

UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MÉDICA



**PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y
RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS,
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL "HOSPITAL
NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO" MAYO -
AGOSTO 2015**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO POR

AUTOR

BACH. MONTOYA PEREIRA, MARIA BRIGHYTT

ESPECIALIDAD

LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR

Lic. TM. TORRES GARIBAY, JOSÉ DANIEL

Cusco, Perú

2016

HOJA DE APROBACION

MARIA BRIGHYTT MONTOYA PEREIRA

**PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y
RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL “HOSPITAL NACIONAL
ADOLFO GUEVARA VELASCO” MAYO - AGOSTO 2015**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de Licenciado en
Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica por la
Universidad Alas Peruanas

Cusco, Perú

2016

Esta investigación va dedicada a Dios por bendecirme, guiarme y hacer que esto sea posible, a mis padres quienes han sido siempre una pieza clave en mi superación, a mi hermano menor quien ve en mí un ejemplo a seguir y a mi prima quién desde el cielo siempre está presente en la realización de todas mis metas.

Mis agradecimientos van dirigidos para aquellas personas que de alguna forma, han sido parte de su culminación, mis sinceros agradecimientos van dirigidos hacia:

El director del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- Red EsSALUD Cusco, quien sin su autorización para la ejecución de esta investigación no hubiese sido posible la realización de la misma.

A Lic. TM. Hortencia Bendezú, quien gracias a su apoyo brindado en el servicio de microbiología, se pudo realizar la investigación.

Y hacia el asesor principal el Lic. TM. José Daniel Torres Garibay, quien a lo largo de este tiempo ha puesto a prueba sus capacidades y conocimientos para el correcto desarrollo de la presente investigación.

PRESENTACIÓN

A pesar de que la resistencia bacteriana es un fenómeno evolutivo natural, la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en los últimos 70 años ha acelerado su ritmo de adquisición mucho más que lo ocurrido en millones de años anteriores.

Desde la aparición de la penicilina y con ello la era antibiótica, se ha descrito el fenómeno de la resistencia. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento de nuevas sustancias capaces de controlar las bacterias, dándose lugar a nuevos medicamentos, Sin embargo esto no es suficiente porque cada vez aparecen nuevos mecanismos de resistencia y el desarrollo de nuevos antibióticos es cada vez mucho más lento o nulo haciendo que estos microorganismos sean difíciles de controlar.

Sin embargo, es la resistencia adquirida es la que nos interesa, esto inicia mediante una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el antimicrobiano no pueda actuar. Mayor importancia aún tiene el mecanismo de la transferencia de material genético, en el caso de los Gram negativos, esto sí que es grave. La resistencia está diseminada en organismos Gram negativos y se transfiere con facilidad.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor como es la multiresistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que esa multiresistencia sigue siendo transferible, por lo que se transforman en reservorios de resistencia.

Múltiples mecanismos de resistencia han desarrollado las bacterias en su evolución; producción de enzimas inactivadoras, mutación de sitios de acción, bomba de expulsión, etc. La producción de carbapenemasas, enzimas inactivadoras de carbapenémicos, es uno de los más recientes, pero quizás de los más preocupantes ya que inactivan prácticamente al último escalón terapéutico frente a microorganismos gram negativos multirresistentes.

Es por ello que se realizó esta investigación para evidenciar multiresistencia en infecciones causadas por *Escherichia coli* en pacientes hospitalizados.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli*, de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015.

MATERIALES Y METODOS: Los aislados fueron identificados mediante el uso del equipo automatizado Microscan y confirmados para la identificación de BLEE de manera manual mediante el método de difusión en disco de Kirby Bauer según las normas clínicas y de laboratorio Standards Institute (CLSI), los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) dada por el equipo para ertapenem e imipenem se confirmaron con tiras de CMI (Etest® bioMérieux, Francia) y finalmente la prueba de confirmación para cepas resistentes a carbapenems se confirmaron de acuerdo con las normas del CLSI, con el nuevo Método de Inactivación de Carbapenemasas (MIC).

CONCLUSION: A pesar que la prevalencia de resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, durante el periodo de mayo a agosto del 2015, fue del 5%, es considerado bajo pero significativo ya que naturalmente las cepas productoras de BLEE no deben presentar resistencia alguna a la clase de antibióticos carbapenémicos, puesto que estos mismos son considerados como mejor alternativa terapéutica ante bacterias difíciles como en este caso.

Palabras clave: BLEE, CMI, CLSI, Antibióticos carbapenémicos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine whether a relationship exists between the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) and carbapenem antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains, samples of hospitalized patients Adolfo Guevara Velasco National Hospital, from May to August 2015.

MATERIALS AND METHODS: The isolates were identified by using automated equipment Microscan and confirmed for the identification of ESBL manually by the method of disc diffusion Kirby Bauer according to clinical standards and Laboratory Standards Institute (CLSI), values of given by the team to meropenem and imipenem (MIC) minimum inhibitory concentration were confirmed with strips of CMI (Etest® bioMerieux, France) and finally the confirmatory test for resistance to carbapenems strains were confirmed in accordance with the standards of CLSI, with the new method Inactivation of Carbapenemases (MIC).

CONCLUSION: Although the prevalence of resistance to carbapenem antibiotics in *Escherichia coli* strains producing ESBL, samples of hospitalized patients Adolfo Guevara Velasco National Hospital during the period from May to August 2015 was 5%, it is considered low but significant because naturally ESBL producing strains should not present any to the class of carbapenem antibiotics resistance, since these are considered themselves better therapeutic alternative to difficult bacteria as in this case.

Keywords: ESBL, CMI, CLSI, carbapenem antibiotics

LISTA DE TABLAS

Tabla N°1 Nivel de producción de BLEE en cepas de Escherichia coli

Tabla N°2 Resistencia a antibióticos carbapenémicos

Tabla N°3 Ertapenem

Tabla N°4 Imipenem

Tabla N°5 Meropenem

Tabla N°6 Tipo de Muestra

Tabla N°7 Biotipo

Tabla N°8 Edad

Tabla N°9 Servicio Hospitalario

Tabla N° 10 Resultados de confirmación de fenotípica de producción de carbapenemasas

Tabla N° 11 Porcentaje de confirmación fenotípica de producción de carbapenemasas

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico N°1 Nivel de producción de BLEE en cepas de Escherichia coli

Gráfico N°2 Resistencia a antibióticos carbapenémicos

Gráfico N°3 Ertapenem

Gráfico N°4 Imipenem

Gráfico N°5 Meropenem

Gráfico N°6 Tipo de Muestra

Gráfico N°7 Biotipo

Gráfico N°8 Edad

Gráfico N°9 Servicio Hospitalario

Gráfico N° 10 Resultados de confirmación fenotípica de producción de carbapenemasas

LISTA DE ABREVIATURAS

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

BLEE / ESBL: Betalactamasa de espectro extendido.

E. coli: Escherichia coli

OMS: Organización Mundial de la salud

ONP: Organización Panamericana de la Salud

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards.

SMART: Estudio de Monitoreo de la Resistencia Antimicrobiana.

EPC: Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

DNA/ ADN: Adenosín Desoxirribonucleico.

B-LACTAMICOS: Beta lactámicos.

CLED: Cistina Electrolito Deficiente.

MSA: Manitol Salado Agar.

CFI: Concentración Mínima Inhibitoria.

MIC: Método de Inactivación de Carbapenemasas.

PBP ó PLP: Proteínas ligadoras de penicilina

CTX: Cefotaxima.

CAZ: Cefatzidima.

ATM: Aztreonam

CRO: Ceftriaxona

FEP: Cefepime

LISTA DE FIGURAS

FIGURA N° 1 Estructura química del ertapenem imipenem y meropenem.

FIGURA N° 2 Mecanismo de Acción de los Carbapenems.

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

LISTA DE TABLAS

LISTA DE GRAFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 3

1.1 Descripción de la realidad problemática..... 3

1.2 Delimitación de la investigación 7

1.2.1 Delimitación temporal: 7

1.2.2 Delimitación geográfica:..... 7

1.2.3 Delimitación social: 7

1.3 Formulación del problema..... 7

1.3.1 Problema principal 7

1.3.2 Problemas secundarios 7

1.4 Objetivos de la investigación 8

1.4.1 Objetivo general..... 8

1.4.2 Objetivos específicos..... 8

1.5 Hipótesis de la investigación 9

1.5.1	Hipótesis general	9
1.5.2	Hipótesis secundarias.....	9
1.6	Justificación de la investigación	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO		12
2.1	Antecedentes de la investigación	12
2.1.1	A Nivel Internacional.....	12
2.1.2	A Nivel Nacional	20
2.1.3	A Nivel Local.....	20
2.2	Bases teóricas.....	21
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....		44
3.1.	Tipo de la investigación.....	44
3.2.	Diseño de la investigación.....	44
3.3.	Población y muestra de la investigación	44
3.3.1.	Población.....	44
3.3.2.	Muestra.....	44
3.4.	Variables, dimensiones e indicadores	46
3.5.	Técnicas e instrumentos de la recolección de datos	47
3.5.1.	Técnicas	47
3.5.2.	Instrumentos	47
3.6.	Procedimientos	47

CAPÍTULO IV: RESULTADOS	52
4.1. Resultados	52
4.2. Discusión de los Resultados	65
CONCLUSIONES.....	67
RECOMENDACIONES.....	70
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXOS	79
Anexo 1 Instrumento	79
Anexo 2 Documentos	91
Anexo 3 Matriz de consistencia.....	95

INTRODUCCIÓN

La presente tesis es una investigación que tiene por objetivo determinar si existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* en muestras de pacientes hospitalizados.

Los datos se obtuvieron de los resultados documentado del servicio de Microbiología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco y las cepas estudiadas fueron obtenidas de muestras de pacientes hospitalizados con infecciones por la bacteria *Escherichia coli* pertenecientes al mismo hospital.

Las fuentes bibliográficas provienen de años de investigación y ésta fue contrastada con la evidencia hallada en cuanto a la problemática sobre la resistencia bacteriana referido a la adquisición, cuidado y prevención en el departamento de Cusco- Perú.

Este trabajo presenta los siguientes capítulos:

En el capítulo I se presenta el planteamiento de la investigación, el problema, los objetivos, la hipótesis, la justificación y también las delimitaciones de la misma.

En el capítulo II se abordan los aspectos teóricos necesarios relacionados a la resistencia bacteriana, causas y diseminación, así como antecedentes de la investigación a nivel mundial y local.

En el capítulo III se aborda los aspectos metodológicos de la investigación, de cómo fue estructurada y realizada considerando la población estudiada y técnicas instrumentos y procedimientos ejercidos para su realización.

En el capítulo IV se presentan los resultados obtenidos, discusión de los mismos, conclusiones y recomendaciones de esta tesis.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

Hoy en día la resistencia antibiótica representa un grave problema, llegando a ser de importancia mundial.

El primer informe mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo, pues las infecciones causadas por microorganismos que son resistentes no responden al tratamiento ordinario, lo que da lugar a una enfermedad prolongada y a mayor riesgo de defunción y la tasa de mortalidad de pacientes con infecciones graves tratados en hospitales.¹

Estos microorganismos productores de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE o ESBL) pueden tener capacidades hidrolíticas versátiles que inactivan los antibióticos β -Lactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas, monobactames, y carbapenemes y el uso aumentado de antibióticos carbapenémicos por la difusión de ESBL ha creado este círculo vicioso, aumentando las bacterias productoras de carbapenemasas resistentes a los antibióticos.²

La primera descripción de este grupo de enzimas (KPC-1, hoy renombrada como KPC-2) se comunicó en el año 2001. Esta enzima fue detectada en *K. pneumoniae* (de ahí deriva su nombre original) oportunamente recuperada el año 1996 en Carolina del Norte, USA. Durante los últimos años, la rápida diseminación de cepas de *K. pneumoniae* KPC+ ha producido un dramático cambio en el contexto epidemiológico mundial. En la actualidad, KPC ha sido

reportada principalmente en *K. pneumoniae*, pero se ha descrito además en diversas especies bacterianas, como *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. putida*, *Acinetobacter* spp, etc. 3

La carbapenemasa de tipo KPC, descrita inicialmente en EEUU y que posee en la actualidad una difusión mundial, ha sido detectada por primera vez en un hospital del Perú en el año 2013. Este hallazgo se ha realizado en el hemocultivo positivo a *K. pneumoniae* de una paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES), en hemodiálisis y tratada con diversas asociaciones de antibióticos (que incluyeron carbapenemes), debido a las infecciones nosocomiales que adquirió durante su hospitalización (infección urinaria, neumonía y sepsis). El hallazgo fue confirmado en el Instituto Nacional de Salud mediante pruebas fenotípicas y moleculares. 11

Los Carbapenemes son antibióticos poderosos de amplio espectro, considerados como la última línea de defensa contra las bacterias multirresistentes. 1

En Latinoamérica, las enterobacterias productoras de BLEE parecen ser frecuentes en muchos países de la región. Pavón y otros, señalan la producción de BLEE en infecciones hospitalarias siendo el 26,4 % en las enterobacterias, con un predominio de *E. coli* y *K. pneumoniae*. 5

Las bacterias que producen BLEE han ocasionado principalmente brotes hospitalarios que afectan a personas con ciertos factores de riesgo. Esta variedad de bacterias con multiresistencia, es en la actualidad un problema mundial y se considera como una infección emergente. La producción de BLEE por bacterias

es uno de los mecanismos más frecuentes de multiresistencia bacteriana en hospitales en donde la presión selectiva de antimicrobianos promueve este fenómeno, en conclusión las infecciones nosocomiales causadas por bacterias BLEE incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención sanitaria alargando las estancia en el hospital y requiriendo mas de cuidados intensivos. 1

Un informe de "Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades" (CDC) del 2013 muestra que los antibióticos están perdiendo eficacia contra las bacterias mortales llamadas enterobacterias resistentes a los carbapenemes (ERC). Estas bacterias causan infecciones mortales en los pacientes que son internados para recibir atención médica en lugares como hospitales, centros de cuidados agudos prolongados y asilos de ancianos.

Las infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenemes (ERC) difíciles de tratar o que no se pueden tratar están aumentando en pacientes hospitalizados. 4

A pesar de que estas infecciones no son frecuentes, el aumento de su frecuencia en pacientes hospitalizados causa alarma porque matan a hasta la mitad de las personas que las contraen. Además de causar infecciones mortales entre los pacientes, las bacterias ERC tienen la particular capacidad de pasar su resistencia a los antibióticos, a otros tipos de bacterias. Esto significa que en el futuro cercano, habrá una mayor cantidad de bacterias inmunes al tratamiento y que la vida de los pacientes podría correr peligro por una infección común y corriente en la vejiga o en una herida. Si no se trabaja intensamente para detener las ERC en los centros médicos, y si no mejora rápidamente la manera en que los médicos recetan antibióticos en todos los casos, hay una probabilidad de que las

ERC se conviertan en un problema en la comunidad entre las personas que de otra manera están sanas y no reciben atención médica. 4

Las infecciones graves por bacterias multirresistentes son un desafío no solo para la ciencia y los sistemas sanitarios, sino también una carga económica muy importante para los hospitales, pues la existencia de una adecuada política de uso de antibióticos, implementación de programas de control de la infección y la disponibilidad de métodos microbiológicos para su detección son las mejores armas para su control.

Ante este problema, el incremento de carbapenemasas en enterobacterias detectado en varios países de la Región es necesario que los laboratorios realicen esfuerzos en la detección de este mecanismo de resistencia.

