



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

**“SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN
BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE
ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS EN
PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
(UCI) DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS
MERCEDES – CHICLAYO. ENERO- ABRIL 2018.”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

LESVIA ESPERANZA PACHERRES BUSTAMANTE

ASESOR:

Dra. MARÍA DEL SOCORRO GALLO GALLO

Chiclayo – Perú

2018

HOJA DE APROBACIÓN

LESVIA ESPERANZA PACHERRES BUSTAMANTE

“SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI) DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES – CHICLAYO. ENERO- ABRIL 2018.”

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.

CHICLAYO – PERÚ

2018

Se Dedicar esta tesis:

A Dios ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera.

A mi esposo Fernando, que con esfuerzo, sacrificio y amor me apoyo hasta el final de mi objetivo.

A mis amados hijos Viviana y Mauricio por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

A mis padres Esperanza y Segundo, hermanos Liser, Yerly, Ana Juliana, Clark, Merly, María y demás familiares en general por el apoyo que siempre me brindaron día a día en el transcurso de cada año de mi carrera.

A mis compañeros y amigos quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que este sueño se haga realidad.

A la Lic. Blgo. Cleydi Milagros Delgado mi gran amiga por todos sus consejos por el apoyo que me brindo de forma personal e institucional y me alentó para que concluya con esta investigación.

Se Agradece por su Contribución para el
Desarrollo de esta Tesis a:

A la Lic. TM. Mercy Carolina Merejildo Vera, por su
asesoría y ayuda constante en la realización del
presente trabajo.

A mi Alma Mater “UNIVERSIDAD ALAS
PERUANAS” quien la llevo en mi corazón a todo
lugar y en todo momento.

Al Hospital Regional Docente Las Mercedes, por
permitirme realizar este presente trabajo de
investigación y abrirme las puertas de su
instalación.

Epígrafe: Nunca consideres el estudio como un deber, sino como una oportunidad para penetrar en el maravilloso mundo del saber. Albert Einstein.

RESUMEN

Este trabajo tuvo como objetivo determinar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo, durante enero a abril del 2018. El tipo de estudio realizado fue observacional descriptivo de temporalidad retrospectiva. La población estuvo constituida por 28 pacientes positivos BLEE procedentes de la UCI. La recolección de los datos se realizó mediante análisis documental del Registro de Microbiología del Laboratorio Clínico del mismo hospital. Las bacterias productoras de BLEE fueron *E. coli* (64,29%) y *Klebsiella pneumoniae* (35,71%). Los antibióticos con mayor sensibilidad fueron el imipenem y meropenem (96,4%, ambos); y con mayor resistencia, la amoxicilina-ácido clavulánico (100,0%) y ciprofloxacino (78,6%). Las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, quienes expresaron fenotipos de mayor sensibilidad y resistencia al imipenem y meropenem, y amoxicilina-acido. clavulánico y ciprofloxacino, respectivamente.

Es importante la realización de los métodos de identificación de BLEE como apoyo para la correcta terapia antimicrobiana, para prevenir la diseminación de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE.

Palabras clave: Resistencia betalactámico, Unidades de Cuidados Intensivos, Antibacterianos

ABSTRACT

This work had as objective to determine the sensitivity and antimicrobial resistance in ESBL-producing bacteria isolated in patients positive of the ICU of the Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo, from January to April 2018. Observational study of retrospective temporality. The population consisted of 28 patients from of ESBL the ICU. The data collection was carried out through a documentary analysis of the Microbiology Registry of the Clinical Laboratory of the same hospital.

The ESBL-producing bacteria were *Escherichia coli* (64.3%) and *K. pneumoniae* (35.7%). The most sensitive antibiotics were imipenem and meropenem (96.4%, both); and with greater resistance, amoxicillin ac. clavulanic (100.0%) and ciprofloxacin (78.6%). The most frequent ESBL-producing bacterial species were *E. coli* and *K. pneumoniae*, who expressed phenotypes of greater sensitivity and resistance to imipenem and meropenem, and amoxicillin ac. clavulanic and ciprofloxacin, respectively.

Is important the realization of the methods of identification of ESBL like support for the antimicrobial correct therapy, to prevent the dissemination of strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* producers of ESBL.

Keywords: beta-Lactam Resistance, Intensive Care Units, Anti-Bacterial Agent

ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
HOJA DE APROBACIÓN.....	II
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTA DE CONTENIDO (INDICE).....	VIII
INTRODUCCIÓN.....	XIII
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.1 Planteamiento del Problema.....	16
1.2 Formulación del problema.....	20
1.2.1. Problema General.....	20
1.2.2. Problemas Específicos.....	20
1.3. Objetivos.....	21
1.3.1. Objetivo General.....	21
1.3.2. Objetivos Específicos.....	21
1.4. Justificación.....	22

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	23
2.1. Bases Teórica.....	24
2.1.1. Susceptibilidad Antimicrobiana.....	24
2.1.1.1. Sensibilidad Antimicrobiana.....	24
2.1.1.2. Resistencia Antimicrobiana.....	24
2.1.2. Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE).....	25
2.1.3. Clasificación de BLEE.....	26
2.1.4. Detección de BLEE.....	31
2.2. Antecedentes.....	32
2.2.1. Antecedentes Internacionales.....	32
2.2.2. Antecedentes Nacionales.....	35
CAPITULO III: METODOLOGÍA.....	39
3.1. Hipótesis.....	40
3.1.1. Hipótesis General.....	40
3.1.2. Hipótesis Específicos.....	40
3.2. Diseño del Estudio.....	40
3.3. Población.....	41
3.3.1. Criterios de Inclusión.....	41
3.3.2. Criterios de Exclusión.....	41

3.4.	Muestra.....	41
3.5.	Operacionalización de Variables.....	42
3.6.	Procedimientos y Técnicas.....	44
3.7.	Plan de Análisis de Datos.....	44
CAPITULO IV: RESULTADOS.....		46
4.1.	RESULTADOS.....	47
4.2.	Discusión de Resultados.....	54
4.3.	Conclusiones.....	59
4.4.	RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		61
ANEXO N°01: Carta Presentación.....		67
ANEXO N°02: Autorización.....		68
ANEXO N°03: Ficha de Recolección de Datos		69
ANEXO N°04: Interpretación de Halos de Difusión.....		70
ANEXO N°09: Fotografías del estudio		81
ANEXO N°10: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....		83

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de frecuencias de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE.	47
Tabla 2: Distribución de frecuencias de las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes.....	49
Tabla 3: Frecuencias de los antibióticos con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo	50
Tabla 4: Antibióticos con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de frecuencias de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE.	48
Gráfico 2: Distribución de frecuencias de las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes.....	49
Gráfico 3: Frecuencias de los antibióticos con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo	51
Gráfico 4: Antibióticos con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo	53

INTRODUCCIÓN

El estudio de la sensibilidad antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE representa un tema muy importante en la lucha frente a este fenotipo de resistencia bacteriana. Existe en la actualidad muchos estudios que buscan nuevas drogas y principios activos, para hacer frente a este grave problema de salud pública, el cual se ha incrementado durante los últimos años por su uso indiscriminado de medicamentos, por el tiempo de estancia hospitalaria y por la aparición de cepas con resistencia múltiple a los antimicrobianos.

Unos de los grupos antimicrobianos utilizados con alta frecuencia en la actualidad son los betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas cefamicinas, carbapenemes, monobactamicos, los cuales son los más empleados para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas.

El propósito de la investigación es proporcionar al personal del Hospital Regional Docente Las Mercedes información confiable acerca del problema que se formuló con la siguiente interrogante: ¿Cuál es la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018?

La investigación se distribuye de la siguiente manera:

Capítulo I: Problema de Investigación, comprende el planteamiento del problema, formulación del problema, objetivos: general, específicos y justificación.

Capítulo II: Marco Teórico; Bases Teórica, antecedentes internacionales y nacionales.

Capítulo III: Metodología; Hipótesis: hipótesis, diseño del estudio, población, criterios de inclusión y exclusión, muestra, operacionalización de variables, procedimientos y técnicas, plan de análisis de datos.

Capítulo IV: Resultados se expone la discusión de resultados, conclusiones, recomendaciones y finalmente se presenta referencias bibliográficas y anexos.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

Las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) son enzimas mediadas por plásmidos, producidas por bacilos Gram negativos (enterobacteriaceae) como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Sin embargo, también se ha registrado su presencia en bacterias como *Proteus vulgaris*, *Serratia*, *Salmonella* sp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Estas enzimas confieren resistencia a la mayoría de betalactámicos lo que condiciona el uso de carbapenemes y otras drogas de amplio espectro. Este mecanismo de resistencia es muy frecuente a nivel hospitalario, principalmente en áreas como Cuidados Intensivos, Neonatología y Emergencia donde la estancia prolongada, métodos invasivos y terapia de amplio espectro hacen susceptible al paciente de ser colonizado por este tipo de bacteria. Por ello, representan un problema de salud pública de proporciones alarmantes que se ha extendido rápidamente en diferentes países del mundo (1–3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que la resistencia a los antimicrobianos constituye una amenaza creciente para la salud pública mundial que requiere la adopción de medidas por parte de todos los sectores gubernamentales y de la sociedad en general. La aparición de cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se reproducen de forma errónea o se intercambian características de resistencia, pero la utilización y el uso inadecuado de antimicrobianos también acelera su aparición (4).

