.8%) y ácido nalidíxico (33.3%). (13)

Otros resultados similares a los nuestros fueron los obtenidos por Leyton D. y Marín A, quien realizó un estudio de 237 urocultivos, de los cuales en 80% se aisló E. coli (BLEE y no BLEE), evidenciando que la resistencia de amoxicilina fue de 50%, cefalotina 37%, trimetoprim/sulfametoxazol 30%, ácido nalidíxico 26%, menores resistencias a nitrofurantoína 3%, cefuroxima 7% gentamicina 8%, amikacina 2%.(11)

En nuestro estudio amikacina fue el antimicrobiano que presentó mayor sensibilidad en los urocultivos con E. coli BLEE positivos, dato bastante similar en relación a lo reportado por Reyes U, quien reporta que la sensibilidad fue de 97.2% a amikacina, siendo este antimicrobiano el más sensible. (19) A su vez Blanco. V, reportó en su investigación, que la mayoría de los aislamientos de E. coli productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem (100%), fosfomicina (98.14%) y amikacina (98.14%). (5)

Nuestro estudio evidenció una sensibilidad en las cepas E. coli BLEE de 91.5% a imipenem y 75.3% a meropenem, siendo los carbapenems unos de los antimicrobianos más sensibles en nuestra muestra, estos resultados son similares a los obtenidos por Percy.E et.al, que evidenció sensibilidad a carbapenem del 100%. (17)

A su vez Galván F. encontró datos similares en los urocultivos E. coli BLEE positivo, los cuales tuvieron una sensibilidad a nitrofurantoína e imipenem del 100% y amikacina en un 91%.(9)

Encontramos que la mayor frecuencia de resistencia en urocultivos E. coli BLEE (+) fue encontrada con el ácido nalidíxico (94%), y cefalotina (89,8%), datos que difieren con lo reportado por Caro M, Reala H, Carrero P, García S quienes reportan que los antimicrobianos que generaron mayor resistencia en su estudio fueron la ampicilina (57%), ciprofloxacino (23%) y trimetoprin-sulfametoxazol (31%).(6)

Por su parte Percy. E. et.al refiere resultados similares a nosotros, evidenciando en su estudio que un total de 42% las cepas de E. coli BLEE positivo fueron resistentes a cefotaxima, y respecto a otros antibióticos hubo una resistencia mayor del 50% frente a ampicilina y al ácido nalidíxico, 37.3%. (17)

Finalmente, hemos podido comprobar que en las muestras E. coli BLEE positivos existe una alta resistencia al grupo de antibióticos de las cefalosporinas. Diaz Monge J. et al en el Hospital Regional de Ica durante el año 2014, evidenció de igual manera, en cepas E. coli BLEE en orina, una alta resistencia a cefalosporinas, principalmente a ceftriaxona (24.7%), luego cefaclor (14.81%) y cefalotina (14.7%). (7)

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- La prevalencia de Escherichia coli BLEE (+) fue del 26.5% de los urocultivos positivos.
- La prevalencia de urocultivos positivos fue de 26,2% del total de muestras realizadas
- La prevalencia de Escherichia coli BLEE (+) fue mayor en el sexo femenino (80%).
- En el sexo femenino se encontró mayor frecuencia de urocultivos E. coli BLEE (+) en el grupo etáreo de 35 a 64 años (34,7%); mientras que en el sexo masculino fueron los mayores de 80 años (42,6%).
- En los urocultivos E. coli BLEE (+), la media de edad fue de 64 años, y en los urocultivos E. coli BLEE (-) fue 60 años.
- Hubo una mayor frecuencia de sensibilidad antimicrobiana en Escherichia coli BLEE (+) con amikacina (91,7%) e imipenem (91,5%); y de mayor resistencia con ácido nalidíxico (94%), y cefalotina (89,8%). En los urocultivos BLEE negativos hubo una mayor sensibilidad a la nitrofurantoína (95,5%), cefalotina (85,1%) y gentamicina (80%), asimismo se evidenció mayor resistencia a ácido nalidíxico (64.3%).