Por ello se debería implementar como métodos rutinarios de confirmación de enterobacterias productoras de (BLEE) y a la vez otro para productoras de carbapenemasas que proporcione resultados confiables sin demandar mucho gasto para la realización y con notificaciones rápidas, para no esperar resultados de un tamizaje genotipo para su identificación que, por supuesto demanda mucho más tiempo y gastos. Se sugeriría también la minuciosidad del personal al entregar los reportes de resultados del laboratorio de microbiología, teniendo en cuenta la colocación de observaciones reportando al médico como “cepa sospechosa a presencia de carbapenemasas” a todas las cepas de las cuales se tenga sospecha para tomar las medidas adecuadas en cuanto a tratamientos, aislamiento y seguimiento del paciente.

1.2 Delimitación de la investigación

1.2.1 Delimitación temporal:

Realización del estudio de investigación en los meses de Mayo a Agosto del año 2015.

1.2.2 Delimitación geográfica:

Realizado en Perú, en el departamento de Cusco, en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco.

1.2.3 Delimitación social:

Estudio realizado en pacientes hospitalizados, que presenten infecciones por *Escherichia coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)

1.3 Formulación del problema

1.3.1 Problema principal

¿Existe relación entre cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE con la resistencia de antibióticos carbapenémicos, en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco durante el periodo de mayo a agosto del 2015?

1.3.2 Problemas secundarios

- ¿Cuál es el nivel de producción de infecciones por *Escherichia coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados?

- ¿Cuál es el nivel de resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)?
- ¿La resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE es debida a la producción de carbapenemasas?

1.4 Objetivos de la investigación

1.4.1 Objetivo general

Determinar si existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli*, en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015.

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar el nivel de producción de infecciones por *Escherichia coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), en pacientes hospitalizados.
- Determinar el nivel de resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Determinar fenotípicamente si la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE es debida a la producción de carbapenemasas

1.5 Hipótesis de la investigación

1.5.1 Hipótesis general

Existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli*, halladas en muestras de pacientes hospitalizados pertenecientes al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015.

1.5.2 Hipótesis secundarias

El nivel de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) halladas en las cepas de *Escherichia coli* de muestras de pacientes hospitalizados pertenecientes al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015. Es alto.

El nivel de resistencia a antibióticos carbapenémicos encontrados en cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco mayo a agosto del 2015. Es bajo.

La resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, es debida a carbapenemasas.

1.6 Justificación de la investigación

El presente trabajo de investigación nos permite evidenciar cepas de *Escherichia coli* que, además de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE) algunas de ellas produjeron resistencia a algunos antibióticos

carbapenémicos, lo que evidentemente no es considerado normal desde el punto de vista genético.

Es por ello que la importancia de evidenciar resistencias adquiridas a nivel hospitalario añade mayor gravedad por su diseminación rápida mediante sus plásmidos conjugativos entre cepa y cepa y entre pacientes críticos e inmunodeprimidos, provocando emergencias sumamente importantes por patógenos extensamente resistentes, por ello los médicos que traten estas enfermedades infecciosas con dicha magnitud de resistencia, tendrán problemas al ya no disponer de antibióticos eficaces para poder tratar a pacientes gravemente enfermos en un futuro muy próximo.

Por otro lado el buen informe de resultados emitidos por el laboratorio de microbiología basados en resistencias de esta índole es indiscutiblemente considerado de suma importancia, ya que repercutirá en la toma de decisiones terapéuticas hacia los pacientes gravemente enfermos y la posibilidad de no detectar aislamientos productores de resistencia a carbapenems por carbapenemasas verdaderas en cepas productoras de BLEE, representa de igual manera un riesgo latente de selección de mutantes con mecanismos de resistencia que se suman progresivamente para aumentar y dar lugar a una verdadera presencia de carbapenemasas.

En esta investigación se hará además de identificar la prevalencia de BLEE en cepas de E. coli con resistencia a antibióticos carbapenémicos de pacientes hospitalizados, la causa del porqué de esta resistencia, si se trata de producción de enzimas verdaderas de resistencia (carbapenemasas) o no y mediante una

detección fenotípica realizada con la prueba MIC (Método de Inactivación de Carbapenemasas) siendo esta una técnica nueva, rápida, sencilla y fácil de realizar. Haciendo de esta manera que sea implementada en los laboratorios de microbiología y usadas ante la sospecha de resistencia por carbapenemasas en cepas productoras de BLEE, para ayudar a un buen informe y posterior cuidado en pacientes hospitalizados con esta clase de infecciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 A Nivel Internacional

OBJETIVO: Determinar la presencia de BLEE y de Enterobacterias Portadoras de Carbapenemasas (EPC) aisladas con mayor frecuencia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó una búsqueda retrospectiva de los aislamientos de enterobacterias realizados en el hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período de Enero 2011 a Diciembre 2012. Para el análisis de los datos se utilizó el software WHONET® 5.6, realizando la clasificación por tipo de muestra. Las pruebas de susceptibilidad fueron realizados en el equipo VITEK 1 y VITEK 2 compact tanto para la detección de BLEE como los resultados de CIM para Imipenem y Meropenem, se utilizaron los paneles de tarjetas de Gram negativo AST GN24 y AST N082 para el sistema VITEK 2 y GNS 651 para VITEK 1 .

RESULTADOS: Las enterobacterias más frecuentes el período analizado son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*. El microorganismo con mayor producción de BLEE es *Klebsiella pneumoniae* tanto de manera general 51.7% como también en aislamientos de sangre 60.7%, aspirado traqueal 50% y orina 49.6%. *E. coli* mostró mayor frecuencia en muestras de orina, con un porcentaje de BLEE de 29.3%. La cepas de *K. pneumoniae* presentaron un 1.2% de cepas EPC, mientras que otras enterobacterias como *E. coli* y *E. cloacae* tienen porcentajes más bajos, 0.1% y 0.5% respectivamente

CONCLUSIONES: El análisis realizado durante 2011 y 2012 pone de manifiesto la presencia de *Escherichia coli* como el principal microorganismo de la familia de las enterobacterias aislado durante este periodo evaluado con 19%. El segundo y tercer microorganismo con mayor frecuencia es *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* 12% y 3% respectivamente. La presencia de BLEE se asoció a resistencia a otras familias de antibióticos, entre las que se encuentran las quinolonas, aminoglucósidos y sulfas. Respecto al porcentaje de cepas con sospecha de EPC, *E. coli* presenta el 0.1% del total, y *K. pneumoniae* el 1.2%. 9

OBJETIVO: El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de selección de mutantes resistentes a carbapenemas en una colección de aislamientos clínicos de *E. coli* productoras de BLEE.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se buscaron mutantes resistentes en uno y dos pasos a ERT, imipenem (IMI) y meropenem (MER) por inoculación de 10⁹ ufc/ml en placas de agar Mueller Hinton conteniendo las carbapenemas a diferentes concentraciones. La concentración inhibitoria mínima (CMI) en las cepas originales y mutantes se determinó con el método epsilométrico Etest.

RESULTADOS: No se pudieron seleccionar mutantes resistentes con IMI y MER. Al utilizar ERT se obtuvieron mutantes resistentes en 13 de 57 aislamientos clínicos (22,8 %). Todos los mutantes resistentes fueron resistentes a ERT con CMI \geq 1 mg/L pero mantuvieron sensibilidad a IMI y MER. Se obtuvieron 6 MR segundo paso con ERT las cuales presentaron resistencia de alto nivel a ERT (CMI \geq 8 mg/L). Se observó resistencia cruzada a MER en 3 de ellas y en 1 a IMI.

Los cuatro mutantes resistentes de segundo paso obtenido con MER fueron resistentes a ERT y MER y en 2 de ellas se observó resistencia cruzada a IMI.

CONCLUSIONES: La selección de mutantes resistentes a ERT es frecuente en cepas de E. coli productoras de BLEE. El uso de ERT en infecciones con inóculo alto, focos no drenados y con cepas productoras de BLEE debería ser vigilado para reducir el riesgo de selección de resistencia. 10

OBJETIVO: Identificar la presencia de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metalobetalactamasa 1 (NDM-1) y Klebsiella pneumoniae Carbapenemasa 2 (KPC-2) en Enterobacterias Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE+).

POBLACIÓN Y MÉTODOS: Estudio descriptivo transversal, en el que realizó detección fenotípica por Kirby Bauer y genotípica por Reacción de Cadena Polimerasa (PCR) de la producción de carbapenemasas tipo KPC y NDM en 118 enterobacterias BLEE+, 58 cepas aisladas en pacientes de los Hospitales Privados del Grupo MEDAX y 60 cepas almacenadas en el Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala (LNS). El estudio se realizó en el periodo de junio-agosto del 2013.

RESULTADOS: De 118 cepas el 58% (69) fueron E. coli y el resto K. pneumoniae, las cuales fueron aisladas en un 58% de urocultivos, 25% de cultivos de secreción y 8% de punta de catéter. Se encontró con el método genotípico el 19% (22/118) con gen NDM-1 positivas y 16% (19/118) KPC 2 positivas. Con el método fenotípico se encontró un 33% (39/119) MBL (metalo betalactamasa, posible NDM) positivas y KPC 2.5% (3/118) positivas. De las MBL positivas el 25.6% (10/39) fueron positivas para NDM-1 y el 23% (9/118) de NDM-

1 positivas fueron negativas con el métodos fenotípico (MBL), para una sensibilidad (S) del 45%, especificidad (E) de 69%, valor predictivo positivo (VPP) de 26% y valor predictivo negativo (VPN) de 85% para el método fenotípico en la detección de NDM-1. De las KPC positivas por el método fenotípico un 67% (2/3) fueron positivas por el métodos genotípico, 17 cepas más fueron positivas para KPC-2 solo por el método genotípico, para una S de 10.5%, E 98.9%, VPP 66.7% y VPN 85% para el método fenotípico de detección de KPC. Un 33% de las cepas BLEE positivas fueron positivas para una Carbapenemasa, en el grupo Hospitalario MEDAX, KPC-2 fue el gen más prevalente con un 25%, en el LNS el gen NDM-1 presentó una mayor prevalencia con un 23%. Se obtuvo una cepa genotípica positiva tanto para NDM-1 Y KPC-2.

CONCLUSIONES: Las Enterobacterias estudiadas, fueron en su mayoría E. Coli obtenidas de cultivo de secreción, MBL positivas con presencia de gen BlaNDM-1, siendo BLEE+ no excluyente de Carbapenemasa. 7

OBJETIVO: Los genes para carbapenemasas y CTX-M de espectro extendido beta-lactamasas (BLEE) se buscaron por reacción en cadena de la polimerasa, y la hidrólisis imipenem se determinó por espectrofotometría con extractos crudos. De junio 2004 a abril de 2006.

RESULTADOS: 95 Klebsiella spp. y el 76 Enterobacter spp. aislados resistentes a ertapenem (PRM> 2 mg / L), el 40% de los cuales (38 Klebsiella spp. y 30 Enterobacter spp.) fueron altamente resistentes a ertapenem (PRM> 16 mg / L). Imipenem y meropenem fueron activos (CIM <2 mg / L) en contra de la mayoría de las cepas con resistencia a ertapenem de bajo nivel, pero fueron

menos activos frente a cepas altamente resistentes a ertapenem. Sólo una cepa ertapenem resistente produjo una carbapenemasa definido, una *Klebsiella pneumoniae* con la enzima IMP-1; Un *Enterobacter* sp. también hidrolizado imipenem, pero su carbapenemasa permanece ser identificado. La media geométrica de los PRM de ertapenem para la recogida se redujeron de cinco veces por el ácido clavulánico para *Klebsiella* spp. en comparación con el ocho veces por cloxacilina para *Enterobacter* spp. Este estudio pone de relieve el hecho de que se está detectando la resistencia ertapenem en *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. En el Reino Unido, pero que rara vez es mediada por carbapenemasas verdaderos. Más bien, probablemente se debe a una combinación de beta-lactamasa, a menudo un CTX-M BLEE en *Klebsiella* spp. o una enzima AmpC en *Enterobacter* spp. Con presencias de impermeabilidad y / o el aumento de flujo de salida en Ertapenem. Imipenem y meropenem a menudo permanecen moderadamente o totalmente activo contra cepas con resistencia a ertapenem. 20

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue investigar la susceptibilidad de *E. coli* productora de BLEE y *Klebsiella* spp. al ertapenem y otros derivados del carbapenem. Un total de 239 de *E. coli*, *K. pneumoniae* 28 y 11 cepas *K. oxytoca* aisladas de muestras clínicas de orina 208, 16 de sangre, la herida 26, 17 fluidos corporales estériles, 4 aspirados traqueales y otros 7, de los pacientes hospitalizados y ambulatorios entre enero 2007 a febrero 2008- Malatya Turquía, se incluyeron en el estudio.

MATERIALES Y METODOS: Los aislados fueron identificados por métodos convencionales, y las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizaron por

el método de difusión en disco de Kirby Bauer según las normas clínicas y de laboratorio Standards Institute (CLSI). La producción de BLEE fue probado por el método de difusión en disco doble. Cuando la producción de BLEE era indeterminada, se utilizó ácido clavulánico prueba de cefotaxima (BioMérieux, Francia). De acuerdo con las normas del CLSI prueba de Hodge modificado fue realizado por cepas resistentes carbapenem y los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) se detectaron por ertapenem (Etest® bioMérieux, Francia), imipenem y meropenem (Tiras del Evaluador de MIC, Oxoid, Reino Unido).

RESULTADOS: Todos los aislamientos fueron encontrados susceptible a amikacina (278/278; 100%), mientras que las tasas de sensibilidad a imipenem / meropenem y ertapenem fueron 99,3% (276/278) y el 98,6% (274/278), respectivamente. Cuando se evaluó de forma individual, susceptibilidades a ertapenem de cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* fueron 99,2%, 96,4% y 90,9%, respectivamente, mientras que estas tasas fueron 100%, 96,4% y 90,9%, respectivamente, para imipenem / meropenem. Se detectó resistencia Carbapenem en dos de *E. coli*, una *K. oxytoca* y uno *K. pneumoniae* aislados. Mientras que dos *Klebsiella spp.* Aislamientos eran resistentes a todos los carbapenems ensayadas (MIC > 32 mg / ml), dos cepas de *E. coli* fueron resistentes a ertapenem (CIM > 32 mg / ml), pero susceptible a imipenem (CIM = 0,25 g / ml) y meropenem (MIC = 0,5 g / ml). La producción de carbapenemasas se demostró mediante la prueba de Hodge modificado en todos los aislamientos resistentes a carbapenem.