El estudio de La sensibilidad a antimicrobianos en bacterias productoras de BLEE representa un tema muy importante en la lucha frente a este fenotipo de resistencia

bacteriana. Existen en la actualidad muchos estudios que buscan nuevas drogas y principios activos, para hacer frente a este grave problema de salud pública. Antibióticos como fosfomicina, trometamol y temocilina son evaluados en la actualidad como posibles tratamientos (5).

En Europa hubo un incremento en los casos de bacteriemias en pacientes hospitalizados y de la mortalidad relacionada, se incrementó en 71 % las cepas de *E. coli* productora de BLEE; en China la proporción incrementó de 19,8 % a 23 %; en Brasil, se observó que la mortalidad por infección por *K. pneumoniae* productora BLEE es alta y más del 50 % de los pacientes fallecidos se debió a un inadecuado tratamiento antibiótico inicial. En Colombia, fueron descritos como factores de riesgo para estas infecciones el sexo femenino, enfermedad cardiovascular y el uso previo de antibióticos como ceftriaxona y carbapenémicos.

En la clínica Diagnóstico Agudo y Médico Especialista, Ecuador, se determinó que la resistencia antimicrobiana en pacientes de la UCI se analizaron 279 muestras biológicas de pacientes, donde se aislaron e identificaron los microorganismos causantes, utilizando el sistema Microgen, donde se comprobó la susceptibilidad antibiótica mediante discos de papel impregnados de antibiótico, determinando la sensibilidad por el diámetro del halo cuya lectura viene estandarizada.

Se determinó que los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en los pacientes de la UCI del centro médico, son las enterobacterias, *E. coli* en un 47.4%, la *K. pneumoniae* en un 29.5%, *P. mirabilis* en un 7.7 %, *Staphylococcus aureus* en un 6.4%, *Enterococcus* 6.4% y *Pseudomona aeruginosa* 2.6%. El 57% de cepas de enterobacterias son multirresistentes, de las cuales la *K.*

pneumoniae presenta un 74% de multirresistencia, *E. coli* un 54%, *Pseudomonas aeruginosa* un 50 % y en *P. mirabilis* un 16%. Los antibióticos a los que mayor resistencia presentó son las enterobacterias estudiadas son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y sulfatrimetoprim; amikacina es el antibiótico frente a la que hay un 89% de sensibilidad.

La resistencia está relacionada con el tipo de microorganismo, tipo de antibiótico y el uso de antibioticoterapia previa. Se concluye que la resistencia antimicrobiana de las enterobacterias es un problema significativo, debido principalmente al uso inapropiado de antibióticos que favorece el desarrollo de los diferentes mecanismos de resistencia. Se recomienda realizar cultivo y antibiograma a todos los pacientes con cuadros infecciosos, antes de iniciar con terapia antibiótica. En el Perú un estudio retrospectivo evidenció una mortalidad atribuible a bacteriemias por enterobacterias de 41,2 % de las cuales 54,3 % pertenecieron al grupo bacterias productoras de BLEE (6).

Durante el año 2016 en la actividad diaria del servicio de Medicina del Hospital Provincial Docente Belén De Lambayeque, se observó una alta frecuencia de bacterias productoras de BLEE en los reportes de los urocultivos, las consecuencias de ignorar su presencia en nuestra realidad, puede condicionar al fracaso del tratamiento, debido a un uso inapropiado de antibióticos, lo que conlleva a aumentar la resistencia y diseminación de este tipo de microorganismos, por los motivos expuestos es importante describir y reconocer factores asociados a la presencia de dichas bacterias con el fin de prevenir el incremento de la resistencia (7).

En el Hospital Regional Lambayeque (HRL), según los registros del Laboratorio de Microbiología - Área de investigación, se aisló una frecuencia considerable de cepas *E. coli* productoras de BLEE en pacientes con Infección de Tracto Urinario del 31 % durante el periodo de mayo– setiembre del 2015; que además mostraron multirresistencia. Por otro lado, en la localidad se reportó la presencia de portadores fecales de cepas *E. coli* productoras de BLEE (8).

Según los registros en el área microbiología del "Hospital Regional Docente Las Mercedes" de Chiclayo, actualmente se reporta alta frecuencia de aislamientos de bacterias resistentes a los antimicrobianos, siendo la producción de BLEE el tipo de resistencia más importante en los últimos años. Si bien los aislamientos de bacterias resistentes preceden de todos los servicios del hospital, es en la UCI donde se observan la mayor prevalencia de resistencia a múltiples antimicrobianos. En este sentido, las principales condiciones que propician las infecciones son el cateterismo vesical, cateterismo venoso central e intubación traqueal, a la que son expuestos los pacientes. Asimismo, la perturbación del sistema inmunológico, la prolongada estancia hospitalaria y tratamiento antimicrobiano son importantes condiciones que promueven infecciones por bacterias resistentes en este tipo de pacientes.

1.2 Formulación del Problema

1.2.1. Problema General

1.2.2. ¿Cuál es la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿Cuáles son las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuentes en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018?
- ¿Cuál es el antibiótico con mayor Sensibilidad en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018?
- ¿Cuál es el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero – Abril 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Determinar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018.

1.3.2Objetivos Específicos

- Determinar las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuentes en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.
- Identificar el antibiótico con mayor Sensibilidad en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y grupo etario en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.

- Identificar el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y grupo etario en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.

1.4. Justificación

La BLEE es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana dirigida a betalactámicos, son responsables de infecciones nosocomiales graves, habitualmente en pacientes críticos, con presión antibiótica significativa. El perfil de resistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona, especialmente en el ámbito hospitalario, un problema terapéutico de notables dimensiones.

El conocer la sensibilidad y la resistencia en bacterias productoras de BLEE aporta una valiosa información clínica que permitirá al médico mejorar la terapia antimicrobiana para brindar una pronta recuperación y disminuir la morbimortalidad de los pacientes principalmente en áreas críticas.

El uso indiscriminado de antibióticos está motivando el incremento no sólo de este tipo de resistencia sino de otros que pueden ser más severos y mortales. En este sentido, el hacerle frente a las BLEE permite indirectamente reducir el uso de terapias de mayor espectro y así la selección de otros mecanismos de resistencia aún más severos.

Por esta razón es importante que los hospitales realicen estudios epidemiológicos y mapas microbiológicos que permitan mantener una vigilancia activa de los antibióticos que se presentan en determinados servicios, y así evitar el incremento de bacterias incluidas en la lista de multirresistentes según la OMS. Por ello la presente investigación busca Determinar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras

de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Bases Teóricas

2.1.1. SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Es la prueba mide la concentración del fármacos requerido para inhibir el crecimiento del microorganismo o sea la concentración mínima inhibitoria (CMI) o para matar al microorganismo, concentración mínima bactericida (CMB), una vez que un aislado significativo se ha identificado, se puede llevar a cabo un estudio de la sensibilidad a una bacteria contra el antibiótico, a fin de determinar el tratamiento antibiótico apropiado. Estas pruebas se pueden realizar, entre otros métodos por dilución en agar, por difusión en disco. Todos estos métodos, con excepción del de difusión con disco (9).

2.1.1.1 SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Es la incapacidad de las bacterias u otros microorganismos para contrarrestar el efecto de algún antibiótico; esta sensibilidad sobreviene cuando el antibiótico utilizado en el tratamiento es efectivo, es decir que la bacteria ha sido inhibida es su totalidad y se hace visible en el método por disco difusión por la presencia de un halo. (9)

2.1.1.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Es la capacidad de las bacterias u otros microorganismos para contrarrestar el efecto de algún antibiótico; esta resistencia sobreviene cuando la bacteria sufre algún cambio que reduce o elimina la efectividad de antibiótico, compuestos químicos o cualquier otro agente destinado para curar o prevenir alguna infección. La resistencia puede ser una

consecuencia evolutiva vía la selección natural, pero también es causada por el uso indiscriminado de los agentes antimicrobianos (9).

Se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para curar las infecciones causadas por ellos dejen de ser eficaces. Los microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos se conocen como ultrarresistentes. La resistencia a los antimicrobianos es el término más amplio para la resistencia de diferentes tipos de microorganismos y abarca la resistencia a los medicamentos antibacterianos, antivirales, antiparasitarios y fungicidas.