6.2 Recomendaciones

1. Se recomienda ampliar el periodo de estudio para observar una tendencia de la prevalencia de E. coli BLEE y la susceptibilidad antimicrobiana a través del tiempo.
2. Realizar un estudio multicéntrico en hospitales nacionales, seguridad social, fuerzas armadas e instituciones privadas para determinar la prevalencia de E. coli y la susceptibilidad antimicrobiana en los diferentes sectores de salud.
3. Realizar un estudio determinando los principales factores de riesgo asociados a E. coli BLEE (+) en urocultivos del hospital Central FAP.
4. Orientar a los médicos en la identificación y manejo de pacientes en riesgo como adultos mayores, con antecedentes de ITUs a repetición, pacientes con estancia hospitalaria prolongada, portadores de sonda Foley, portadores de diabetes mellitus y otras condiciones de inmunosupresión que favorecen el desarrollo de bacilos productores de BLEE.
5. Fomentar el no uso indiscriminado de antibióticos, cumplimiento de terapéutica, así como la implementación de esquemas de tratamiento antibiótico que permitan combatir adecuadamente los cuadros infecciosos producidos por bacilos productores de BLEE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-Burruezo JJ, et al. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Urinary tract infections. Med Clin. 2007;129(18): 707-15.
2. Pigrau, C. Infecciones del trato urinario nosocomiales. 2013; Enferm Infec Microbiol Clin.<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>
3. 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. Salud Soc. Uptc. 2014; 1(2):54-60
4. Araya F. et al. Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de β lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. 2007; 49 (2):90-6.
5. Blanco. V, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. Enferm Infec Microbiol Clin. 2016; 34(9): 559–65.
6. Caro M, Reala H, Carrero P, García S. Estudio de multirresistencia antibiótica de Escherichia coli en urocultivos. Med Clin. 2007; 129(11): 409-11
7. Diaz-Monge J, et al. Prevalencia de Escherichia coli productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. Revista Médica Panacea. 2015; 5(1): 20-4.

8. Escalante-Montoya J, et al. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2013; 7(1): 01-06.
9. Galván F. et al. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios. *Rev Med Hered*. 2016; 27:22-29.
10. León P. y Vázquez G. Prevalencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de orina de pacientes ambulatorios de los centros de salud 1, 2 y 3 de la ciudad de Cuenca. 2013. Universidad de Cuenca.
11. Leyton D. y Marín A. Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en la Comunidad en niños, según urocultivos, 2013. 2013. Colegio nuestra señora del rosario - Universidad CES.
12. Lora M. Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por *Escherichia coli* productora de Betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena. 2013. Universidad de Cartagena-Facultad de Medicina
13. Machado-Alba J y Murillo-Muñoz M. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Rev. salud pública*. 2012; 14 (4): 710-719,
14. Miranda García M^aC, et al. *Escherichia coli* portador de

betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. España. Sanid. Mil, 2013; 69 (4): 244-8

15. Morote Castro, Emmanuel Roberto: Prevalencia de E. Coli BLEE en pacientes mujeres del Hospital Nacional PNP – “LNS”. 2015. Universidad Ricardo Palma.
16. Orrego C. et.al. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. ActA Med coloMb .2014; Vol. 39(4):352-358.
17. Percy E. et.al. 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. Pueblo cont. vol. 2015; 26(1): 53-64.
18. Pérez N, Pavas N, Rodríguez Enma. Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio, 2011; 15(3): 147-54.
19. Reyes-Gómez U. et al. Sensibilidad Antimicrobiana de E. coli en Niños con Infección de Vías Urinarias en una Clínica Privada. Primer Período 2010. Oaxaca-México Bol Clin Hosp Infant.2010; 29(1): 24-8.
20. Rodríguez-Baño J, et al. Epidemiología Clínica y Molecular de la Escherichia coli Productora de Beta Lactamasas de Espectro Extendido como Causa de Infecciones Nosocomiales o Colonización: Repercusiones para el Control. Sevilla-España. Clinical Infectious Diseases, 2006; 42(1):37-45.
21. Tejada-Llacsa P. et al. Caracterización de infecciones

por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac med*, 2015; 76(2):161-6.

22. Abarca G, Herrera M. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños*, 2001; 36(1-2): 25-34.
23. Vila J, Marti S, Sanchez Céspedes. Porins, efflux, pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Chemother*. 2007; 59: 1210-5.
24. Patrick R. Murray; Ken S. Rosenthal; Michael A. Pfaller. «Capítulo 3: Metabolismo y genética de las bacterias». España. Elsevier-Mosby. 2008; pp. 23-38
25. Bush K, Jacoby GA, Medeiros A. A functional classification scheme for B-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:1211-33.
26. Knothe H, Shah P. Kremery V et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, 1983; 11 (6): 315-7.
27. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM et al. Extended-spectrum b-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47 (11): 3554-3560.
28. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;

48:933-5.

29. Jacoby George A., Luisa Silvia Munoz-Price. Mechanisms of disease: The New beta-Lactamases. N Engl J Med. 2005; 352 (4): 380-391
30. Paterson, D Bonomo, R: Extended-Spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clinical microbiology reviews, 2005: 657-68.
31. Romero S, Zalazar M. Morales M, Rojas M. Presencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. Ciencia Ergo Sum. 2011; 18(2):164-70.
32. Woodford N, Ward E, Kaufmann ME, et al. "Molecular characterization of Escherichia coli isolates producing CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in the United Kingdom". Health Protection Agency. 2006. AMRL.
33. Espinosa F. Patógenos multirresistentes emergentes. Hospital "Hermanos Ameijeiras". Rev Acta Médica. 2011; 13(1):38-45.