CONCLUSION: En conclusión, los aislados de bacterias gram negativas productoras de BLEE deben ser probados rutinariamente con un método de cribado para las pruebas de actividad y confirmación carbapenemasa se debe realizar en los casos sospechosos. 21

RESUMEN

La presencia de fracaso terapéutico en las infecciones por enterobacterias ha dirigido los estudios hacia los mecanismos de resistencia de dichos microorganismos y se ha comprobado la presencia de bacterias productoras de enzimas inactivadoras de los antibióticos betalactámicos (betalactamasas). Dentro del grupo de bacterias productoras de betalactamasas se encuentran las llamadas betalactamasas de espectro extendido o BLEE capaces de lograr resistencia bacteriana a las cefalosporinas de 3^{ra} generación, monobactámicos y aminoglucósidos lo cual es un serio problema en el tratamiento de las sepsis nosocomiales y por la importancia de este problema de salud en nuestra labor asistencial nos propusimos identificar la presencia de estos microorganismos y su comportamiento in vitro a los antibióticos que utilizamos. Decidimos realizar un estudio prospectivo y descriptivo en 32 pacientes sometidos a ventilación mecánica, que ingresaron en la sala de Terapia Intensiva del Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Luis Díaz Soto desde marzo a septiembre del 2003. Para determinar la presencia de estas bacterias se realizaron cultivos de hisopado rectal, contenido gástrico y secreción bronquial al ingreso y 5 días después del mismo. El 63,5% de los pacientes estudiados presentaron en la primera evaluación, bacterias BLEE en algunas de las muestras estudiadas y la más

frecuente fue la klebsiella. Se comprobó la alta resistencia en el antibiograma a las cefalosporinas de 3^{ra} generación aminoglucósidos y aztreonam. Se detectaron cepas de Klebsiella resistente a los carbapenémicos. La elevada resistencia a los antibióticos de mayor aplicación en la atención del paciente grave nos obliga a instaurar nuevos protocolos para la aplicación de la terapéutica antibiótica y observar la evolución de estas bacterias en cuanto a la resistencia bacteriana. 29

RESUMEN

La emergencia y diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas, como paradigma actual de la resistencia extensa y de la panresistencia a antibióticos, en nuestro ámbito sanitario es una grave amenaza para la salud de los pacientes y para la salud pública. El máximo impacto de esta problemática se debe a la dispersión de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de OXA-48 y VIM-1. Estas evidencias llevan a los miembros de un panel representativo de los Grupos de Estudio de la Infección Hospitalaria y de los Mecanismos de Acción y de la Resistencia a Antimicrobianos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH/GEMARA-SEIMC) a posicionarse exponiendo la necesidad de una respuesta rotunda, coordinada y protocolizada por parte de todos los profesionales sanitarios y autoridades implicadas, así como una adaptación de los sistemas de salud que permita su control precoz y minimice su impacto. 30

2.1.2 A Nivel Nacional

RESUMEN

Las betalactamasas que poseen una actividad de carbapenemasa constituyen los más poderosos mecanismos de resistencia a los carbapenemes (imipenem y meropenem). Estas carbapenemasas son identificadas de manera creciente en las enterobacterias, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*. La carbapenemasa de tipo KPC, descrita inicialmente en EEUU y que posee en la actualidad una difusión mundial, ha sido detectada por primera vez en un hospital del Perú. Este hallazgo se ha realizado en el hemocultivo positivo a *K. pneumoniae* de una paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES), en hemodiálisis y tratada con diversas asociaciones de antibióticos (que incluyeron carbapenemes), debido a las infecciones nosocomiales que adquirió durante su hospitalización (infección urinaria, neumonía y sepsis). El hallazgo fue confirmado en el Instituto Nacional de Salud mediante pruebas fenotípicas y moleculares. 12

2.1.3 A Nivel Local

No hay Tesis, o artículos dedicados a resistencia bacteriana por producción de BLEE asociados con resistencia a antibióticos carbapenémicos.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Enterobacterias

La familia Enterobacteriaceae está formada por bacilos gramnegativos aerobios, anaerobios facultativos, no esporulados. Todas las especies son oxidasa negativos, reducen nitratos a nitritos y fermentan glucosa. Pueden ser móviles o inmóviles. Se encuentran en la flora normal del tracto digestivo del hombre y animales. Son bacterias poco exigentes, sobreviven en el ambiente, contaminan agua y alimentos y crecen en medios de cultivo comunes.¹¹

2.2.1.1 Escherichia coli (E. coli)

Escherichia coli (abreviado como E. coli) son un grupo grande y diverso de bacterias. Aunque la mayoría de las cepas de E. coli son inofensivas, otras pueden causar enfermedades. Algunos tipos de E. coli pueden causar diarrea, mientras que otros causan infecciones del tracto urinario, enfermedades respiratorias, neumonía y otras enfermedades. Esta bacteria es considerada una gram negativa, por su identificación mediante la realización de la tinción de gram.

27

Escherichia coli como se sabe viven en el tracto gastrointestinal y entran hacia los pulmones cuando el contenido gástrico como en el caso de los vómitos es inhalado. Esta bacteria con menos frecuencia está implicada en neumonías bacterianas.¹³

2.2.2 Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE)

Estas enzimas denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), tienen acción sobre penicilinas y cefalosporinas de primera generación.

Mutaciones generalmente en dos pasos, generaron la aparición de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), con acción sobre cefalosporinas de tercera generación. Por lo dicho, las betalactamasas plasmídicas ofrecen al menos dos motivos de alerta: su fácil diseminación inter e intra especie, y su alta variabilidad con el consiguiente aumento del espectro de acción. La mayoría de las transformaciones se dan a nivel intrahospitalario, donde las cepas pasan de paciente en paciente y las enzimas de germen en germen, hasta que las mutaciones ocurren.¹⁵

2.2.3 Antibióticos

Los antibióticos son medicamentos potentes que combaten las infecciones bacterianas. Su uso correcto puede salvar vidas. Actúan matando las bacterias o impidiendo que se reproduzcan. Después de tomar los antibióticos, las defensas naturales del cuerpo son suficientes. Usar antibióticos cuando no los necesita puede causar una resistencia a estos. Esto sucede cuando la bacteria cambia y puede resistir los efectos de los antibióticos. 14

Según su espectro de acción, por ejemplo de Amplio Espectro: aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes, y de Reducido Espectro: Son antibióticos activos solo sobre un grupo reducido de especies.

Según su mecanismo de acción: Inhibidores de la formación de la pared bacteriana, Inhibidores de la síntesis proteica, Inhibidores de la duplicación del ADN, Inhibidores de la membrana citoplasmática e Inhibidores de vías metabólicas.

Según la farmacocinética y farmacodinamia: Por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular. Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución y eliminación. 15

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Clasificación: el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como Chlamydia y Rickettsia. La resistencia natural de las

micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una lenta penetración por las características de la pared. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes. 15

2.2.3.1 Penicilinas

Antibióticos betalactámicos, bactericidas, que inhiben la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP o PLP). La resistencia a este antibiótico está dada por la enzima beta-lactamasa o cambios en las proteínas ligadoras de penicilina (PBP ó PLP).

Existen distintos tipos de penicilina: Penicilina G, Amino penicilinas (Ampicilina y Amoxicilina), Penicilinas Penicilasa – resistentes (Cloxacilina y Flucoxacilina), Carboxipenicilinas (Ticarcilina) y Ureido penicilinas (Piperacilina).16

2.2.3.2 Cefalosporinas

2.2.3.2.1 Cefalosporinas de primera Generación

Actúan frente a estreptococos (con excepción de enterococos), estafilococos coagulasa-positivos o coagulasa-negativos, bacilos gramnegativos. No actúan frente a Haemophilus, Serratia, Enterobacter, Proteus indol-positivo, Pseudomonas, Bacteroides fragilis y Neisserias. Los agentes disponibles son: **Cefradina, Cefalexina, Cefadroxilo y Cefazolina** (esta última de uso parenteral). Se usan para el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias y de piel. La CEFAZOLINA también se usa en el tratamiento de endocarditis

bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina y en profilaxis de cirugía cardiovascular, traumatológica, neuroquirúrgica y digestiva alta.

2.2.3.2.2 Cefalosporinas de segunda Generación

Disponibles: Cefuroxima, de uso parenteral y Cefuroxima-Axetil oral. Cefprozil también de uso oral. Tienen igual espectro que la cefazolina, pero tienen mejor actividad contra bacilos gramnegativos, incluyendo Haemophilus. Es inactiva contra gramnegativos no fermentadores, incluyendo Pseudomonas. La cefuroxima es activa contra Neisseria meningitidis y gonorrhoeae. Se usan para el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, de partes blandas, digestivas y meníngeas.

2.2.3.2.3 Cefalosporinas de tercera Generación

Cefotaxima, Ceftriaxona Y Ceftioxizima no tienen actividad antipseudomónica, pero Ceftazidima Y Cefoperazona sí tienen. Tienen buena actividad contra enterobacterias, estreptococos y Neisseria, pero pobre contra estafilococos. Cefotaxima cefalosporina de vida media corta, y debe fraccionarse su dosis cada 6 a 8 horas. Ceftriaxona tiene vida media larga (7 horas), por lo que puede darse una vez al día, y con buena biodisponibilidad cuando se administra por vía intramuscular. Cefoperazona tiene excreción biliar preferentemente, en cambio es resto de la cefalosporinas se excretan por vía renal. Este tipo de cefalosporina se usa en el tratamiento de infecciones graves, especialmente por bacilos gramnegativos. Ceftazidima se usa sólo o en combinación con amikacina para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles. Cefotaxima y ceftriaxona son cefalosporinas útiles para el tratamiento de neumonías extra o

intrahospitalarias y meningitis bacteriana. **Nuevas Cefalosporinas** (Cefodizima, Cefixima)

2.2.3.2.4 Cefalosporinas de cuarta Generación

Cefepime: La primera cefalosporina de uso parenteral de cuarta generación. El Cefepime tiene actividad contra gram positivos equivalente a cefotaxima, y contra gramnegativos comparable a ceftazidima. Excelente penetración en bacterias gram negativas y baja afinidad a beta-lactamasa lo que le confiere mayor resistencia a esta. La administración de Cefepime se realiza cada 12 horas. Esta cefalosporina es efectiva para tratamientos de neumonía, infecciones intraabdominales, urinarias, ginecológicas, piel y partes blandas e infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos.¹⁶

2.2.3.3 Monobactamas

Aztreonam: Antibiótico de la familia de los monobactams, y actúa sobre la proteína ligadora de penicilina 3 (PBP 3) de las gramnegativas aeróbicas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. El Aztreonam no es activo contra *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Este antibiótico se ha usado para el tratamiento de infecciones urinarias altas y bajas, de forma intra y extrahospitalaria. ¹⁶

2.2.3.4 Carbapenems

Los carbapenems son antibióticos betalactámicos de elección para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterobacterias* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Acinetobacter baumannii*. Pero

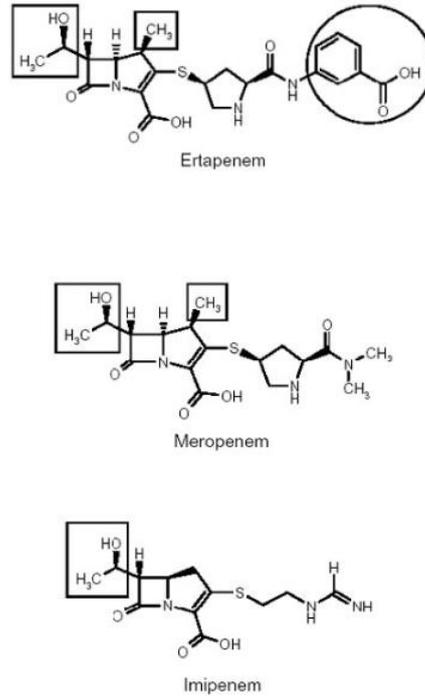
en los últimos años se pone en juego su rol dado la emergencia de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenemes, hecho extremadamente preocupante principalmente por la escasez de otras opciones terapéuticas. Los mecanismos de resistencia a carbapenemes son varios: modificaciones en la permeabilidad de la membrana externa, expresión de bombas de eflujo, producción de betalactamasas con actividad de carbapenemasas, alteraciones de las PBPs, combinación de estos.

30

2.2.3.4.1 Estructura química

Los carbapenémicos, son antibióticos betalactámicos que difieren de las penicilinas por la sustitución de un átomo de carbono por un átomo de sulfuro, así como por la adición de un doble enlace al núcleo pentacíclico de la penicilina. Estos antibióticos derivan de la tienamicina: el imipenem es un derivado N-formimidoil, el meropenem es dimetilcarbamoil-pirolidinil y el ertapenem un b-metil carbapenem. La estructura química del meropenem y el ertapenem son más estables a la acción de las dehidropeptidasas renales (Figura 1). 33

FIGURA N° 1 Estructura química del ertapenem, imipenem y meropenem.



Fuente: Documento Scribd "Carbapenémicos".

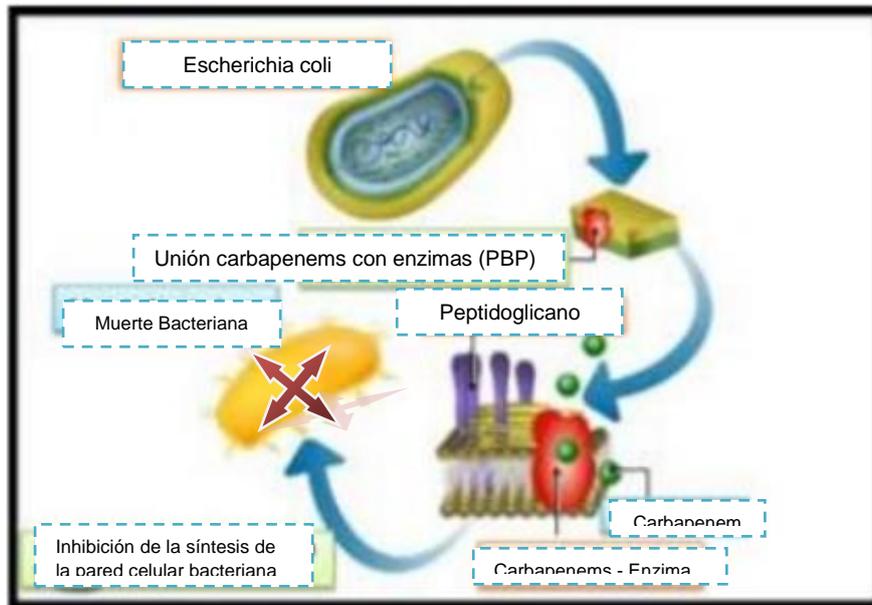
2.2.3.4.2 Mecanismo de Acción

Interfieren en la última fase de la síntesis del peptidoglicano de la pared celular al unirse a una transpeptidasa llamada PBP responsable de la producción de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos que confieren mayor rigidez a la pared celular, tienen un efecto bactericida tanto de Gram positivas como negativas y con mayor efecto en estas últimas.

Estos antibióticos tienen una estructura molecular pequeña que les permite ingresar fácilmente al espacio periplásmico de los bacilos gram negativos, pasando a través de las porinas cual si fuesen nutrientes esenciales. Esta capacidad de ingreso, añadida a la alta fijación a las PBP y la estabilidad frente a las betalactamasas, les confiere su amplio espectro antimicrobiano.

Los carbapenémicos se fijan a la mayor parte de las proteínas que ligan penicilinas (PBP). Imipenem tiene mayor afinidad por PBP 1 Y 2, Meropenem a la PBP 2 Y 3 DE *Pseudomona aeruginosa* y Ertapenem a la PBP2 de *E. Coli*. 31

FIGURA N° 2: Mecanismo de Acción de los Carbapenems



Fuente: Revista Tendencias "Enterobacterias productoras de KPC"

Algunas bacterias en especial *Pseudomona aeruginosa* producen carbapenemasas que inactivan al imipenem, ertapenem y de menor manera a meropenem. Las bacterias resistentes a los carbapenémicos son: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* resistentes a Oxacilina. *Corynebacterium spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Aeromonas*. *Pseudomona aeruginosa* es resistente a ertapenem. El uso de carbapenems puede inducir la producción de betalactamasas. 33

2.2.3.4.3 Imipenem

Antibiótico betalactámico bactericida muy poderoso; es de uso parenteral, y de amplio espectro. El Imipenem inhibe síntesis de la pared bacteriana mediante la proteína ligadora de penicilina (PBP). Su presentación es en combinación con cilastatina sódica, inhibidor de la dihidropeptidasa renal que destruye el Imipenem, generando un metabolito inactivo nefrotóxico. Tiene mayor riesgo de convulsión dependiendo de las dosis utilizadas.