2.1.2. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Son un mecanismo de resistencia de los organismos gramnegativos a los antibióticos betalactámicos, hidrolizando su unión amida, su producción está determinada por un gen que puede ser cromosómico o transferido por plásmidos o transposones. Las BLEE son una familia de enzimas producidas por bacterias gramnegativas que anulan la acción de los antimicrobianos betalactámicos por medio de la hidrólisis del anillo betalactámico de dicho antibióticos.

Existen diferentes tipos de betalactamasas según el sustrato sobre el que actúan (y por lo tanto el antimicrobiano que pueden inactivar), es decir no todos los betalactámicos son sensibles a la hidrólisis de cada betalactamasa. Algunas están codificadas en el genoma bacteriano en forma constitutiva y no son transferibles a otras especies y algunas están codificadas en elementos móviles (por ejemplo plásmidos) permitiendo que sean rápidamente propagables (10).

Hoy en día, se han descrito más de 600 variantes de BLEE, la mayoría de las cuales pertenecen a las capacidades hidrolizantes de cefotaxima (CTX-M), variable Sulfhydryl (SHV) y Temoneira (TEM). La mayoría de las BLEE detectadas son de tipo SHV o TEM y están asociadas a infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram negativas. En los últimos años, la diseminación de *E. coli* productora de CTX-M ha sido espectacular y se los considera los principales productores de BLEE que siempre están asociados con infecciones adquiridas en la comunidad (11).

2.1.3. CLASIFICACIÓN DE BLEE

Las betalactamasas se clasifican comúnmente según dos esquemas generales: la clasificación molecular de Ambler y la clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros (Bush y Jacoby, 1995; Ambler, 1980). El esquema de Ambler clasifica las β -lactamasas en cuatro clases de acuerdo con la homología proteica de las enzimas. Las betalactamasas de clase A, C y D son serina β -lactamasa y las enzimas de clase B son metalo- β -lactamasas.

El esquema funcional de Bush-Jacoby-Medeiros se basa en las propiedades funcionales de las enzimas, es decir, los perfiles del sustrato y del inhibidor.

1. Tipo SHV. Esta familia de β -lactamasas deriva de *Klebsiella spp.* El progenitor de la clase de enzimas SHV, SHV-1, se encuentra universalmente en *K. pneumoniae*. En muchas cepas de *K. pneumoniae*, el gen que codifica SHV-1, o su precursor aparente, LEN-1, también reside dentro del cromosoma bacteriano.

Puede ser que el gen para SHV-1 β -lactamasa evolucionó como un gen cromosómico en *K. pneumoniae* y luego se incorporó a un plásmido que se ha diseminado a otras especies de Enterobacteriaceae. SHV-1 confiere resistencia a penicilinas de amplio espectro como ampicilina, tigeciclina y piperacilina, pero no a las cefalosporinas sustituidas con oximino. La β lactamasa SHV-1 es responsable de hasta el 20% de la resistencia a ampicilina mediada por plásmido en especies de *K. pneumoniae*.

En general, las enzimas SHV BLEE han mantenido un papel estable en la resistencia a los antibióticos a lo largo de los años. La diversificación de alelos todavía está ocurriendo, la última variante identificada en *Enterobacter cloacae* en 2014 fue BLEE SHV-183, y se están produciendo asociaciones efectivas con nuevas plataformas genéticas que ayudan a la expansión hacia huéspedes y reservorios bacterianos novedosos (12).

2. Tipo TEM-1. Reportado por primera vez de un aislado de *E. coli* en 1965, tiene perfiles de sustrato e inhibición similares a los de SHV-1. TEM-1 es capaz de hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera generación, pero no puede atacar la oximinocefalosporina. La primera variante de TEM con actividad incrementada contra cefalosporinas de espectro extendido fue TEM-3.

TEM-2 fue la primera derivada de TEM-1, tuvo una única sustitución de aminoácidos de la β -lactamasa original. Esto causó un cambio en el punto isoeléctrico, pero no cambió el perfil del sustrato. TEM-3, originalmente informado en 1989, fue la primera β -lactamasa de tipo TEM que mostró el fenotipo de BLEE.

En retrospectiva, TEM-3 puede no haber sido el primer BLEE de tipo TEM. *Klebsiella oxytoca*, que alberga un plásmido que porta un gen que codifica resistencia a

ceftazidima, se aisló por primera vez en Liverpool, Inglaterra, en 1982. La β -lactamasa responsable fue lo que ahora se llama TEM-12. Curiosamente, la cepa provenía de una unidad neonatal que había sido atacada por un brote de *K. oxytoca* que producía TEM-1. Este es un buen ejemplo de la aparición de BLEE como respuesta a la presión selectiva inducida por las cefalosporinas de espectro extendido (13).

3. Tipo CTX. En los últimos años ha surgido una nueva familia de β -lactamasas que hidroliza preferencialmente la cefotaxima. Se ha encontrado en aislamientos de *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *E. coli* principalmente y algunas otras especies de Enterobacteriaceae. Estos no están muy relacionados con TEM o β -lactamasas SHV.

Además de la rápida hidrólisis de cefotaxima, otra característica única de estas enzimas es que se inhiben mejor por el tazobactam inhibidor de β -lactamasa que por sulbactam y clavulanato. Las β -lactamasas CTX-M se encuentran exclusivamente en el grupo funcional 2 (Bush y Jacoby, 2010) y se cree que se originan a partir de genes de BLEE cromosómicos encontrados en *Klebsiella spp.* (Bush y Jacoby, 2012), un patógeno oportunista de Enterobacteriaceae encontrado en el ambiente.

Las primeras proteínas CTX-M se descubrieron a fines de la década de 1980 y en la actualidad se han secuenciado más de 100 variantes. En función de sus secuencias de aminoácidos, se pueden dividir en cinco grupos (CTX-M grupo 1, 2, 8, 9 y 25). El origen de las enzimas CTX-M es diferente del de las BLEE de TEM y SHV. Mientras que SHV-BLEE y TEM-BLEE se generaron mediante sustituciones de aminoácidos de sus enzimas originales, CTX-M BLEE se adquirieron mediante la transferencia horizontal de

genes desde otras bacterias usando aparatos genéticos tales como plásmido o transposón.

Las secuencias génicas que codifican las enzimas CTX-M muestran una gran similitud con las de las β -lactamasas de las especies de *Klebsiella spp.* Además, las secuencias de genes adyacentes a los genes CTX-M de Enterobacteriaceae también son similares a las que rodean a los genes de β -lactamasa en los cromosomas de las especies de *Klebsiella spp.* Estudios cinéticos han demostrado que las β -lactamasas de tipo CTX-M hidrolizan cefalotina o cefaloridina mejor que la penicilina bencilo y preferentemente hidrolizan cefotaxima sobre ceftazidima.

Aunque estas enzimas producen cierta hidrólisis de la ceftazidima, por lo general no es suficiente para proporcionar resistencia clínica a los organismos en los que residen. Se ha sugerido que el residuo de serina en la posición 237, que está presente en todas las enzimas CTX-M, desempeña un papel importante en la actividad de espectro extendido de las β -lactamasas de tipo CTX-M (14).

4. Tipo OXA. Las β -lactamasas de tipo OXA reciben este nombre debido a sus capacidades de oxacilina hidrolizante. Estas β -lactamasas se caracterizan por tasas de hidrólisis para cloxacilina y oxacilina mayores que 50% que para bencil penicilina. Predominan en *P. aeruginosa* pero se han detectado en muchas otras bacterias gramnegativas. De hecho, la β -lactamasa de tipo OXA más común, OXA-1 se ha encontrado en 1 a 10% de aislados de *E. coli* (15).

Las BLEE de tipo OXA se descubrieron originalmente en aislamientos de *P. aeruginosa* de un solo hospital en Ankara, Turquía. En Francia, se encontró un nuevo derivado de

OXA-10 (OXA-28 numerado) en un aislado de *P. aeruginosa*. También se han descubierto en Francia una nueva BLEE (OXA-18) y un derivado de espectro extendido de β lactamasa de OXA-13 de espectro reducido (OXA-19 numerado) en aislados de *P. aeruginosa*.

La evolución de las β -lactamasas tipo OXA de BLEE a partir de enzimas parentales con espectros más estrechos tiene muchos paralelos con la evolución de las BLEE de tipo SHV y TEM. Lamentablemente, hay muy pocos datos epidemiológicos sobre la propagación geográfica de BLEE de tipo OXA (16).

5. Tipo PER. Las BLEE de tipo PER comparten solo alrededor de 25 a 27% de homología con BLEE conocidas de tipo TEM y SHV. La β -lactamasa PER-1 hidroliza eficazmente las penicilinas y las cefalosporinas y es susceptible a la inhibición del ácido clavulánico. PER-1 se detectó por primera vez en *P. aeruginosa*, y más tarde en *Salmonella enterica serovar Typhimurium* y *Acinetobacter* también.

En Turquía, hasta el 46% de los aislamientos nosocomiales de *Acinetobacter spp.* y 11% de *P. aeruginosa* produjeron PER-1 (Vahaboglu et al., 1997). PER-2, que comparte 86% de homología con PER-1, se ha detectado en *S. enterica serovar Typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Vibrio cholerae* O1 El Tor (17).

6. Tipo GES-1 y otros: GES-1 se describió inicialmente en un aislado de *K. pneumoniae* de un paciente neonatal recién transferido a Francia desde la Guayana Francesa. GES-1 tiene actividad hidrolítica contra las penicilinas y las cefalosporinas de espectro extendido, pero no contra las cefamicinas o los carbapenémicos, y es inhibida por los inhibidores de la β -lactamasa.

Estas propiedades enzimáticas se parecen a las de otras BLEE de clase A; por lo tanto, GES-1 fue reconocido como miembro de BLEE. Así mismo VEB-1, BES-1 y otras BLEE También se han descrito otras enzimas inusuales que tienen BLEE (por ejemplo, BES-1, CME-1, VE-B1, PER, SFO-1, GES-1). Estas nuevas enzimas se encuentran con poca frecuencia (18).

2.1.4. DETECCIÓN DE BLEE

El Tratamiento de infecciones causadas por organismos productores de BLEE con las cefalosporinas de espectro extendido o aztreonam pueden provocar un fracaso del tratamiento incluso cuando los organismos causantes parecen ser susceptibles a estos agentes antimicrobianos por prueba de susceptibilidad de rutina.

Además, los pacientes colonizados o infectados con organismos productores de BLEE deben ser colocados bajo precauciones de contacto para evitar la transmisión al hospital. Por ello se requiere su confirmación por laboratorios. Para lo cual el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) para una mejor predicción de resultado clínico por valores Concentración mínima inhibitoria (MIC) establece técnicas de detección y confirmación de BLEE.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda como pruebas de tamizaje buscar la disminución de la inhibición en ATM, CTX, CAZ y CRO que permitan sospechar la presencia de BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* y como método confirmatorio se emplea cefotaxima y ceftazidima con y sin ácido clavulánico, este último es un inhibidor de las BLEE (7-9).

Por su parte, el método de Jarlier (10), basado en la sinergia entre los antibióticos betalactámicos (CAZ, CTX, CRO, ATM) colocados alrededor de un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 µg) (AMC), adicionalmente se ha determinado que el uso de cefalosporinas de cuarta generación como cefepime, facilita la detección de cepas BLEE con poca eficiencia hidrolítica.

Asimismo, el método de Hodge, usado para la determinación de mecanismos enzimáticos de resistencia, ha sido adaptado para identificar la presencia de β -lactamasas; dependiendo de los substratos que se utilicen, son útiles para cualquier tipo de β -lactamasas.

El método tridimensional descrito por Thomson et al., es un bioensayo, basado en la determinación de mecanismos enzimáticos de resistencia presente en microorganismos capaces de hidrolizar un antibiótico determinado (19).

2.2. Antecedentes

2.2.1. Antecedentes Internacionales

Oshua T. Thaden, Vance G. Fowler, Jr., Daniel J. Sexton y Deverick J. Anderson. 2016. EE.UU. Aumento de la incidencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de Betalactamasa de espectro extendido. Hospitales en todo el sudeste de Estados Unidos EE.UU. 2016. La investigación tuvo como objetivo describir la epidemiología de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE; realizando un estudio de cohorte retrospectivo.

Este estudio contó con 925 muestras de *E. coli* y 463 muestras de *K. pneumoniae* BLEE (+) obtenidas de una base de 8 datos de un total de 26 hospitales comunitarios entre

enero del 2009 y diciembre del 2014. Obteniendo como resultado un aumento de la prevalencia de infección por *E. coli* BLEE de 65% (2009) al 77% en el 2014, siendo esta especie más frecuente en muestras obtenidas del tracto urinario (61%) frente a 52% *K. pneumoniae* BLEE (+), con una diferencia estadísticamente significativa (20).

Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar Molina L, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí J, Gutiérrez-Fernández J et al. 2017. España. *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias: evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas, el cual realizaron con el objetivo de analizar la presencia de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* spp. productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), así como su sensibilidad a antibióticos, en el contexto de infecciones urinarias durante un periodo de 5 años.

Se realizó un estudio retrospectivo entre 2012 y 2016. La sensibilidad a ciprofloxacino, tobramicina, cefoxitina, fosfomicina, nitrofurantoína, cotrimoxazol y carbapenémicos se analizó mediante el sistema MicroScan®. En este estudio conto con 95.399 muestras y se aislaron 9.772 *E. coli*, 1.784 *Klebsiella pneumoniae* y 248 *Klebsiella oxytoca*. Las cepas con BLEE fueron más frecuentes en mujeres, aunque disminuyó durante 2015 y 2016 (65,7-67,2%).

La prevalencia de *K. pneumoniae* BLEE aumentó todos los años (28,1% en el 2016). La prevalencia media de *E. coli* BLEE fue del 10,5%, con escasas oscilaciones. Las mayores resistencias ocurrieron a ciprofloxacino y cotrimoxazol, 89,5 y 94,7% en 2015, respectivamente, y las menores a imipenem fosfomicina y nitrofurantoína fueron muy activos sobre *E. coli* BLEE.

Concluyendo que *E. coli* y *K. pneumoniae* con BLEE fueron prevalentes y, sobre todo esta última, con una resistencia importante a ciprofloxacino y cotrimoxazol. La sensibilidad a imipenem fue elevada. (21)

Francisco F. Rodríguez-Vidigal, Araceli Vera-Tomé, Nieves Nogales-Muñoz y Agustín Muñoz-Sanz. 2015. Colombia. Infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido tras cirugía cardíaca: su impacto en la mortalidad. La investigación tuvo como objetivo analizar si las infecciones por BLEE tras cirugía cardíaca presentan peor pronóstico que las causadas por enterobacterias no multirresistentes.

Se analizaron 61 pacientes. En 16 (26,2%) se aislaron enterobacterias productoras de BLEE. Las especies más frecuentes fueron *E. coli* (20 casos/9 BLEE), *Enterobacter spp.* (18/1), *Serratia marcescens* (11/3), *Proteus mirabilis* (11/1) y *Klebsiella spp.* (9/2). Las localizaciones más frecuentes fueron la sangre (54,1%), las vías respiratorias (31,1%) y la herida quirúrgica (19,7%).

El tratamiento empírico inicial fue no idóneo en mayor proporción en las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE (66,7% frente a 15,9%, $p < 0,0001$). Fallecieron 26 pacientes (42,6%). La mortalidad global se asoció a infección por EP BLEE (odds ratio 5,3; IC 95% 1,3-21,5). La mortalidad atribuida a enterobacterias (14 pacientes) fue mayor cuando hubo bacteriemia (75% frente a 22%, $p < 0,02$) y el tratamiento empírico fue no idóneo (87,5% frente a 43,7%, $p = 0,05$). Concluyendo que, La infección por EP BLEE en la post-cirugía cardíaca puede asociarse a mayor mortalidad, especialmente cuando hay bacteriemia. Ante la sospecha de infección post-quirúrgica por

enterobacterias, se debe ajustar el tratamiento empírico según la incidencia local de EP BLEE (22).

2.2.2. Antecedentes Nacionales

Fabiola Colquechagua Aliaga, Carlos Sevilla Andrade, Edgar Gonzales Escalante. 2015. Lima, Perú. Enterobacterias productoras De Betalactamasas de Espectro Extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional De Salud Del Niño. Se analizaron muestras de heces recibidas entre julio de 2012 y marzo de 2013, se trabajó con colonias sospechosas de ser enterobacterias productoras de BLEE que se desarrollaron en el agar Karmali; se realizó la identificación bioquímica por métodos convencionales y la confirmación del fenotipo BLEE.

El análisis genotípico para detectar el gen de betalactamasa de la familia CTX-M se realizó por PCR. Resultados. De 235 muestras fecales se aisló un 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE siendo *Escherichia coli* 86,1%, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, *Salmonella* sp. 2,6%, *Enterobacter cloacae* 2,0% y *Proteus mirabilis* 1,3%. El 89,1% de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron el gen BLEE CTX-M. Se encontró una alta resistencia al ácido nalidíxico 84,8%, ciprofloxacina 74,2% y trimetoprim sulfametoxazol 81,5%.