2.2.3.4.4 Meropenem

Es un antibiótico de la familia de los Carbapenems, con mayor actividad que Imipenem sobre bacilos gramnegativos, pero menor actividad contra cocos gram positivos; tiene menor riesgo de convulsión y no requiere adición de Cilastatina. 16

2.2.3.4.5 Ertapenem

Su acción es bactericida y tiene efecto post antibiótico contra cocáceas Gram positivas. Ertapenem es relativamente estable frente a b-lactamasas AMPc y b-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y tiene una buena actividad frente a enterobacterias que producen b-lactamasas potentes (no carbapenemasas) con CIM entre 0,03 a 0,12 µg/ml y siempre menor a 4 µg/ml.

Estos hechos, sumado a la dosificación de una vez al día lo presentan como la mejor alternativa terapéutica frente a infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE.

Con un inóculo estándar 1X, la mayoría de las cepas fueron susceptibles a ceftriaxona, cefepime y ertapenem. Cuando se elevó el inóculo a 10X

aumentando la cantidad de b-lactamasas, muchas de las cepas productoras de BLEE se hicieron muy resistentes con CIM mayor de 128 µg/ml a los antimicrobianos no carbapenémicos. Las CIM para ertapenem fueron más elevadas pero no alcanzaron concentraciones consideradas como resistencia. 19

Así, la resistencia a bacilos Gram negativos se relaciona a la combinación de menor acumulación del fármaco en el sitio de acción más hidrólisis en el espacio periplásmico por b-lactamasas. Aunque existe el potencial riesgo de resistencia cruzada con imipenem y meropenem, estudios in vitro y resultados de estudios de vigilancia indican que la resistencia cruzada no es completa. En particular, la resistencia de ertapenem para bacilos Gram negativos es inhabitual y la perspectiva histórica aportada por los otros carbapenems sugiere que es poco probable el aumento de la resistencia.

Como enfoques de prevención de aparición de resistencia, ertapenem puede usarse por corto tiempo dentro del hospital, seguido de cambio a antimicrobianos orales apropiados o continuar con tratamiento domiciliario dadas las ventajas de dosificación una vez al día y la opción de uso intramuscular.

Ertapenem ofrece cobertura de infecciones complicadas o severas producida por flora mixta de aerobios y anaerobios adquiridas en la comunidad en casos de infecciones intraabdominales, infección de piel y tejidos blandos, infección pélvica aguda, disminuyendo la necesidad de dosis múltiples y de asociaciones de antimicrobianos. Eficacia demostrada en neumonía comunitaria e infección urinaria complicada. Excelente acción contra enterobacterias productoras de BLEE e hiperproductoras de AmpC, constituyendo una importante

alternativa a los carbapenems tradicionales en esta indicación. Sin actividad frente a *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp. Pobre actividad frente a *Enterococcus* spp. Por esto, ertapenem no debe usarse empíricamente en infecciones intrahospitalarias, neumonía asociada a ventilación mecánica o infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos, debiendo esperar resultados microbiológicos para su uso en estos casos. 19

2.2.3.5 Beta-lactámicos + inhibidores de beta-lactamasa

Los antibióticos inhibidores de beta-lactamasa más conocidos son el ácido clavulánico y el sulbactam, a los que se ha incorporado Tazobactam. Son: (Amoxicilina/Clavulánico, Ampicilina/sulbactam, Cefoperazona/sulbactam, Piperacilina/tazobactam). 16

2.2.3.6 Glicopeptidos

Los glicopéptidos inhiben la síntesis y el ensamblado de la segunda etapa del peptidoglicano de la pared celular mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-D-alanina del pentapéptido precursor . Además daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y altera la síntesis de ARN. Sus múltiples mecanismos de acción contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia. Se une rápida y firmemente a las bacterias y ejerce su efecto bactericida sin un período de inducción, pero solo sobre microorganismos en multiplicación activa.15

2.2.3.7 Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, policationes solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8. 15

2.2.3.8 Macrólidos

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosaminas (lincomicina y clindamicina), los cetólidos y las estreptograminas son antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero tienen estructura diferente. 15

2.2.3.9 Quinolonas

Las quinolonas se clasifican en generaciones. Si se leen diferentes libros o artículos se encuentran clasificaciones diferentes. Nosotros adoptaremos la más simple. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) tienen actividad sobre enterobacterias y son inactivas sobre gram positivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y solo se usan para casos de infecciones urinarias bajas por su buena concentración urinaria. Las de segunda generación (norfloxacina y ciprofloxacina) son llamadas fluoradas, ya que incorporan un átomo de flúor y presentan mucho mayor actividad sobre gramnegativos. La

ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Tienen una moderada actividad sobre gram positivos, son activas sobre gérmenes atípicos y no presentan actividad sobre anaerobios. En el caso de norfloxacina, las concentraciones en suero y tejidos son bajas, por lo que no se usa en infecciones sistémicas, siendo una buena opción en el caso de infecciones urinarias no complicadas. Las de tercera generación (levofloxacina, gatifloxacina) retienen la actividad sobre gramnegativos y mejoran la actividad sobre gram positivos. Es importante su actividad sobre *Streptococcus* y especialmente sobre *S. pneumoniae*. Además tienen una muy buena actividad sobre gérmenes atípicos. Las de cuarta generación (moxifloxacina, trovafloxacina) retienen actividad sobre gramnegativos y aumentan la actividad sobre grampositivos, especialmente *S. aureus* y *Enterococcus*. Además agregan actividad sobre microorganismos anaerobios. 15

2.2.4 Resistencia Bacteriana

La resistencia bacteriana es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas.

El término resistencia múltiple o multiresistencia se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos o tipos de antimicrobianos distintos.

Las bacterias de “resistencia cruzada” son aquellas que han desarrollado métodos de supervivencia eficaces frente a distintos tipos de moléculas antimicrobianas con uno o varios mecanismos de acción similares. Las bacterias

pueden transmitir parte de su material genético a otras bacterias. Se habla de “corresistencia” cuando la información genética que codifica varios mecanismos de resistencia no relacionados, se transmite en una sola ocasión o un solo proceso y se expresa en los nuevos huéspedes bacterianos. 17

2.2.4.1 Resistencia Natural o Intrínseca

Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a las bencilpenicilinas y al trimetoprim sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina. La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una Betalactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Existen otras denominaciones de resistencia como son:

- Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas* spp. resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.
- Seudoresistencia:

ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo. Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/MIC mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo. 5

2.2.4.2 Resistencia Adquirida

La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética.

La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos), pero la resistencia transmisible es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra. 18

Elementos móviles de resistencia adquirida El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, mientras las macroevolutivas afectan segmentos de ADN. Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria

genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad. Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia. Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple). 5

2.2.4.3 Mecanismos de resistencia:

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías:

Primero, la Inactivación enzimática, el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos. 15

Segundo, las modificaciones en el sitio blanco, existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo. Destacaremos algunas como ser: modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las uniones proteicas a penicilina (PBP) de *Streptococcus pneumoniae* que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la

adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2' en *Staphylococcus* spp. Meticilinoresistentes.

Tercero, las alteraciones de la permeabilidad como Alteraciones de las membranas bacterianas:

Se ve fundamentalmente en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. Se considera que en este caso los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo hidrólisis enzimática (aún en niveles discretos), sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos, mientras que las Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

El Aumento de la salida de antibióticos, la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión

de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa. Dentro de los múltiples sistemas de eflujo, los más conocidos son Mex AB-Opr M, Mex CD-Opr J y Mex EF-OprN. Siendo Mex A, Mex C y Mex E proteínas homólogas de aproximadamente 110 kD asociadas a la membrana citoplasmática; Mex B, Mex D y Mex F proteínas de aproximadamente 40 kD, responsables de la fusión de ambas membranas y por último Opr M, J y N porinas de membrana externa de aproximadamente 50 kD. Estos sistemas así constituídos exportan moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa. 15

2.2.5 Antibiograma

El antibiograma disco-placa basado en el trabajo de Bauer, Kirby y colaboradores es uno de los métodos que el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recomienda para la determinación de la sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos. El antibiograma disco-placa consiste en depositar, en la superficie de agar de una placa de petri previamente inoculada con el microorganismo, discos de papel secante impregnados con los diferentes antibióticos. Tan pronto el disco impregnado de antibiótico se pone en contacto con la superficie húmeda del agar, el filtro absorbe agua y el antibiótico difunde al agar. El antibiótico difunde radialmente a través del espesor del agar a partir del disco formándose un gradiente de concentración. Transcurridas 18-24 horas de incubación los discos aparecen rodeados por una zona de inhibición.

La concentración de antibiótico en la inter fase entre bacterias en crecimiento y bacterias inhibidas se conoce como concentración crítica y se aproxima a la concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenida por métodos de

dilución. Sin embargo, los métodos disco-placa no permiten una lectura directa del valor de la CMI. Para cuantificarla, basta con haber contrastado previamente el sistema disco-placa con un gran número de cepas de CMI conocidas que han estado previamente determinadas por otros métodos de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos (ej.: método de dilución). Esta determinación se realiza con cientos de bacterias para minimizar errores.

Se mide el diámetro de la zona de inhibición obtenida por cada una de tales cepas y se grafica dicha medida frente a la CMI, obteniéndose la línea de regresión o "recta de concordancia" que proporciona la correspondencia entre las CMI y los diámetros de inhibición. Para determinar la CMI de una cepa se procede a medir el diámetro de la zona de inhibición y luego extrapolarlo en el gráfico para obtener la CMI. Existen, por tanto, unos diámetros de inhibición, expresados en mm, estandarizados para cada antimicrobiano. La lectura de los halos de inhibición debe interpretarse como sensible (S), intermedia (I) o resistente (R) según las categorías establecidas por el NCCLS. 23

Para la Identificación de BLEE se utilizan los siguientes métodos:

2.2.5.1 Método de tamizaje para detección de β -lactamasas de espectro extendido según CLSI.

Fue realizado por el método de disco difusión en agar Mueller Hinton (Britania) mediante la técnica de Baüer y Kirby, se usó discos de susceptibilidad antimicrobiana (Oxoid) de ATM (30 μ g), CTX (30 μ g), CAZ (30 μ g) y CRO (30 μ g); se utilizó como criterios de sospecha los diámetros: ATM \leq 27 mm; CTX \leq 27 mm; CAZ \leq 22 mm; y CRO \leq 25 mm. Se consideró sospechoso de BLEE, cuando la

cepa presentó halos de inhibición iguales o inferiores a los diámetros referidos, para al menos uno de los antibióticos. Las cepas sospechosas fueron sometidas a las pruebas confirmatorias.

2.2.5.2 Test confirmatorio BLEE - CLSI (método americano).

Las placas de agar Mueller Hinton son inoculadas con las cepas sospechosas, para ello se siguió las recomendaciones del CLSI, colocándose discos de susceptibilidad antimicrobiana (Britania) de CAZ (30 µg), ceftazidima/ácido clavulánico (CAZ/CAZ-CLA) (30/10 µg), CTX (30 µg), cefotaxima/ácido clavulánico (CTX/CXT-CLA) (30/10 µg).

Una diferencia mayor o igual a 5 mm en los halos de inhibición entre los discos de CAZ-CLA y CAZ solos o CXT-CLA y CTX, fue interpretada como resultado positivo.

2.2.5.3 Test confirmatorio BLEE - Método de Jarlier (Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología).

Las placas de agar Mueller Hinton fueron inoculadas con las cepas sospechosas, con una turbidez equivalente al tubo N.º 0,5 de la escala de Mc Farland. Se colocó un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) (20/10 µg) en el centro de una placa de Petri con agar Mueller Hinton y alrededor, a 25 mm de distancia, discos de CAZ (30 µg/dL), CTX (30 µg) y FEP (30 µg). De manera opcional se analizó los discos de ATM (30 µg) o CRO (30 µg). La presencia de BLEE se manifestó por el efecto sinérgico del inhibidor y los discos –efecto de huevo, cola de pez o balón de futbol americano.

2.2.5.4 Método de Hodge para la determinación de BLEE.

Se realizó una suspensión de la cepa de E. coli ATCC 25922, con turbidez equivalente al tubo N.º 0,5 de la escala de Mac Farland, esta suspensión se inoculó en una placa de agar Mueller Hinton. Se utilizó una placa por cada disco (CTX, CRO, ATM, FEP, CAZ) que fueron los sustratos a identificar. Se realizó una estría de 2 cm de la cepa a investigar, desde el centro hacia afuera del disco. La presencia de la enzima se identificó al observar una deformación del halo de inhibición de la cepa de E. coli ATCC 25922 al disco con el sustrato en forma de hendidura.

2.2.5.5 Método tridimensional para la determinación de BLEE.

Se realizó una suspensión de la cepa de E. coli ATCC 25922 con turbidez equivalente al tubo N.º 0,5 de la escala de Mac Farland, esta suspensión se inoculó en una placa de agar Mueller Hinton, se colocó al centro de la placa Petri los discos conteniendo los sustratos por identificar (CTX, CRO, ATM, FEP, CAZ), se realizó un surco perpendicular al disco, en el extremo final se realizó un orificio de 2 mm en la cual se inoculó 20 µL de la cepa problema de una suspensión equivalente al tubo 4 de la escala Mac Farland. La presencia de la enzima se identificó al observar una hendidura en el halo de inhibición, producto del crecimiento de la cepa indicadora de E. coli ATCC 25922 hacia el disco empleado como Sustrato. 24

2.2.6 Identificación de Carbapenemasas

2.2.6.1 Método de Inactivación de Carbapenemasas (MIC)

La resistencia a los carbapenems por carbapenemasas mediados por plásmidos ha surgido en todo el mundo y se ha convertido en una preocupación importante. Aunque la detección molecular por PCR es considerado el estándar de oro para la identificación de los genes de carbapenemasa, algunas limitaciones están claramente reconocidas. Un nuevo método fenotípico, el método de inactivación de carbapenem (CIM), ha mostrado ser muy sensible, específico, de bajo costo y de fácil interpretación. Esta prueba analiza la actividad de las enzimas tipo carbapenemasas en células intactas del microorganismo a probar, Detecta actividad de carbapenemasa con una muy alta sensibilidad y especificidad y costos más bajos comparados con los de la PCR. Este método es ahora recomendado por las guías de la CLSI para la detección de la actividad de carbapenemasa. 22

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo de la investigación

El tipo de estudio del trabajo de investigación es correlacional, porque tiene como finalidad conocer la relación o grado de asociación que existe entre dos o más conceptos, categorías o variables en una muestra o contexto en particular.

3.2. Diseño de la investigación

El diseño de este trabajo de investigación es no experimental, porque no se manipula deliberadamente las variables, es decir, se trata de estudios en los que no hacemos variar de forma intencional las variables independientes para ver su efecto sobre otras variables.

3.3. Población y muestra de la investigación

3.3.1. Población

La población seleccionada para realizar este trabajo de investigación, fueron pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015. En estos pacientes se contó con 299 muestras de pacientes hospitalizados que presentaron infección bacteriana por *Escherichia coli* entre varones y mujeres de diferentes edades. Para realizar este estudio se obtuvieron de los datos que maneja el servicio de microbiología del mismo hospital.

3.3.2. Muestra

La muestra para este trabajo de investigación fue constituida por 126 muestras de pacientes hospitalizados con infección bacteriana por cepas de

Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015.

3.3.3. Muestreo

La selección de la muestra del estudio fue establecido como probabilístico por conveniencia, tomando como un parámetro necesario ser pacientes hospitalizados con infección bacteriana por cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), de forma directa e intencional y trabajando con muestras de individuos a los que se tuvo fácil acceso.