La resistencia a la amikacina fue de 1,3% y todos los aislados fueron sensibles al imipenem y meropenem, concluyendo que, se encontró una alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras fecales de pacientes emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño en Perú (23).

Carlos Abanto Díaz, José González Cabeza, Elio Ávila Verau, Jhony Terán Rojas y Kelly Mabel Castillo Diestra. 2015. Trujillo. Perú. Detección y caracterización genotípica de betalactamasas de *E. coli* uropatógenas del Hospital Belén de Trujillo durante enero-abril de 2015. Se trabajó 138 cepas de *E. coli*. La confirmación fenotípica de cepas productoras de BLEE se realizó mediante prueba de sinergia doble disco. Posteriormente se utilizó PCR para la detección de los tipos de genes BLEE. Se encontró que un 30.43% del total de cultivos fueron productores de BLEE, los genes caracterizados fueron CTX-M, TEM y SHV, de los cuales 88% fueron CTX-M 54.7% de tipo TEM y 38% SHV. Asimismo se encontró que en 52.3% se cepas de *E. coli* coexistieron genes de tipo TEM y CTX-M. Se concluye que la frecuencia de *E. coli* productores de BLEE fue de 30.43%, siendo el gen tipo CTX-M el más frecuente (24).

Coáguila et al, 2014, en Chiclayo, realizó un estudio en bacterias gramnegativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas, aisladas de los servicios de cuidados críticos UCI – UCIN y emergencias, Hospital Regional Lambayeque - Diciembre 2014 - Julio 2015. Se registró un total de 102 pacientes con infecciones por bacterias gram negativas no fermentadoras, usándose las técnicas de análisis documental a partir de la base de datos de las áreas de UCI–UCIN del Hospital Regional Lambayeque, y los instrumentos como las fichas epidemiológicas de las áreas de UCI-UCIN donde el 35,29% de pacientes pertenecieron al del grupo etario Adulto Mayor, siendo este el más frecuente a las infecciones por bacterias gramnegativas no fermentadoras.

La mortalidad fue del 15%. El 51,97% de pacientes tuvo como agente etiológico a la especie *P. aeruginosa*, seguido de las especies *A. baumannii* y *S. maltophilia* con un 32,35% y 15,68% respectivamente. La Neumonía fue el foco más frecuente de sepsis

causada por bacterias gram negativas no fermentadoras con un 88,89%. El 40% de los pacientes con infecciones causadas por bacterias gramnegativas no fermentadoras, fueron tratados con terapia profiláctica y dirigida con cultivos. El 86,27% y 63,73% de los pacientes presentaron resistencia a Cefepime Imipenem, mientras que la menor resistencia la tuvo la tigeciclina con un 19,6% (25).

Aguilar Gamboa, Franklin Rómulo, Aguilar Martínez, Sergio Luis, Cubas Alarcón, Deniss Manuel, Coaguila Cusicanqui, Luis Ángel, Fernández Valverde, Darwin Almanzor, Moreno Mantilla Mario Cecilio, Román Campos Neftali, Génesis Guevara - Vásquez, Roberto Segundo Díaz Sipión. 2016. Chiclayo- Perú. La investigación tuvo como Determinar la frecuencia de portadores de bacterias multirresistentes (BMR) y su perfil de resistencia en áreas críticas (UCI-UCIN) de HRDLM. Se realizó un estudio observacional de corte transversal durante febrero - mayo 2015 en 48 pacientes y 32 personales de salud. Se consideraron 4 regiones anatómicas para el muestreo y emplearon medios suplementados con antibióticos para el aislamiento primario de BMR. El fenotipo de resistencia fue confirmado por los test de Jarlier, Hodge modificado y susceptibilidad a cefoxitin.

Resultados: La frecuencia de portadores de BMR en pacientes y personal asistencial fue del 79,1% y 3,1% respectivamente, además el 89,5% de pacientes ya eran portadores al momento de la admisión procedentes principalmente del servicio de emergencia, siendo la región ano-rectal la principal fuente de aislamientos con 75,0%. Así mismo se determinó que la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue el principal fenotipo de resistencia con 77,65%, seguido de la producción de carbapenemasas y meticilino resistencia con 14.2% y 8.24% respectivamente.

Concluyendo que este estudio revela la alta frecuencia de portadores de bacterias multirresistentes en pacientes de áreas críticas del HRL y que la mayoría de estos ingresan ya colonizados principalmente en la región ano-rectal (26)

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Hipótesis

3.1.1. Hipótesis general

- Las bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018, son sensibles al meropenem, imipenem y amikacina, y resistentes al ciprofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico.

3.1.2. Hipótesis específicos

- *E. coli*, *K. pneumoniae* son las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuentes en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.
- El meropenem e imipenem son los antibióticos de mayor Sensibilidad en bacterias productoras BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.
- El ciprofloxacino y es el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.

3.2. Diseño del Estudio

Estudio observacional descriptivo de temporalidad retrospectiva.

En este estudio se limitó a describir la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en las bacterias BLEE, sin intervenir las variables. Asimismo, fue retrospectivo porque los

fenómenos propósito de la evaluación sensibilidad y resistencia en bacterias BLEE, sucedieron en el pasado. En nuestro estudio se evaluó los aislamientos bacterianos procedentes de UCI que hubieron entre enero a abril del 2018 y que fueron debidamente descritos en el registro del Laboratorio de Microbiología del hospital.

3.3. Población

La población estuvo constituida por 28 pacientes positivos a bacterias productoras de betalactamasas procedentes de los pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes, Chiclayo, entre enero a abril del 2018.

3.3.1. Criterios de Inclusión

Pacientes positivos a bacterias productoras de betalactamasas procedentes de los pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo.

3.3.2. Criterios de Exclusión

Pacientes negativos en cultivos a bacterias procedentes de los pacientes de la UCI Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo.

3.4. Muestra

No se obtuvo una muestra, fue un estudio censal en los 28 pacientes que componen a la población, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

3.5. Operacionalización de Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES
Sensibilidad Antimicrobiana	Presencia de halo de difusión	Diámetro del halo en mm
	Tipo antibiótico	Nitrofurantoína gentamicina amikacina meropenem Imipenem
	Grupo etario	0 a 17 años 18 a 59 años 60 años a más
	Sexo	Masculino Femenino
Resistencia Antimicrobiana	Presencia de halo de difusión	Diámetro del halo en mm
	Tipo antibiótico	ciprofloxacino norfloxacino levofloxacino cotrimoxazol eritromicina azitromicina tetraciclina
	Grupo etario	0 a 17 años 18 a 59 años 60 años a más
	Sexo	Masculino Femenino

VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES
Bacterias productoras de BLEE	Grampositivas	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Sataphylococcus coag. (-)</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. dysagalactiae</i>
	Gramnegativas	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i>

3.6. Procedimientos y Técnicas

La recolección de los datos de las variables en estudio se realizó usando como fuente el Registro de Microbiología del Laboratorio Clínico del hospital, y mediante la técnica del análisis documental.

Para tales fines se elaboró una ficha de registro como instrumento en el que se registró la información requerida (ver anexo 1), y que sirvió posteriormente para la elaboración de la base de datos y análisis estadístico.

Asimismo, se aplicó estadística descriptiva para caracterizar las variables del estudio en frecuencias absolutas y relativas, así como las medidas de centralización y dispersión. La estadística inferencial sirvió para la contrastación de las hipótesis planteadas mediante el modelamiento de los patrones en los datos y extracción de inferencias acerca de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de las bacterias BLEE.

3.7. Plan de Análisis de Datos

Las mediciones sobre las variables de estudio recolectadas de la población, fueron inicialmente tabuladas y ordenadas en una hoja de Microsoft Excel 2013; donde las variables tomaron las posiciones de las columnas y las unidades de análisis las filas.

El análisis univariado de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), e intervalos de confianza al 95%; y la variable cuantitativa (edad del paciente), mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico), previa determinación de la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks.

Los análisis previamente descritos se realizarón usando los programas informáticos Microsoft Excel 2013, infostat/E versión 8 y SPSS versión 22.0.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Resultados

Tabla 01: Distribución de frecuencias de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE.