3.4. Variables, dimensiones e indicadores

Variables	Dimensiones	Indicadores
<p>Variable uno:</p> <p>1. Producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). (Enzima bacteriana que genera resistencia a antibióticos como penicilinas y cefalosporinas)</p>	<p>Cepa de Escherichia coli</p>	<p>La prevalencia</p>
<p>Variable dos:</p> <p>Resistencia a antibióticos carbapenémicos. (Antibióticos betalactámicos de amplio espectro de acción)</p>	<p>Producción</p>	<p>Según el tipo de antibiótico:</p> <p>a) Imipenem b) Ertapenem c) Meropenem</p>

3.5. Técnicas e instrumentos de la recolección de datos

3.5.1. Técnicas

Se realizara mediante la recopilación de datos y verificación de resistencia de carbapenems de muestras recibidas en el área de Microbiología del Hospital Adolfo Guevara Velasco 2015.

3.5.2. Instrumentos

Serán los datos documentados y la técnica de inactivación de carbapenemasas.

Descripción del Instrumento:

Se trabajara con datos documentados de muestras de pacientes hospitalizados donde se hayan aislado la bacteria Escherichia coli con producción de (BLEE) asociados a resistencia a antibióticos carbapenémicos encontrados en el área de Microbiología del Hospital Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015.

3.6. Procedimientos

Para evidenciar la presencia de cepas de Escherichia coli portadoras de la enzima betalactamasa de espectro extendido (BLEE) asociados a la resistencia a antibióticos carbapenémicos, se procedió de la siguiente manera:

1. Se seleccionó todo tipo de fluido biológico procedente de muestras de pacientes hospitalizados, que llegaron al servicio de Microbiología del Hospital Adolfo Guevara Velasco.

2. Se realizaron extendidos para su respectiva coloración Gram y se procedió a sembrar en medios de cultivo MacConkey agar, Cled agar, Sangre agar, Manitol salado agar, Sabouraud Glucosado Agar y Chocolate Agar según el tipo de fluido biológico a estudiar.
3. Antes de sembrar se revisó el medio a inocular para asegurar que no esté contaminado ni deshidratado, se homogenizaron las muestras antes de ser sembradas y se sembraron a temperatura ambiente. Se procedió a la incubación a 37°C por 24 horas.
4. Posteriormente se procedió a seleccionar las colonias asociadas a gérmenes gram negativos identificados mediante el crecimiento bacteriano en el medio selectivo MacConkey agar y respaldados por la coloración gram.
5. Una vez agrupados se procedió a la identificación y respectivo antibiograma mediante el uso del equipo automatizado MICROSCAN debidamente controlado. Se recogió con un asa de siembra una colonia aislada de la cepa a estudiar y se diluyó con “agua para inóculo” (PLURONIC) para llevar a una turbidez de 0.5 McFarland o 0.8 utilizando el turbidímetro MicroScan y finalmente se pipeteó 100ul de la suspensión en 25 ml de agua para inóculo (PLURONIC) y se homogenizó.
6. La rehidratación e inoculación se lleva a cabo con inoculadores especiales para cada pocillo. La concentración final en el pocillo debe ser $3 - 7 \times 10^5$ UFC/mL.

7. La incubación de los paneles se dan durante en un lapso de 16 – 20 horas a 35°C.
8. La lectura de los paneles se leen después de 16 a 20 horas de incubación y se leen solo si el pocillo de control de crecimiento esta turbio haciendo la lectura de los sustratos de identificación y resultados de CMI para cada antimicrobiano.
9. La identificación de sospecha de (BLEE) en el equipo automatizado, se evidencian mediante aislados clínicos con CMI's elevadas (<2ug/mL) para cefatzidima, aztreonam, cefotaxima y ceftriaxona, como se indica en el documento M100-S19 del CLSI. 28
10. La identificación de la resistencia a antibióticos carbapenémicos según los puntos de corte de interpretación indicados en el documento M100-S19 del CLSI, son: IMIPENEM: ≥ 16 (resistente) y 8 (intermedio), ERTAPENEM ≥ 8 (resistente) y 4 (intermedio), MEROPENEM ≥ 16 (resistente) y 8 (intermedio). 28
11. Para la confirmación de verdaderas enzimas carbapenemasas producidas por las Escherichia coli con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se optó por realizar EL MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CARBAPENEMASA (CIM): un nuevo método muy eficaz para la detección de carbapenemasas, este consta de dos pasos: Primero la incubación de un disco de meropenem con el aislamiento a ensayar; y segundo la incubación de este disco de meropenem con la cepa E. coli ATCC 25922 (en este caso se utilizo una cepa sensible a antibióticos carbapenémicos,

perteneciente a un neonato) como control, puesto que solo ayudara a la detección más eficaz de halos de inhibición verdaderos al aplicar la técnica.

12. Después de este segundo paso de incubación, la presencia de actividad carbapenemasa puede ser fácilmente detectado: la ausencia de una zona de inhibición indica hidrólisis enzimática de meropenem durante el primer paso de incubación, mientras que una clara zona de inhibición aparece cuando el aislamiento ensayado no expresa actividad de carbapenemasa. La principal desventaja del método CIM es que requiere una incubación durante toda noche de las placas para obtener resultados. Por otro lado, el método CIM tenía múltiples ventajas: 1 Es una prueba fácil de realizar; 2 solamente 200ul de agua y un disco de 10 µg de meropenem por aislamiento son necesarios para llevar a cabo la prueba; 3 cuatro aislamientos, además de los controles positivos y negativos puede ser probados en la misma placa de agar Mueller-Hinton (15x 100 mm) inoculado con la cepa de E. coli ATCC 25922; y 4 La interpretación de los resultados es fácil actividad de carbapenemasa negativo cuando el (halo de inhibición de meropenem \geq 20 mm); actividad de carbapenemasa positiva cuando el (halo de inhibición de meropenem = 6 mm), es raro detectar una cepa productor de carbapenemasa exhibiendo zonas de (inhibición de meropenem > de 6 mm) pudiendo considerarse como indeterminado.

13. Aunque el método bioquímico Carba Np test II (CNP), muestra una excelente especificidad y un tiempo de respuesta corto para la detección carbapenemasa (de 10 min a 2 horas), no puede detectar alrededor del

10% de las cepas productoras de carbapenemasas (principalmente OXA-48). En cambio el método CIM, muestra una excelente especificidad y sensibilidad y bajos costos (sin reactivos especializado, equipos o habilidades necesarias), pero requiere un mínimo de 8 horas de incubación antes de que los resultados pueden ser leídos (con incubación durante toda noche se obtiene mejores resultados). De todas maneras, pruebas moleculares son necesarias para la identificación de los genes de carbapenemasas en los aislamientos clínicos. 22

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Resultados

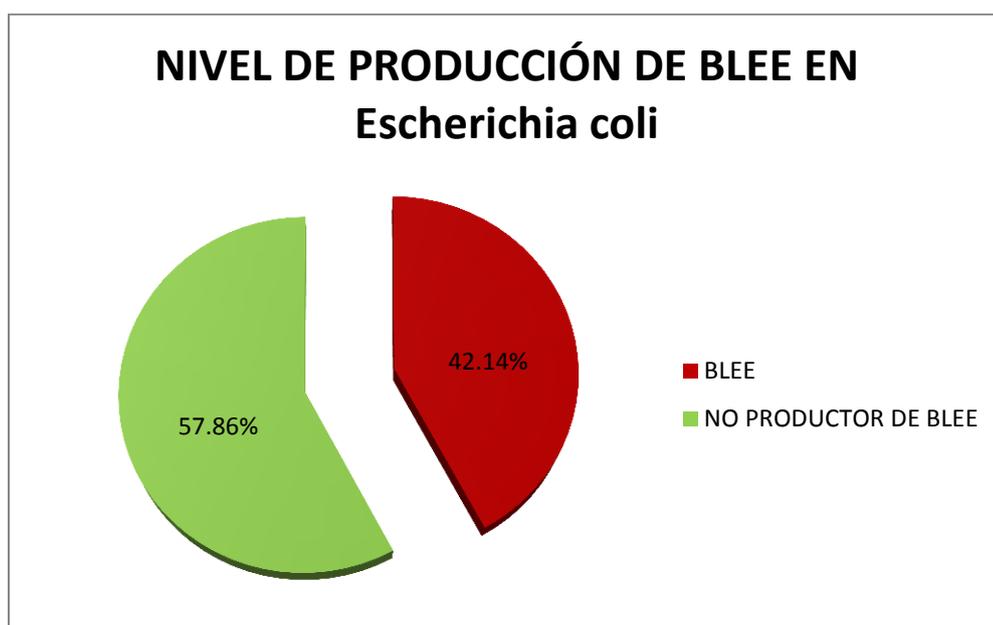
4.1.1. Nivel de producción de BLEE en cepas de E. coli

Tabla N°1 Nivel de producción de BLEE cepas de Escherichia coli

	Frecuencia	Porcentaje válido
Productor de BLEE	126	42.14%
No productor de BLEE	173	57.86%
TOTAL	299	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N°1 Nivel de producción de BLEE cepas de Escherichia coli



Interpretación:

De los resultados obtenidos correspondientes al nivel de producción de BLEE en cepas de Escherichia coli, se puede observar que del total de cepas de Escherichia coli halladas en el periodo de mayo a agosto del 2015 en muestras de pacientes hospitalizados del hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco fue de 299 cepas de E. coli correspondiente al 100%, donde el 42.14% corresponde a cepas de E. coli productoras de BLEE, mientras que el 57.86% corresponde a cepas de E. coli no productoras de BLEE.

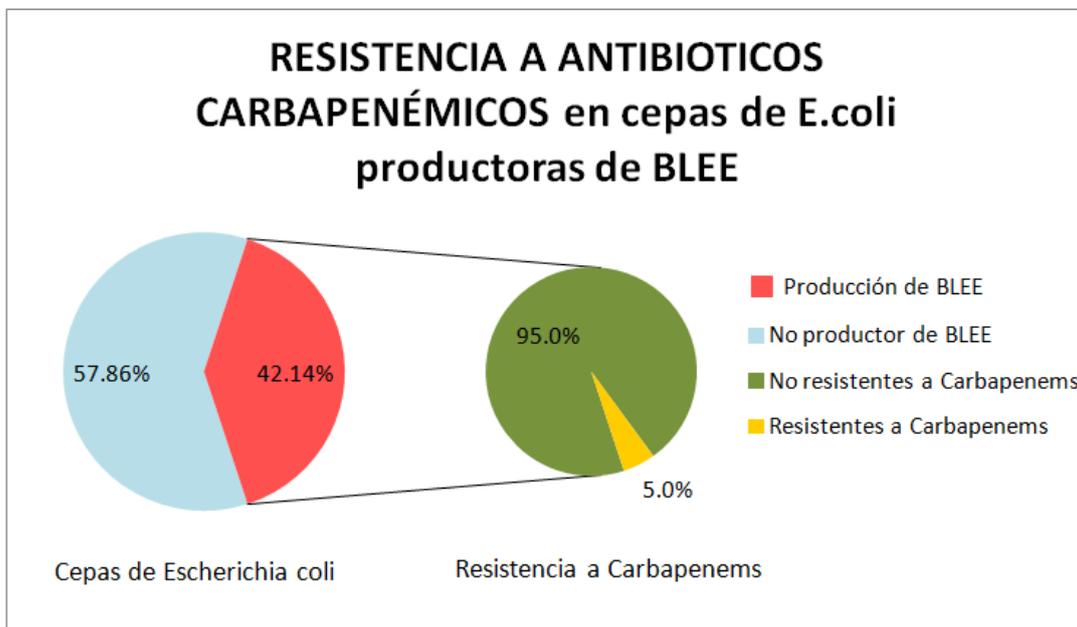
4.1.2. Resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas productoras de BLEE

Tabla N°2 Resistencia a antibióticos carbapenémicos

	Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos		
No Resistentes	120	95.0 %
Resistentes	6	5.0%
Total	126	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N° 2 Resistencia a Antibióticos carbapenémicos



Interpretación

De los resultados obtenidos correspondientes a la resistencia de antibióticos carbapenémicos en cepas de Escherichia coli con producción de BLEE, se puede observar que del total de cepas de Escherichia coli con producción de BLEE, el 95.0% no fueron resistentes a antibióticos carbapenémicos, mientras que el 5.0% si fueron resistentes a antibióticos carbapenémicos.

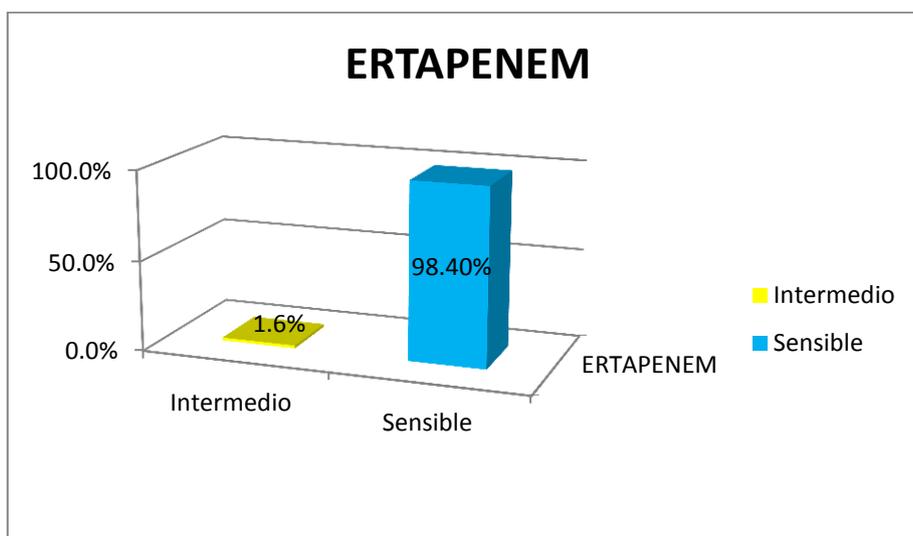
4.1.3 Nivel de resistencia por cada antibiótico carbapenémico

Tabla N°3 Ertapenem

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Sensible	124	98.4%
	Intermedio	2	1.6%
	Resistente	0	0%
	Total	126	100,0%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N°3 Ertapenem



Interpretación:

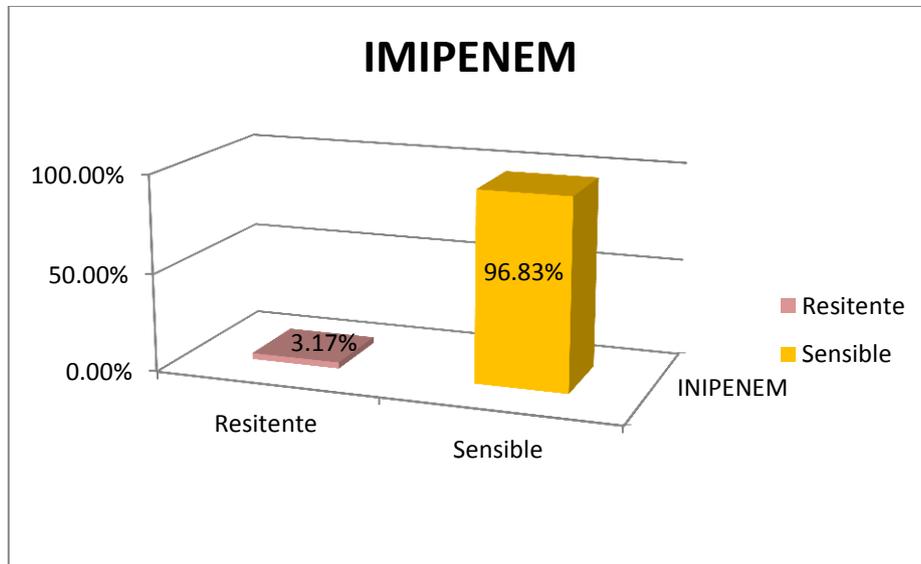
De los resultados obtenidos correspondientes al nivel de resistencia de Ertapenem en cepas de Escherichia coli con producción de BLEE de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015, se puede observar que, del total de 126(100%) cepas de Escherichia coli con producción de BLEE, el 98.40%(124) fueron sensibles a ertapenem, mientras que el 1.6% (2) fueron intermedios a Ertapenem.

Tabla N°4 Imipenem

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Sensible	122	96.8%
	Intermedio	0	0%
	Resistente	4	3.2%
	Total	126	100,0%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N°4 Imipenem



Interpretación:

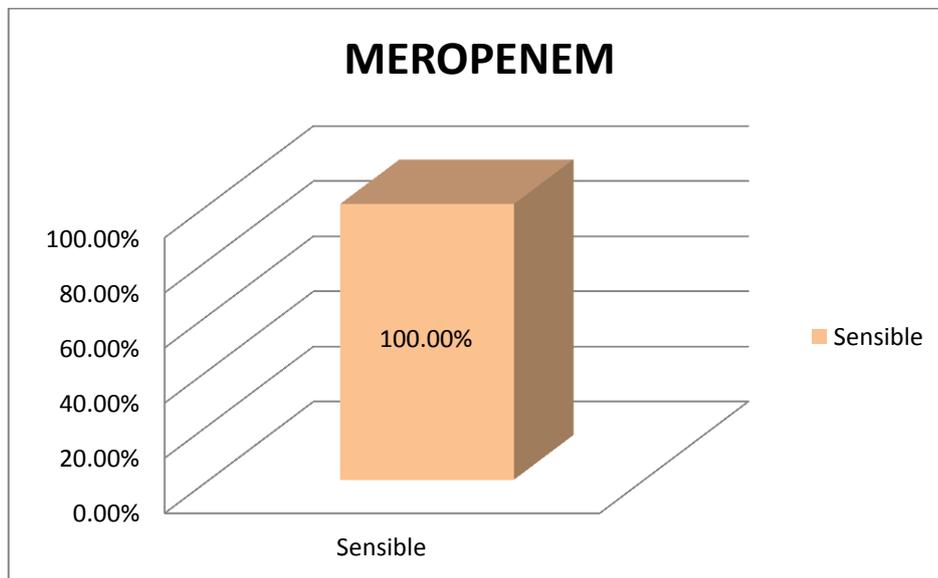
De los resultados obtenidos correspondientes al nivel de resistencia de Imipenem en cepas de Escherichia coli con producción de BLEE de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015, se puede observar que, del total de 126 (100%) cepas de Escherichia coli con producción de BLEE, el 96.83%(122) fueron sensibles a Imipenem, mientras que el 3.17% (4) fueron resistentes a Imipenem.

Tabla N°5 Meropenem

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Sensible	126	100.0%
	Total	126	100.0%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Gráfico N°5 Meropenem



Interpretación:

De los resultados obtenidos correspondientes al nivel de resistencia de Meropenem en cepas de Escherichia coli con producción de BLEE de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Adolfo Guevara Velasco de mayo a agosto del 2015, se puede observar que, del total de 126 (100%) cepas de Escherichia coli con producción de BLEE, el 100% (126) fueron sensibles a Meropenem.

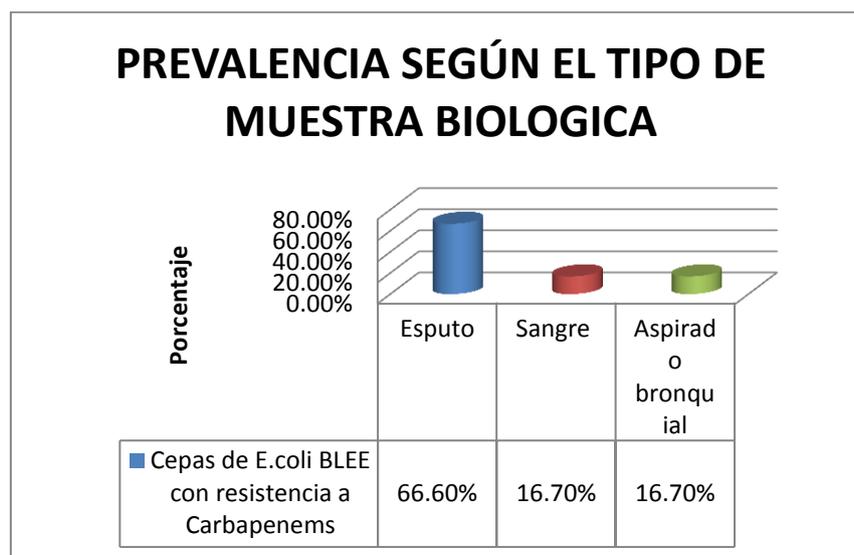
4.1.4 Tipo de Muestra Biológica

Tabla N°6 TIPO DE MUESTRA

	FRECUENCIA	PORCENTAJE VÁLIDO
Espuito	4	66.6%
Sangre	1	16.7%
Aspirado bronquial	1	16.7%
TOTAL	6	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Gráfico N °4 Tipo de Muestra Biológica



Interpretación:

De los resultados obtenidos se puede observar que 66,60 % corresponde a las muestras de esputo, mientras que el 16.70% corresponden a muestras de sangre y el 16.70% corresponde a muestras de aspirado bronquial de resistencia a carbapenems en cepas de E. coli.

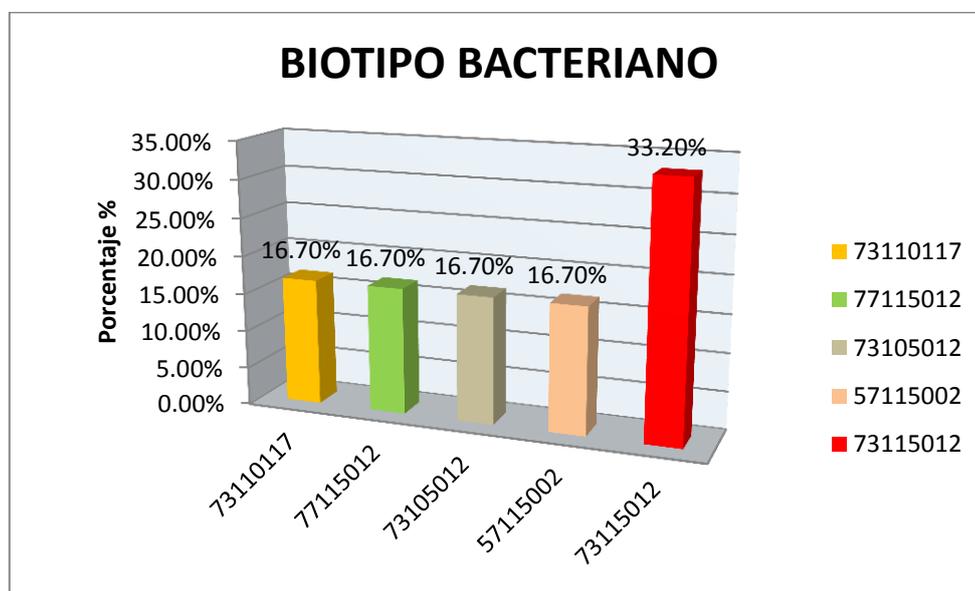
4.1.5 Biotipos de Cepas Resistentes a Carbapenems

Tabla N°7 BIOTIPO BACTERIANO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE VÁLIDO
73105012	1	16.7%
77115012	1	16.7%
57115002	1	16.7%
73110117	1	16.7%
73115012	2	33.2%
TOTAL	6	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N°7 Biotipo Bacteriano



Interpretación

De los resultados obtenidos se puede observar que el 16.70% corresponde al biotipo bacteriano 73110117, mientras que el 16.70% corresponde al biotipo bacteriano 77115012, el 16.70% corresponde al biotipo bacteriano 73105012, mientras que el 16.70% corresponde al biotipo bacteriano 57115002 y el 33.20% corresponde al biotipo bacteriano 73115012.

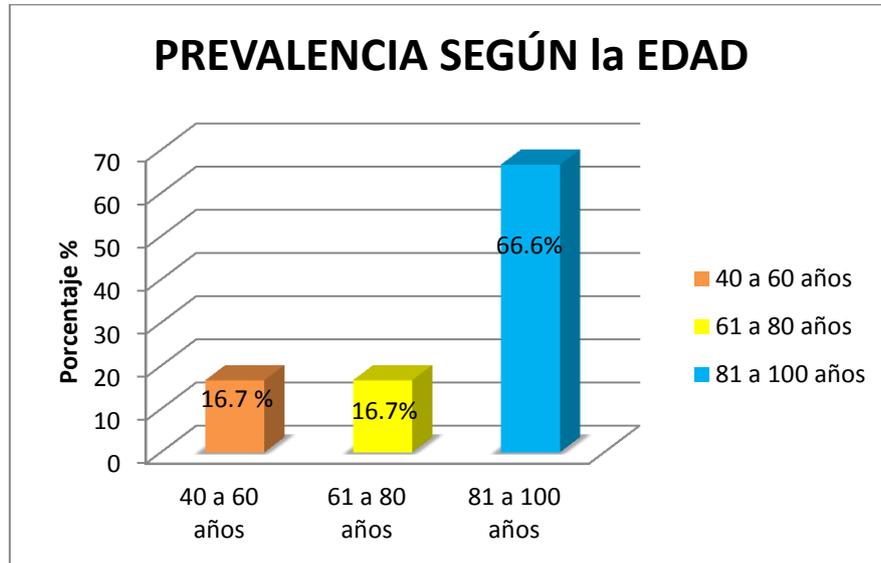
4.1.6 Edad de pacientes con resistencia a antibióticos carbapenémicos

Tabla N°8 EDAD

	FRECUENCIA	PORCENTAJE VÁLIDO
40 a 60 años	1	16.7%
61 a 80 años	1	16.7%
81 a 100 años	4	66.6%
TOTAL	6	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N° 8 EDAD



Interpretación:

De los resultados obtenidos se puede observar que el 16.7% corresponde a pacientes infectados entre los 40 a 60 años, mientras que el 16.7% corresponde a pacientes infectados entre las edades de 61 a 80 años y el 66.6% corresponde a pacientes infectados con edades prevalentes entre 81 a 100 años.

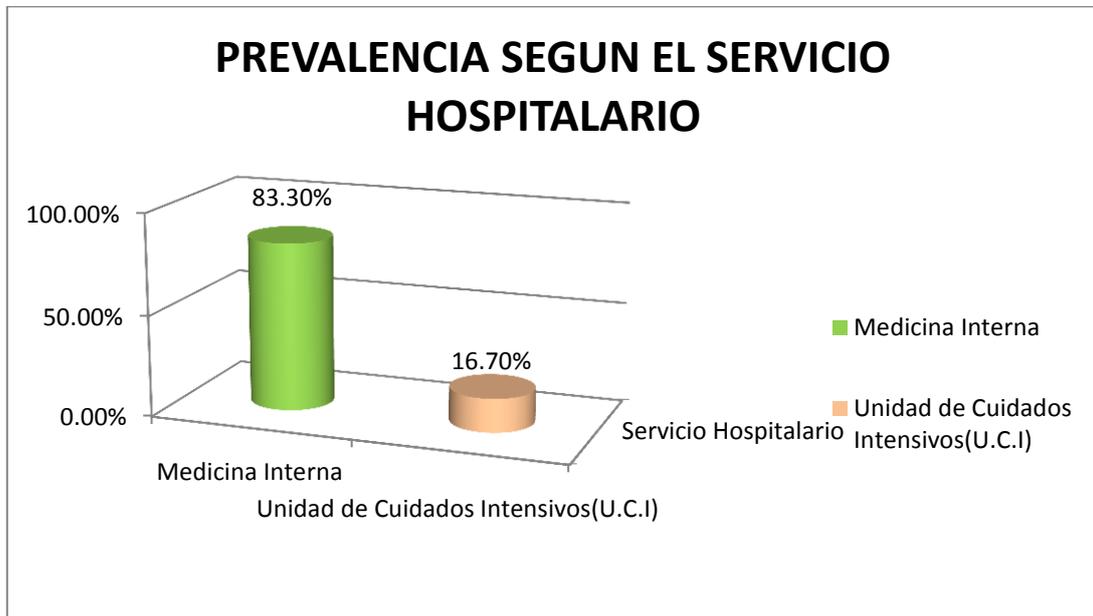
4.1.7 Servicio Hospitalario

Tabla N° 9 SERVICIO HOSPITALARIO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE VÁLIDO
Medicina Interna	5	83.3%
Unidad de Cuidados Intensivos (U.C.I)	1	16.7%
TOTAL	6	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N° 9 Servicio Hospitalario



Interpretación:

De los resultados obtenidos se puede observar que el 16.7% corresponde a la prevalencia de pacientes infectados en el servicio hospitalario de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mientras que el 83.30% corresponde a la prevalencia de pacientes infectados en el servicio de Medicina Interna.

Tabla N°10 CONFIRMACIÓN FENOTÍPICA DE PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS.

CODIGO	HALO DE INHIBICION	RESULTADO
002	=6 mm	Negativo
003	=10 mm	Indeterminado
004	=6 mm	Negativo
005	=6 mm	Negativo
006	=6 mm	Negativo
007	=10 mm	Indeterminado

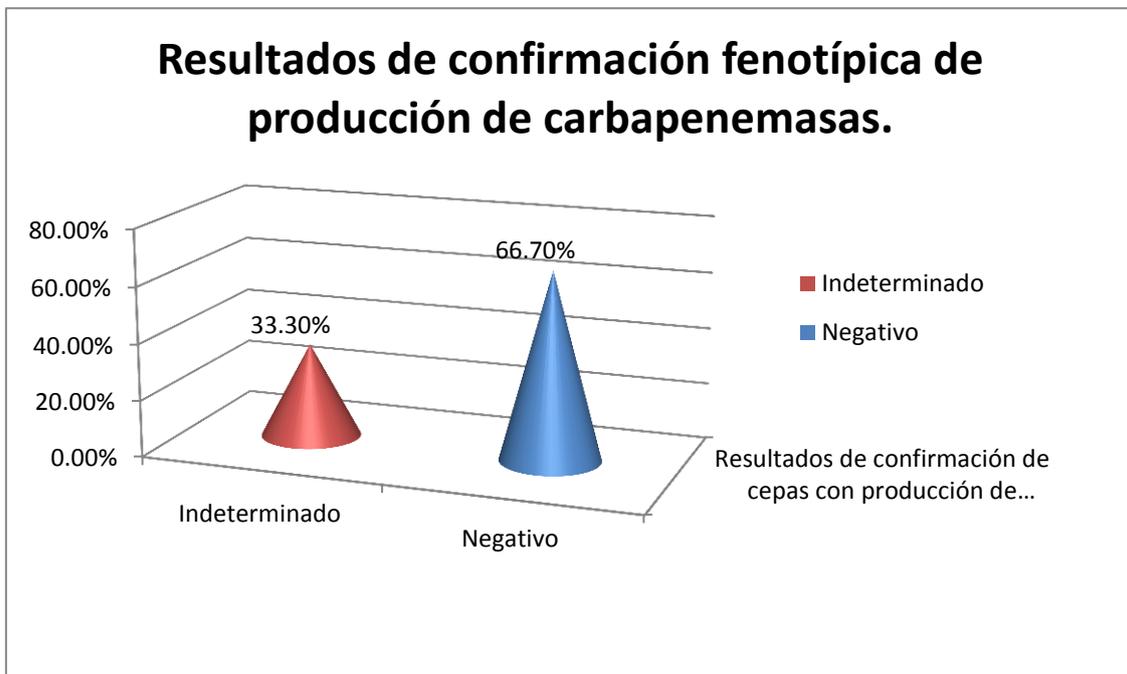
Fuente: Aplicación de ficha de observación

Tabla N°11 PORCENTAJE DE CONFIRMACIÓN FENOTÍPICA DE PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE VÁLIDO
Indeterminados	2	33.3%
Negativos	4	66.7%
TOTAL	6	100%

Fuente: Aplicación de ficha de observación

Grafico N° 10 Resultados de confirmación fenotípica de producción de carbapenemasas.