Antibiótico	Sensible		Resistente		No información	
	N	%	N	%	N	%
Imipenem	27	96,4	1	3,6
Meropenem	27	96,4	1	3,6
Amikacina	23	82,1	5	17,9
gentamicina	3	10,7	14	50,0	11	39,3
ciprofloxacino	6	21,4	22	78,6
Ceftazidima	1	3,6	27	96,4
nitrofurantoína	10	35,7	3	10,7	15	53,6
cefoperazona	0	0,0	20	71,4	8	28,6
Cefuroxima	0	0,0	28	100,0
Ceftriaxona	0	0,0	28	100,0
Cefotaxime	0	0,0	8	28,6	20	71,4
amoxicilina ac.						
Clavulánico	0	0,0	28	100,0
cotrimoxazol	0	0,0	1	3,6	27	96,4

Fuente: Elaboración propia

En el estudio de sensibilidad y resistencia frente a los antimicrobianos, los aislamientos de bacterias productoras de BLEE presentaron un importante nivel de sensibilidad frente a carbapenemes (meropenem e imipenem) con un 96,43% (IC95%: 89,6 a 100,0), seguido de amikacina con un 82,14% (IC95%: 67,9 a 96,3). En cuanto a sus niveles de resistencia este se presentó con elevados niveles de la misma frente al resto de betalactámicos, debido a su naturaleza BLEE. Presentándose así mismo un elevado nivel de co-resistencia frente a la amoxicilina ácido clavulánico 100,00%) y ciprofloxacino 78,57%.

Gráfico 01: Distribución de frecuencias de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE

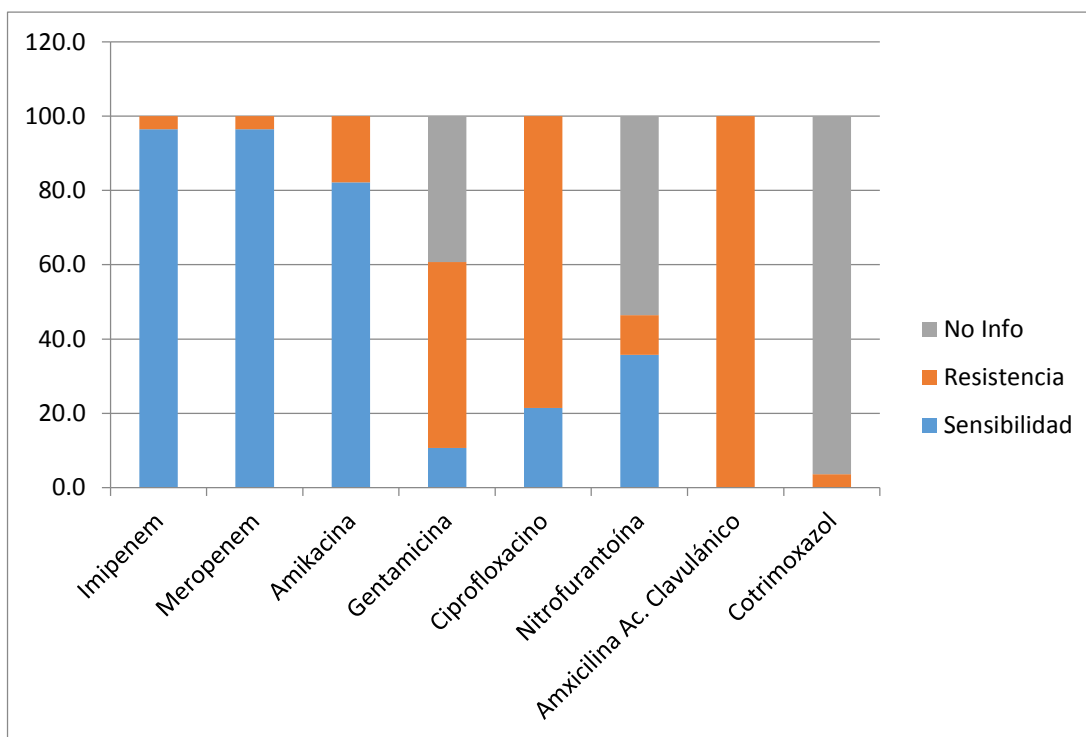


Tabla 02. Distribución de frecuencias de las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes

Especie bacteriana	N	(%)	IC95%
<i>E. coli</i>	18	64,29	46,5 a 82,0
<i>K. pneumoniae</i>	10	35,71	18,0 a 53,5
Total	28	100.00	

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la producción de BLEE, esta fue investigada en las especies *K. pneumoniae* y *E. coli*, tal como lo sugiere el instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CLSI). Las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: 64,29% (IC95%: 46,5 a 82,0) para *E. coli* y 35,71% (IC95%: 18,0 a 53,5) para *K. pneumoniae*.

Gráfico 02: Distribución de frecuencias de las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes

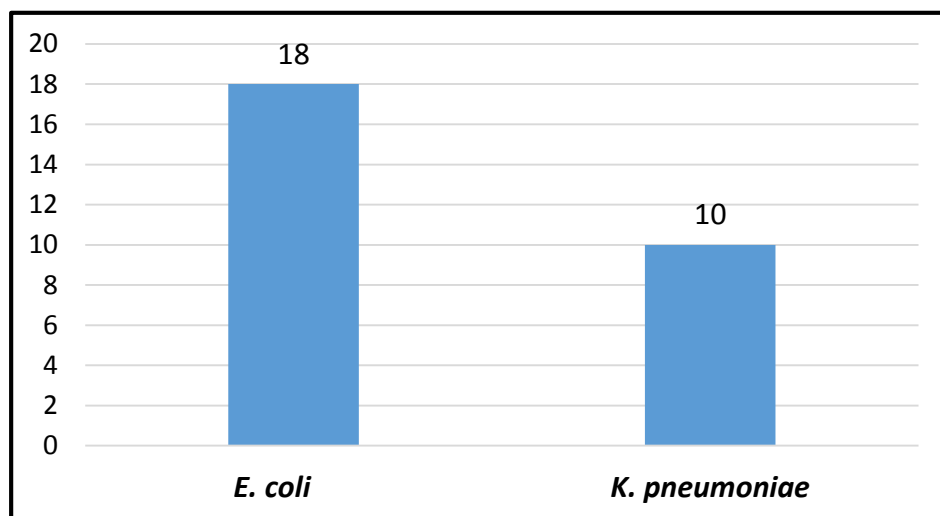


Tabla 03: Frecuencias de los antibióticos con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo.

Antibiótico	Edad				Sexo			
	18 a 59 N (%)	60 a más N (%)	Menos de 18 N (%)	Total N (%)	Femenino N (%)	Masculino N (%)	Total (%)	N
Imipenem	10 (37,0)	15 (55,6)	2 (7,4)	27 (100,0)	12 (44,4)	15 (55,6)	27 (100,0)	
Meropenem	10 (37,0)	15 (55,6)	2 (7,4)	27 (100,0)	12 (44,4)	15 (55,6)	27 (100,0)	
Amikacina	9 (39,1)	12 (52,2)	2 (8,7)	23 (100,0)	9 (39,1)	14 (60,9)	23 (100,0)	

Fuente: Elaboración propia

Los antibióticos a las que las bacterias presentaron mayor sensibilidad fueron el imipenem, meropenem y amikacina, con una frecuencia de 96,43%, 96,43% y 82,14%, respectivamente.

Los antibióticos con mayor sensibilidad fueron más frecuentes en las bacterias BLEE aisladas de pacientes con más de 60 años, seguido por el de 18 a 59 años.

Asimismo, estos antibióticos de mayor sensibilidad se presentaron en una frecuencia mayor en las bacterias BLEE aisladas de pacientes masculinos.

Gráfico 03. Frecuencias de los antibióticos con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo

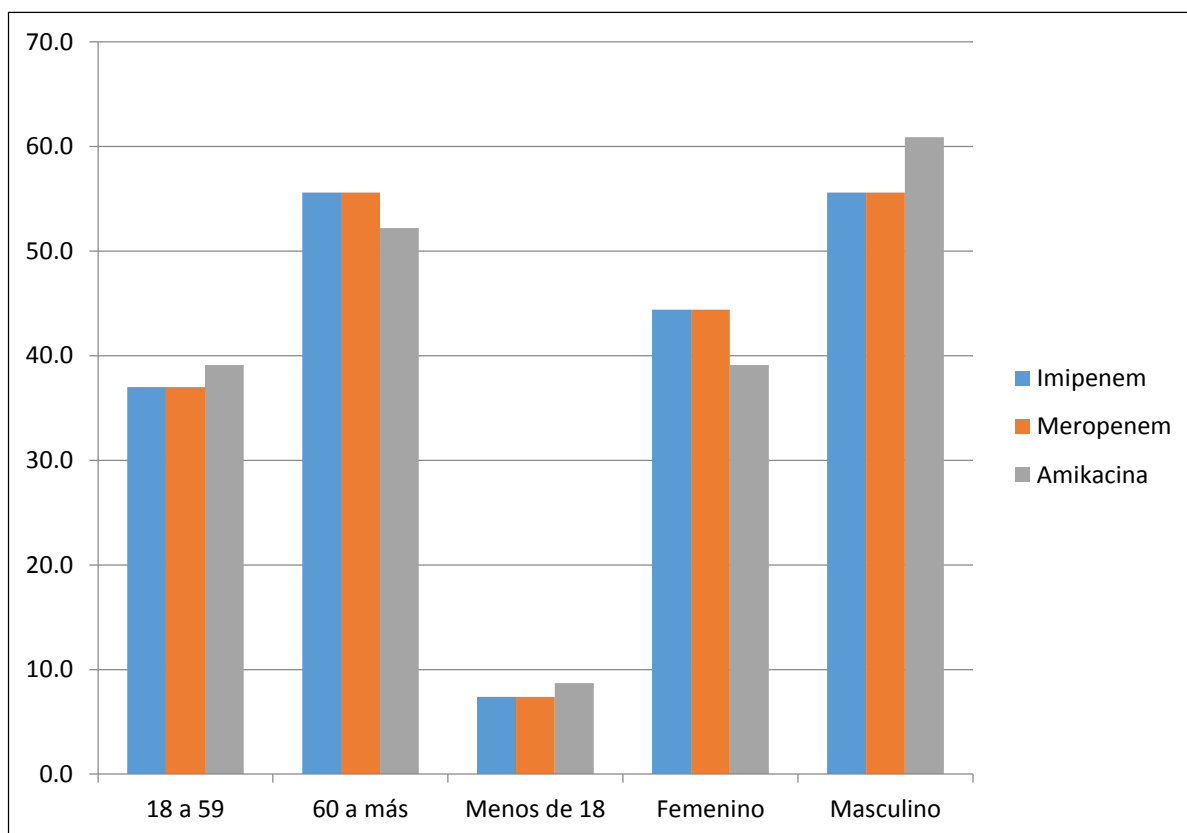


Tabla 04: con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario Antibióticos y sexo

Antibiótico	Edad			Total N (%)	Sexo		Total N (%)
	18 a 59 N (%)	60 a más N (%)	Menos de 18 N (%)		Femenino N (%)	Masculino N (%)	
ciprofloxacino	8 (36,4)	14 (63,6)	0 (0,0)	22 (100,0)	11 (50,0)	11 (50,0)	22 (100,0)
amoxicilina ac. clavulánico	11 (39,3)	15 (53,6)	2 (7,1)	28 (100,0)	13 (46,4)	15 (54,6)	28 (100,0)

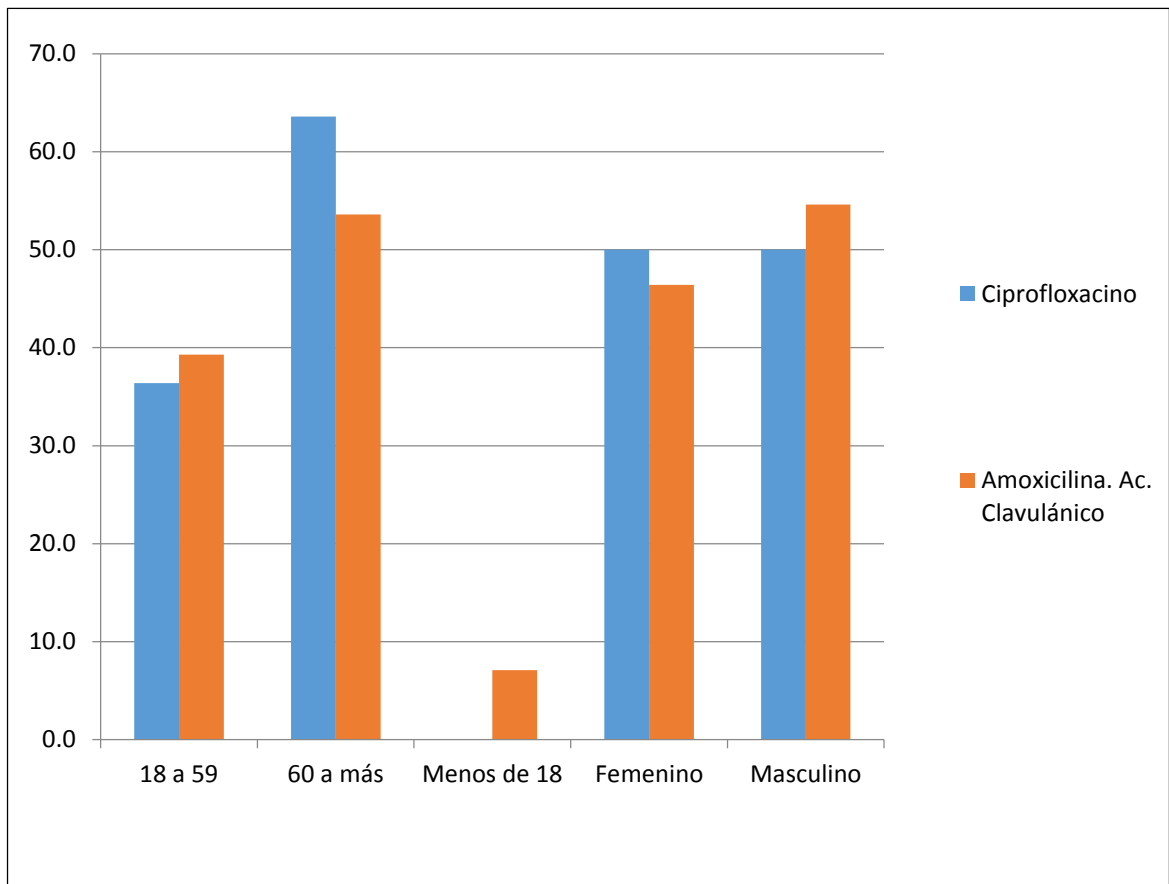
Fuente: Elaboración propia

Los antibióticos a las que las bacterias presentaron mayor resistencia fueron la amoxicilina ac. clavulánico y el ciprofloxacino, con una frecuencia de 100,00%, y 78,57%, respectivamente.

En cuanto a la distribución según edad de los antibióticos con mayor resistencia en bacterias BLEE, se encontró que, éstos fueron más frecuentes en los pacientes mayores de 60 años: ciprofloxacino 63,6% y amoxicilina ac. Clavulánico 53,6%

En cuanto a la distribución según sexo, se observó que, el Ciprofloxacino fue similar en bacterias BLEE aisladas tanto varones como en mujeres (50,0%); sin embargo, la Amoxicilina Ac. Clavulánico fue más frecuente (54,6%) en la de los varones.

Gráfico 04. Frecuencias relativas de los antibióticos con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE, distribuidas según el grupo etario y sexo.



4.2. DISCUSION DE RESULTADOS

Las infecciones por bacterias productoras de BLEE han aumentado en todo el mundo y son una causa importante de fracaso terapéutico. Estas representan un motivo de grave preocupación en el tratamiento de infecciones en entornos hospitalarios, especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI) donde aumentan los costes, la duración de la estancia y la mortalidad. En este sentido, el mal uso de antimicrobianos ha llevado a agotar aquellos considerados “de reserva” dejando un panorama poco alentador para el futuro.

En nuestro estudio, de los 28 pacientes ingresados en áreas críticas del Hospital Docente Las Mercedes durante el periodo enero – abril 2018, 54 (40,3%) presentaron cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE. Siendo *E. coli* la especie que se halló con mayor frecuencia (35,19%[n=19]) este resultado concuerda con otros estudios realizados en ámbito hospitalario donde hallan la frecuencia de *E. coli* en 45.4%(1), así mismo, estudios nacionales permiten conocer que la frecuencia de esta bacteria en hospitales de Lima es muy similar (55,8%)(2). El éxito de esta especie radica en su ubicuidad, sus factores de virulencia y patotipos altamente específicos que suelen circular en nosocomios (UPEC y ExPEC).

Por otro lado en la misma localidad donde se ejecutó el presente estudio se demostró que la colonización bacteriana por *E. coli* es muy frecuente en UCI (3), lo cual puede ser una de las principales razones que expliquen esta frecuencia, debido a que es conocido que toda infección debe ser precedida por colonización. En los estudios antes mencionados *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE fue la bacteria que ocupó el

segundo lugar en frecuencia de infecciones a nivel intra hospitalario. Es importante señalar que la mayoría de estudios realizados en UCI refieren una mayor frecuencia de *E. coli* sin embargo esto no refleja su nivel de transmisibilidad, lo cual representa un hallazgo atrayente.

En efecto, en un estudio multicéntrico realizado en 13 UCI europeas, se utilizaron los datos de vigilancia prospectiva y un modelo matemático para estimar las capacidades de transmisión y los números de reproducción de admisión única (R_A) de *E. coli* y enterobacterias diferentes a ésta. destacando que *K. pneumoniae*, era 3.7 veces más transmisibles que *E. coli* (4) este hallazgo explicaría por qué esta bacteria a pesar de presentar una elevada frecuencia en este tipo de servicios no representa el principal agente causal de brotes.