Interpretación:

De los resultados de confirmación de cepas con producción de carbapenemasas obtenidos se puede observar que el 33.3% corresponde a la resultados “indeterminados”, mientras que el 66.7% corresponde a resultados “negativos”.

4.2. Discusión de los Resultados

1. El 42.14% de la prevalencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, durante el periodo de mayo a agosto del 2015, es alta, comparado con el “estudio realizado en Guatemala- 2012 por Maria R Gordillo”⁹, donde se encontró en un 29.3% de prevalencia de infecciones por BLEE en cepas de *Escherichia coli*.
2. El 5% de prevalencia de resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, de muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, durante el periodo de mayo a agosto del 2015, es considerado bajo pero significativo ya que naturalmente las cepas productoras de BLEE no presentan resistencia alguna a la clase de antibióticos carbapenémicos, puesto que estos mismos son considerados como mejor alternativa terapéutica ante bacterias difíciles como en este caso y “cuya evidencia debe ser nula, pero si se detecta puede deberse a diferentes motivos”²⁰.
3. La prevalencia según el tipo muestras biológicas con infecciones por *Escherichia coli* productoras de BLEE y resistentes a carbapenems fueron en un 66.6% muestras de Espudo, seguida de muestras de sangre con un 16.7% y en un 16.7% correspondiente a aspirado bronquial, asociándose según las historias clínicas con cuadros septicos respectivamente. Lo que da similitud a investigaciones realizadas en “Malatya- Turquía en el 2008 y en Guatemala en el año 2012”^{21,9}, donde tienen mayor prevalencia de este tipo de infecciones, las muestras de sangre, debidas a una

diseminación sanguínea por la bacteria E. coli, ocasionada desde otros focos de infección no tratados adecuadamente.

CONCLUSIONES

1. Se encontró que si existe relación entre la resistencia a antibióticos carbapenémicos y cepas de *Escherichia coli* con producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), es decir que si hubo presencia de cepas de *Escherichia coli* con producción de BLEE y a la vez resistentes a los antibióticos carbapenémicos, halladas en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015, en el departamento de Cusco, Perú.
2. La prevalencia de producción de BLEE en infecciones por *E. coli* halladas en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015, fue alto relacionado con la población con la que se trabajó.
3. La prevalencia de resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de *E. coli* productoras de BLEE en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015, fue bajo pero significativo.
4. La determinación fenotípica de la resistencia a antibióticos carbapenémicos evidenciadas en cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, 2 de ellos fueron considerados con resultado indeterminado a la producción de carbapenemasas y las 4 restantes no fueron debidas a la producción de carbapenemasas, sino que puede estar dado por otros mecanismos ajenos a la producción de enzimas de resistencia (carbapenemasas), como mutaciones mediadas por deficiencia de porinas

en la membrana de la bacteria, sin embargo en aquellas cepas que salieron con resultado “indeterminado” no se pudo realizar la confirmación mediante estudios moleculares, cuya limitación del estudio fue no poder confirmarlas molecularmente.

5. Según el estudio se encontró que la resistencia a carbapenems en cepas BLEE fueron mayormente dadas en muestras de esputo y en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna con edades promedio de 80 años, lo que hace pensar que esta adquisición puede haber sido debida mayormente a un contagio directo por inhalación entre pacientes del servicio de medicina interna debido al compromiso de la inmunidad y en el servicio de UCI debido a los procesos invasivos a los que pudieron estar sometidos, lo que hace suponer que también no hubo un buen informe del laboratorio de microbiología hacia los médicos tratantes quienes pudieron aislar oportunamente antes del contagio.
6. El biotipo encontrado con mayor frecuencia solo nos puede dar a conocer a un grupo bacteriano específico y único, en este caso de *Escherichia coli*, con semejanzas en cuanto a metabolismos y características bioquímicas bacterianas involucradas en dichas resistencias, pero podría ser de mayor utilidad si se comparan con estudios futuros similares, para saber si podría tratarse del mismo tipo de cepa.
7. La resistencia a carbapenems en cepas BLEE ya sea mediada por mecanismos mutágenos o por enzimas resistentes se está propagando cada vez con mayor frecuencia y en diferentes países a medida que pasa

el tiempo por el uso innecesario de carbapenems para tratar infecciones por cepas BLEE cuando la vida de los pacientes no estén comprometidas , ya que según el estudio la mayoría de las sepsis dadas fueron por focos de neumonías y urinarios “mal tratados”, administrándose carbapenems cuando aún existió sensibilidad a otros antibióticos como ciprofloxacino, inhibidores de betalactamasas ,etc. Haciendo de esta manera que estos antibióticos ya no sean de reserva y eficaces cuando realmente la vida de los pacientes en cuestión estén comprometidas.

RECOMENDACIONES

1. La identificación temprana y una buena lectura interpretativa del antibiograma puede ayudar a prevenir una verdadera producción de carbapenemasas, en cepas productoras de BLEE, evitando la no existencia de alternativas terapéuticas así como las tasas mortalidad.
2. Capacitar al personal del laboratorio de microbiología a realizar y asegurar una verdadera producción de carbapenemasas en bacterias productoras de BLEE, mediante procedimientos de confirmación fenotípica rutinarias como el mecanismo de inactivación de carbapenemasas (MIC) ante la sospecha de una cepa carbapenemasa resistentes en infecciones hospitalarias con aislados de BLEE , dándole de esta manera también el respaldo y confiabilidad a los resultados de resistencia emitidos por el equipo automatizado Microscan de manera más rápida; evitando así la espera de los estudios minuciosos de confirmación como pruebas genéticas que por supuesto demandan mayor trámite, costos y tiempo que, evidentemente es lo que más se necesita minimizar para trabajar de manera objetiva y más aun si se trata de infecciones en pacientes hospitalizados cuya diseminación puede ser letal.
3. Realizar estudios multicéntricos con la misma temática en los principales hospitales, para prevenir verdaderas apariciones de carbapenemasas, comparar la prevalencia de las mismas por cada

hospital y a su vez ayudar a los médicos especialistas a tratar con mayor cuidado infecciones por BLEE.

4. Tener en cuenta este estudio como base para estudios futuros más minuciosos, aplicando estudios epidemiológicos y moleculares a cepas sospechosas con resistencia a carbapenems y productores de BLEE para identificar con claridad si se trata de bacterias con enzimas resistentes a carbapenems (carbapenemasas), causantes de aparición de bacterias “súper resistentes” a nivel hospitalario.

5. La evidencia de resultados indeterminados y negativos a la producción de carbapenemasas, podría estar mediada solo por mutaciones por deficiencia de porinas en la membrana de la bacteria, pero que a medida que pase el tiempo estas podrían adquirir una resistencia definitiva mediadas por carbapenemasas verdaderas siendo estas letales. Por ello se recomienda realizar más estudios epidemiológicos en el país y para que la industria farmacéutica se ponga en alerta y tenga alternativas de tratamiento que puedan evitar la transformación de estas mutaciones en producciones de enzimas verdaderas inactivadoras de la última opción de tratamiento para combatir infecciones por cepas difíciles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos. Ginebra;; 2014.
2. Escalante Montoya JC, Síme Díaz A, Díaz VC. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Revista Peruana de Epidemiología. 2013 Abril; 17(1): p. 01-06.
3. Instituto Nacional de Salud. Informe de la resistencia antimicrobiana en hospitales en Perú. ; 2007.
4. (CDC) Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2015, febrero.
5. Sussmann p. OA, Mattos L, Restrepo A. Resistencia Bacteriana. Resumen. Bogotá: Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Infectología.
6. Rodríguez BJ, Dolores NM. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibioticas. Sevilla: Hospital Universitario Virgen Macarena, Sección de Enfermedades Infecciosas; 2007.
7. Chinchilla Puente AM, Tomas Barrios BE, Morales Santizo RD. Detección De Carbapenemasas Tipo Ndm-1 Y Kpc-2 En Enterobacterias Blee+: Evaluación Fenotípica Con Confirmación Genotípica. Tesis. Ciudad Capital : Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013.
8. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: Su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. Scielo. 2001 Enero; 36(1-2).
9. Gordillo MR, Cortés RL, Mejía CR, Matheu JR. Presencia De B-Lactamasas De Expectro Extendido, Blee, Y Enterobacterias Portadoras De Carbapenemasas Epc, En Enterobacterias En El Hospital Roosevelt, 2011 Y 2012. Asomigua. 2013 Diciembre; 17(2).
10. Villar HE, Jugo MB, Visse M, Hidalgo M, Hidalgo G, Maccallini GC. Rápida adquisición de resistencia in vitro al ertapenem en Escherichia coli productora de betalactamasa de espectro extendido. Rev Esp Quimioter. 2014; 27(1): p. 51-55.
11. Velásquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R, et al. Klebsiella pneumoniae resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. Rev Soc Perú. 2013; 26(4).
12. Microbiología Médica General. Enterobacterias. Escherichia coli. Revista Micromadrid. ; Tomo 1(Tema 19).

13. Centers for Disease Control and Prevention. E.coli (Escherichia coli). Druid Hills, Condado de DeKalb, Georgia: Agencia , Departamento de Salud y Servicios Humanos Estados Unidos; 2016.
14. Medline Plus. Antibióticos. Información de salud en línea. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.
15. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. Publicación. Montevideo: Universidad de la República, Instituto de Higiene; 2006.
16. Muñoz Martí JR. Antibióticos. Tipos e indicaciones. Portales Médicos. 2007 Febrero; 418(1).
17. Scientific Committees. Resistencia Bacteriana. Artículo. Estados Unidos: European Commission; 2013 Noviembre.
18. Daza Pérez RM. Resistencia Bacteriana a Antimicrobianos: Su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Departamento de Microbiología; 1998.
19. Morales R. Ertapenem: Una nueva clase de carbapenem. Revista chilena de infectología. 2003; 20(4): p. 270-276.
20. N W, JW D, RL C, MF P, R P, ME W, et al. Ertapenem resistencia entre Klebsiella y Enterobacter presentado en el Reino Unido en un laboratorio de referencia. Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos. 2007 Febrero 12; 29(4): p. 456-9.
21. Kuzucu C, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Investigación de las susceptibilidades de de espectro extendido beta-lactamasa que producen Escherichia coli y Klebsiella spp. las cepas de ertapenem y otros carbapenems. Revista Bulteni Mikrobiyoloji. 2011 Enero; 45(1): p. 28-35.
22. Zwaluw Kvd, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods. PLOS ONE Revista científica. 2015 Marzo 23; 10(3).
23. García Rodríguez JA, Cantón R, García Sánchez JE, Gómez- Lus ML, Martínez Martínez L, Rodríguez- Avial C, et al. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos 2000. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades, Procedimientos de Microbiología Clínica; 2000.
24. Lezameta L, Gonzáles Escalante E, Tamariz JH. COMPARACIÓN DE CUATRO MÉTODOS FENOTÍPICOS PARA LA. Rev Peru Med Exp Salud

- Publica. 2010; 27(3): p. 345-51.
25. Casado González C, Torrico Cabezas G, Medina Anguita M. Medios de Cultivo en un Laboratorio de Microbiología. Libros laboratorio. wordpress; 2012.
 26. The Nentaska Pubic Health. 2009 CLSI M100-S19 Actualización. Laboratorio de Salud Pública de Nebraska. 2009.
 27. Santambrosio E. Tinción y observación de microorganismos. Cátedra de Biotecnología, trabajo práctico. Universidad Tecnológica Nacional - Argentina, Departamento de Ingeniería Química; 2009.
 28. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2009. CLSI Document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 29. Días Soto Luís; Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (blee). BVS – Ciudad de la Habana. 2006 Enero; 5.
 30. Oteo Jesús; La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. Elsevier. 2014 Diciembre; 32 (10).
 31. Paciel Daniela; Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae Carbapenemasa), Tendencias. 2011.
 32. Gutierrez Martinez Luis; Antibioticos Carbapenémicos (Carbapenems), SlideShare. Salud y medicina; Mayo 2014.
 33. Nuñez Freile, Byron; Carbapenémicos. Documento; Scribd.

Anexos

ANEXO °1 Instrumento

FICHA DE OBSERVACION

RECOPIACIÓN DE DATOS SOBRE PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL "HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO MAYO - AGOSTO 2015"

DATOS					RESISTENCIA (CMI)			MES
CODIGO	EDAD (años)	TIPO DE MUESTRA	SERVICIO	BIOTIPO	ERTAPENEM	IMIPENEM	MEROPENEM	
					S= ≤2 ; I=4 ; R=≥8	S= ≤4 ; I=8 ; R=≥16	S= ≤ 4 ; I=8 ; R= ≥16	
001	79	Orina	U.C.I. (Unidad de Cuidados Intensivos)	73111002	≤2 S	≤1 S	≤1 S	Mayo
002	90	Espuito	Medicina interna	73105012	4 I	≤1 S	≤1 S	Mayo
003	47	Sangre	Medicina Interna	77115012	4 I	≤ 1 S	≤ 1S	Junio
004	86	Espuito	Medicina Interna	73115012	≤ 2 S	>8 R	≤ 1 S	Julio

005	91	Espuito	Medicina Interna	73115012	≤ 2 S	>8 R	≤ 1 S	Julio
006	87	Espuito	Medicina Interna	57115002	≤ 2 S	>8 R	≤ 1 S	Julio
007	79 F	Asp. Bronquial	U.C.I.	73111017	≤ 2 S	>8 R	≤ 1 S	Junio
008	77	Orina	Medicina Interna	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	M
009	47	Espuito	Medicina Interna	77114012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
010	82 F	Orina	Medicina Interna	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
011	80 F	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
012	83	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	73005012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
013	67	Orina	Medicina Interna	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
014	74	Asp. Traqueal	Nefrología (Medicina Especial)	77114012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
015	67	Orina	Medicina Interna	73005012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
016	46	Orina	Medicina Interna	77015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
017	69	Orina	Medicina Interna	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
018	86 F	Sangre	Medicina Interna	73115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	A
019	59	P.C.V.C	U.C.I.	57117002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
020	72	P.C.V.C	U.C.I.	77115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
021	88	Espuito	Medicina Interna	77115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	Y
022	01	Sangre	Pediatría	73115016	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

023	07	Orina	Pediatría	77115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	O
024	29	Orina	Medicina interna	73015002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
025	60	Orina	Medicina interna	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
026	52	Orina	Medicina interna	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
027	49	Orina	Medicina interna	77111002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
028	45 F	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	57314012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	J
029	87	Orina	Medicina Interna	77115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
030	51	Secreción de Herida (talón)	Medicina Interna	77114016	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
031	51	Secreción de herida (sacra)	Medicina Interna	73114002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
032	82	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	77115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
033	25	Orina	Medicina Interna	73015010	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
034	79	Orina	Medicina Interna	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
035	49	Orina	Gastroenterología (Medicina Especial)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
036	47	Orina	Medicina Interna	73415012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
037	5	Orina	Pediatría	77114012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

038	5	Orina	Pediatría	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	U
039	44	Orina	Medicina Interna	77105012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
040	55	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
041	10	Orina	Pediatría	73615012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
042	79 F	Espuito	Nefrología (Medicina Especial)	77115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
043	50	Orina	Emergencia (Observación)	77117012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
044	76	Orina	Emergencia (Observación)	71114000	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
045	55	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	N
046	69 F	Orina	Urología	47115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
047	87 F	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
048	72	Orina	Emergencia (Observación)	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
049	58	Orina	Emergencia (Observación)	53115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
050	79	Orina	Urología (Cirugía Especial)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
051	35	Orina	Emergencia (Observación)	53014012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
052	50	Orina	Medicina Interna	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	I
053	57	Orina	Emergencia (Observación)	77115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
054	1	Orina	Pediatría	53314004	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
055	57	Orina	Neurología (Medicina	77115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

			Especial)					O
056	37	Orina	Medicina Interna	53114000	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
057	52	Orina	Medicina Interna	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
058	47	Secreción de herida(efusión de Dren abdomen)	Cirugía General	57115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
059	91	Secreción de herida (Efusión de herida operatoria)	Cirugía General	73015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
060	91	Secreción de herida (Efusión Peritoneal)	Cirugía General	73015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
061	9	Orina	Pediatría	53615010	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
062	73	Orina	Medicina Interna	77115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
063	37	Orina	Medicina Interna	67115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
064	7	Orina	Pediatría	53015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

065	78 F	Orina	Neurología (Medicina Especial)	67115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
066	56	Orina	Medicina Interna	67115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	J
067	76	Orina	Traumatología y Ortopedia (Cirugía Especial)	77315012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
068	84	Orina	Medicina Interna	73116002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
069	86	Espuito	Nefrología (Medicina Especial)	53015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
070	75	Aspirado Traqueal	U.C.I	73111002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
071	106 F	Orina	U.C.I.	63115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
072	88	Espuito	Nefrología (Medicina Especial)	57115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
073	34	Orina	Medicina Interna	73111000	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
074	44	Orina	Medicina Interna	77115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
075	86	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
076	24	Orina	Medicina Interna	77114012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
077	29	Orina	Medicina Interna	53115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
078	6	Orina	Pediatría	73015010	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
079	2	Orina	Pediatría	67115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

080	35	Orina	Emergencia (Observación)	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	L	
081	91	Orina	Traumatología y Ortopedia(Cirugía Especial)	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
082	24	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	77114012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
083	68	Orina	Traumatología y Ortopedia (Cirugía Especial)	77314012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
084	84	Secreción de herida(Efusión de prótesis de cadera infectada)	Urología (Cirugía Especial)	77114012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
085	92	Espuito	Nefrología (Medicina Especial)	73115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
086	24	Orina	Emergencia (Observación)	77115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		I
087	66	Orina	Emergencia (Observación)	77111012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
088	84	Orina	Emergencia (Observación)	67115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
089	67	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	53004012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
090	64	Orina	Oncología	77114002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		
091	48	Orina	Emergencia (Observación)	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S		

092	69	Orina	Medicina Interna	77115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	O
093	69	Sangre	Medicina Interna	67115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
094	10	Orina	Pediatría	71014012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
095	87	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	57110002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
096	45	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
097	60	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
098	5	Orina	Pediatría	53115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
099	2	Orina	Pediatría	77115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
100	44	Orina	Emergencia (Observación)	77115010	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
101	33	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
102	61	Orina	Urología (Cirugía Especial)	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
103	34	Orina	Emergencia (Observación)	73115012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
104	61	Orina	Urología (Cirugía Especial)	73015012	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
105	73	Orina	U.C.I.	53014002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
106	36	Orina	Emergencia (Observación)	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
107	89 F	Espuito	Nefrología (Medicina Especial)	77115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
108	28	Orina	Ginecología	73015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
109	53	Orina	Ginecología	77115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

110	87	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	57110002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	A
111	84	Orina	Emergencia (Observación)	73116002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
112	53	Orina	Emergencia (Observación)	73111012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
113	52	Orina	Ginecología	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	G
114	44	Orina	Ginecología	73015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
115	42	Orina	Ginecología	73015012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
116	53	Orina	Ginecología	77114002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	O
117	84	Orina	Nefrología (Medicina Especial)	73115002	≤ 2 S	4 S	≤ 1 S	
118	67	Secreción de herida (colección peri pancreática)	Cirugía General	67115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
119	84	Secreción de herida (efusión de cadera derecha)	Traumatología y Ortopedia (Cirugía Especial)	67115012	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	S
120	38	Orina	Ginecología	77115002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	T
121	14	Orina	Emergencia (observación)	53110002	≤ 2 S	≤ 1 S	≤ 1 S	

122	80	Espudo	U.C.I.	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	O
123	91	Sangre	U.C.I.	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
124	84	Espudo	Medicina Interna	53110002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
125	76	Aspirado bronquial	U.C.I.	53110002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
126	65	Espudo	Medicina Interna	73115002	≤ 1 S	≤ 1 S	≤ 1 S	
Interpretación: S = Sensible, I = Intermedio, R = Resistente / CMI = Concentración Mínima Inhibitoria.								

ANEXO°2 Documentos

FICHA DE OBSERVACION

I. DATOS GENERALES:

1.1 TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL “HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO” MAYO - AGOSTO 2015

1.2 NOMBRE DEL INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN:

Ficha de observación para recopilar datos sobre la Producción de BLEE en cepas de *Escherichia coli* y la resistencia a antibióticos carbapenémicos, en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, 2015.

1.3 INVESTIGADOR : Bach. Maria Brighytt Montoya Pereira.

II. DATOS DEL EXPERTO:

2.1 NOMBRES Y APELLIDOS : Mgt. Eder Arturo Aco Corrales

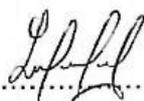
2.2 ESPECIALIDAD : Estadística aplicada a la Investigación.

2.3 CARGO E INSTITUCION DONDE LABORAL: Docente de la Universidad Alas Peruanas..

2.4 LUGAR Y FECHA : Cusco 20 de junio del 2016.

III. LUEGO DE REVISADO EL INSTRUMENTO:

- Procede a su ejecución.
- Debe corregirse.


.....
Sello y Firma del Experto

DNI: 42495820

.....
Mgt. Eder Arturo Aco Corrales
FÍSICO MATEMÁTICO
ESPECIALISTA EN INVESTIGACION

FICHA DE OBSERVACION

I. DATOS GENERALES:

1.1 TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL “HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO MAYO” - AGOSTO 2015

1.2 NOMBRE DEL INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN:

Ficha de observación para recopilar datos sobre la Producción de BLEE en cepas de *Escherichia coli* y la resistencia a antibióticos carbapenémicos, en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, 2015.

1.3 INVESTIGADOR : Bach. Maria Brighytt Montoya Pereira.

II. DATOS DEL EXPERTO:

2.1 NOMBRES Y APELLIDOS : Lic. TM. José Daniel Torres Garibay.

2.2 ESPECIALIDAD: Investigación Científica en Ciencias de la Salud.

2.3 CARGO E INSTITUCION DONDE LABORA: Docente de la Universidad Alas Peruanas.

2.4 LUGAR Y FECHA : Cusco 20 de junio del 2016.

III. LUEGO DE REVISADO EL INSTRUMENTO:

- Procede a su ejecución.
- Debe corregirse.



.....
José Daniel Torres Garibay
TECNÓLOGO MEDICO
C.T.M.P 7877

Sello y Firma del Experto

DNI: 40638006

INFORME DEL DIRECTOR ASESOR

AL : Lic TM Clifton Carlos Reyes Leiva
Director EAP Tecnología Médica de la UAP Cusco

DE : Lic TM José Daniel Torres Garibay
Director Asesor

Asunto (TESIS) : Revisión y verificación del Informe Final de Investigación

FECHA : Cusco, 20 de agosto del 2016.

Me es grato dirigirme a UD. para saludarlo y así mismo remitir la tesis titulada “**PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, 2015**” Presentada por la bachiller **MONTOYA PEREIRA MARIA BRIGHYTT** de la EAP Tecnología Médica del Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, el cual se encuentra **APROBADO** por la Universidad la que tras su culminación se procedió a su revisión y corrección, a fin que siga los trámites correspondientes para su sustentación.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente.



.....
José Daniel Torres Garibay
TECNÓLOGO MÉDICO
C.T.M.P 7877

TM José Daniel Torres Garibay

Director Asesor

Docente de la EAP Tecnología Médica

UAP Cusco

U.T.	AREA	AÑO	
	1307	2016	2861

OFICIO N° 0013-EAPTM-CMHYCS-UAP-filial-Cusco-2016

Cusco, 30 de Mayo del 2016



Sr. Dr. Juan Spelucin Runciman
Director del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco-Red EsSALUD Cusco

ASUNTO: SOLICITO AUTORIZACION PARA REALIZAR TRABAJO DE TESIS

Presente -

Reciba mi saludo, motivo del presente es solicitar la autorización para realizar el trabajo de Tesis para la obtención de Título Profesional del Tecnólogo Medico en la Especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica realizada en la EP Tecnología Médica de la Universidad Alas Peruanas

El trabajo de Tesis es del Egresado, Srta. MARIA BRIGHYTT MONTOYA PEREIRA con DNI 47781837 cuyo Título es "PRODUCCION DE BLEE EN CEPAS DE Escherichia coli Y LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS EN MUESTRAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, 2015"

Agradeciendo brindar las facilidades al egresado.

Atentamente

UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS
FILIAL CUSCO
LIC. T.M. CARLOS CARLOS RIVERA
COORDINADOR DE CURSOS DE ESPECIALIDAD
PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MEDICA

Calle Puputi 216 Wanchaq Cusco

Telf.: 084-234091 Anx. 25

22-06-2016
C: 267-OCID.

Calle Puputi N° 216 Telf.: (084) 233078 / (084) 234091

RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 242-GRACU-ESSALUD-2016

CUSCO, 01 JUL 2016

VISTO, la Carta de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia N° 267-OCID-GRACU-ESSALUD-2016 de fecha 20 de junio del 2016, con el cual, solicita la emisión de la resolución de autorización de ejecución de Proyecto de Investigación;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Gerencia General N° 1421-GG-ESSALUD-2008 de fecha 01 de diciembre del 2008, se resuelve aprobar la Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008 "Investigación en el Seguro Social de Salud – ESSALUD", cuyo objetivo principal es regular racionalmente las actividades de investigación que se desarrollan en el Seguro Social de Salud – ESSALUD, de acuerdo con las prioridades sanitarias y objetivos estratégicos institucionales;

Que, en el numeral 5 de la Directiva N°025-GG-ESSALUD-2008, se establece que la regulación y supervisión de las actividades de Investigación Científica en ESSALUD es competencia de la Gerencia de Desarrollo del Personal, establece, además, que la evaluación, autorización y seguimiento del desarrollo de los Proyectos de Investigación es competencia de los Centros de Investigación, Comités de Investigación y Comités de Ética de las Redes e Institutos Especializados de ESSALUD;

Que, en el numeral 7.8.1 de la Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, se establece que el proceso de aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Investigación y Comité de Ética debe tener un plazo máximo no mayor a 30 días útiles y los proyectos aprobados deberán ser de conocimiento de las respectivas jefaturas;

Que, en el numeral 7.5.3 de la Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, se establecen las funciones del Comité de Investigación, señalando como una de las funciones: Evaluar para su aprobación, proyectos Institucionales y Extra Institucionales;

Que, mediante Resolución de Gerencia de Red Asistencial Cusco N° 132-GRACU-ESSALUD-2015 de fecha 01 de abril del 2015, se resuelve conformar el Comité de Investigación de la Red Asistencial de EsSalud Cusco;

Que, el Proyecto de Investigación con el Título: "PRODUCCION DE BLEE EN CEPAS DE ESCHERICHIA COLI Y LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN MUESTRAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, 2015", presentado por la Bachiller Maria Brighytt Montoya Pereira, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la Universidad Alas Peruanas, cuenta con la aprobación del Comité de Investigación de la Red Asistencial Cusco según Carta N° 42-CI-GRACU-ESSALUD-2016;

Que, estando a los considerandos expuestos y en uso de las facultades conferidas mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N°749-PE-ESSALUD-2015:

SE RESUELVE:

PRIMERO. - AUTORIZAR, la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "PRODUCCION DE BLEE EN CEPAS DE ESCHERICHIA COLI Y LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN MUESTRAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, 2015".

SEGUNDO. - DISPONER que la investigadora MARIA BRIGHYTT MONTOYA PEREIRA, prosiga con todas las acciones vinculadas con el tema de investigación, las cuales deberán ajustarse al cumplimiento de las normas y directivas de la institución establecidas para tal fin, debiendo alcanzar al Despacho Gerencial el resultado final, así como los informes periódicos del desarrollo del trabajo.

TERCERO. - DISPONER que las instancias respectivas brinden las facilidades del caso para la ejecución del Proyecto de Investigación autorizado con la presente Resolución.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.



ABY LAURENT SOLIS
CMP 13935
RED ASISTENCIAL CUSCO
GERENTE
EsSalud

AALS/acq.

CC. OCID, CI, DHNAGV, INTERESADO, ARCH.

1307	2016	2561
------	------	------

www.essalud.gob.pe

Av. Anselmo Alvarez s/n
Wanchaq
Cusco, Perú
T. (084) 221004 - 237071

ANEXO N°3 Matriz de consistencia

Título: PRODUCCIÓN DE BLEE EN CEPAS DE *Escherichia coli* Y RESISTENCIA EN ANTIBIOTICOS CARBAPENEMICOS, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL “HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO” MAYO - AGOSTO 2015.

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES
¿Existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> , en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a	Determinar si existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia en antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> , en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a	Existe relación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> , en muestras de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a	VARIABLE UNO Cepas de <i>E. coli</i> productoras de betalactamasa de espectro expandido (BLEE)

agosto del 2015?	agosto del 2015.	agosto del 2015.	
<p>PROBLEMAS SECUNDARIOS</p> <p>¿Cuál es nivel de producción de infecciones por Escherichia coli productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados?</p> <p>¿Cuál es el nivel de resistencia a antibióticos</p>	<p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <p>Determinar el nivel de producción de infecciones por Escherichia coli productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados.</p> <p>Determinar el grado de resistencia a antibióticos usados en cepas de Escherichia coli productoras</p>	<p>HIPOTESIS SECUNDARIAS</p> <p>El nivel de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) halladas en las cepas de Escherichia coli de muestras de pacientes hospitalizados pertenecientes al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, de mayo a agosto del 2015. Es alto.</p> <p>El nivel de resistencia a</p>	<p>VARIABLE DOS</p> <p>La resistencia a antibióticos carbapenémicos.</p>

<p>carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)?</p> <p>¿La resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE es debida a la producción de carbapenemasas?</p>	<p>de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)</p> <p>Determinar fenotípicamente si la resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE es debida a la producción de Carbapenemasas.</p>	<p>antibióticos carbapenémicos encontrados en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de pacientes del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco mayo a agosto del 2015. Es bajo.</p> <p>La resistencia a antibióticos carbapenémicos en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE es debida a la producción de carbapenemasas.</p>	
---	--	---	--