En cuanto a la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias productoras de BLEE, en el presente estudio los carbapenemes y aminoglucósidos (con excepción de gentamicina) presentaron muy buena actividad, lo que los convierte en la mejor alternativa a emplear en este servicio. Estos resultados son avalados con el estudio de Colquechahua et al. quienes hallaron que las enterobacterias productoras de BLEE aisladas de coprocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima-Perú presentaban un nivel de resistencia a la amikacina tan solo de 1,3% siendo todos sensibles al imipenem y meropenem (5).

Los carbapenemes representan una de las últimas líneas de defensa terapéutica que tenemos frente a bacilos gramnegativos y representan el tratamiento de elección frente a bacterias con este mecanismo de resistencia. Por ello, el gran interés por preservarlos para situaciones especiales, como la estancia en cuidados crítico.

Una de las estrategias que se realizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas sobre todo a nivel nosocomial es el desescalamiento terapéutico, que consiste en sustituir la terapia de amplio espectro por otra de menor espectro cuando se obtiene el resultado del estudio microbiológico (6). En este sentido, la sensibilidad que se presenta a amikacina (82,14%) debería ser considerada para su empleo, solo o en combinación con otros antimicrobianos en la terapia empírica que suele aplicarse a los pacientes de cuidados críticos antes de tener un resultado de cultivo microbiológico. Esto evitaría el uso de carbapenemes los cuales necesitan ser reservados para situaciones puntuales como en las infecciones producidas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en donde lamentablemente estos ya están dejando de ser efectivos (7).

En cuanto a la resistencia de enterobacteriáceas productoras de BLEE es de resaltar que en nuestro estudio hubo un completo nivel de resistencia frente a amoxicilina/ac. Clavulánico. de acuerdo a la definición de BLEE los inhibidores de betalactamasa deben de presentarse sensibles, la resistencia a estos inhibidores puede asociarse a otros mecanismos concomitantes tales como producción de AmpC , oxacilinasas tipo 1 (OXA-1) o producción de IRT (*inhibitor-resistant TEM mutant*) (8).

En contraste con este hallazgo se debe indicar que la resistencia a inhibidores de la betalactamas varía con el tipo de BLEE y con el tipo de betalactamasa. Así por ejemplo, tazobactam es mejor que ácido clavulánico en presencia de CTX-M y ambos son mejores que sulbactam en presencia de TEM y SHV. Aunque existe poca evidencia clínica, algunos resultados favorables fueron encontrados en relación al uso de piperacilina/tazobactam.

Sin embargo, estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos muestran que piperacilina/tazobactam tiene menor actividad que cefepime. En un estudio realizado recientemente se encontró similares resultados en el tratamiento de bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE con piperacilina/tazobactam, amoxicilina/ácido clavulánico y carbapenemes (9); sin embargo se debe precisar que Amoxicilina/ácido clavulánico puede ser una alternativa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad, mas no en cepas de origen hospitalario tal y como se describe en la presente investigación.

Aunque es conocido que la interpretación de la BLEE hace que se excluyan a los betalactámicos dentro de las opciones terapéuticas, como ya se mencionó anteriormente el origen y naturaleza de esta resistencia depende del gen que alberga para producirla, en este sentido, en las cepas productoras de CTX.M la utilización de ceftazidima como único substrato para revelar BLEE impediría una detección correcta. Habitualmente, la hidrólisis de este último antibiótico por estas enzimas es muy pobre, al contrario de lo que acontece con la mayoría de las BLEE de los grupos TEM y SHV. Por el contrario, la hidrólisis de la cefotaxima es muy eficiente con las CTX-M, siendo el mejor marcador para su detección. De este modo se pudo determinar que en los aislamientos obtenidos en la presente el 96,43% de bacterias productoras de BLEE presentó resistencia a ceftazidima lo que indicaría probablemente la presencia un gen distinto a CTX-M como causante de BLEE en este nosocomio, sin embargo se precisaría de posteriores estudios a nivel molecular para comprobar esta sospecha.

Respecto a la resistencia observada frente a quinolonas en nuestro estudio detectamos que el 78,57% de bacterias productoras de BLEE la presentaban. Esto correlaciona con

lo hallado por otros estudios a nivel hospitalarios donde se registran niveles de resistencia de hasta 91,67% (10). Esto indica que el uso de ciprofloxacino es completamente incompatible con el tratamiento de infecciones producidas por este tipo de bacterias. Este hecho se debe al uso tan extendido de este antimicrobiano para la mayoría de infecciones, no solo de origen urinario sino intestinal y respiratorio. Lo cual, ha llevado a su agotamiento y que en la actualidad su uso se restrinja a situaciones donde se halla evidencia microbiológica de su sensibilidad. Cabe mencionar que el acceso a antibióticos sin prescripción médica en Perú, es también un factor mayor, que contribuye al desarrollo de resistencia, para lo cual será necesario implementar programas integrales de vigilancia y control epidemiológico, con la participación informada del profesional de salud.

4.3. CONCLUSIONES

- Las especies bacterianas productoras de BLEE más frecuentes aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo, enero a abril del 2018, fueron *Escherichia coli* (64,29%) y *Klebsiella pneumoniae* (35,71%).
- Los antibióticos con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo, enero a abril del 2018, fueron el imipenem y meropenem, con una frecuencia de 96,4% y seguido por la amikacina con 82,1%. Asimismo, estos fueron más frecuentes en el sexo masculino (55,6%) y pacientes de 60 años a más (55,6%).
- Los antibióticos con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo, enero

a abril del 2018, fueron la amoxicilina ac. clavulánico y ciprofloxacino, con una frecuencia de 100,0% y 78,6%, respectivamente. Asimismo, estas fueron más frecuentes en pacientes de 60 años a más (63,6%), pero similar en ambos sexos (50,0%).

4.4. RECOMENDACIONES

- Estudiar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de bacterias BLEE y no BLEE en una muestra y tiempo más amplios, con el fin de mejorar la representatividad y poder realizar inferencias.
- Evaluar estudios complementarios prospectivos de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias BLEE, usando la técnica de concentración mínima inhibitoria (CMI), con el cual se podrá determinar el real nivel de susceptibilidad.
- Estudiar un mayor número de antimicrobianos de uso clínico frente a las especies bacterianas descritas, con el fin de ampliar el conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias productoras de BLEE.
- Proyectar estudios destinados a demostrar la causalidad de la resistencia antimicrobiana en cepas BLEE aisladas en la región Lambayeque, así como, la proponer estudios de intervención para mejorar el problema de salud pública que representa la resistencia antimicrobiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tejada-Llacsca PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, Gonzales LF, Cahuana J, Pari RM, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An la Fac Med* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 23];76(2):161–6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300009
2. Carrillo B. Bacterias Productoras de BLEE [Internet]. *Botica*. 2014 [cited 2018 Jun 24]. p. 3. Available from: <http://botica.com.ve/PDF/bleeB21.pdf>
3. Barrera Monterroso ML. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* en el Sanatorio privado “Nuestra Señora de Pilar” [Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2005 [cited 2018 Jun 24]. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2329.pdf
4. Morones-Esquivel I, Salgado-Muñoz T, Gonzaga-López T, Matamoros-Mejía A, Terán-González J, Arteaga-Vázquez S, et al. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos. *Med Int Mex* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 24];32(4):381–7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim164b.pdf>
5. Kengne M, Dounia AT, Nwobegahay JM. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of urine culture isolates from patients in Ndjamená, Chad.

- Pan Afr Med J [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 24];28:258. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29881501>
6. Penadillo Huashuayo ML, Rosas Carhuayal MV, Benites Azabache JC. Caracterización fenotípica de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el 2016 [Internet]. Universidad Norbert Wiener; 2017 [cited 2018 Jun 24]. Available from: [http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1528/TITULO - Rosas Carhuayal%2C Malena Virginia.pdf?sequence](http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1528/TITULO-Rosas%20Carhuayal%20Malena%20Virginia.pdf?sequence=1)
 7. Mendoza Hernández EA, Ocaña Paredes CA, Salazar Zuloeta J, Pecsén Monteza JE. Factores de riesgo para infección de tracto urinario por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en el servicio de medicina de Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque, durante el año 2016 [Internet]. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2017 [cited 2018 Jun 24]. Available from: <http://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/UNPRG/924/BC-TES-5709.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 8. Bustamante Canelo O. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido en pacientes con infección intrahospitalaria del tracto urinario, Hospital Regional Lambayeque. enero - julio 2015 [Internet]. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2017 [cited 2018 Jun 24]. Available from: <http://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/UNPRG/1256/BC-TES-TMP-88.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

9. Sobhan Ghafourian al, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 25];17:11–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.21775/cimb.017.011>
10. Espinoza C, Acosta Acosta LS, Escobar S. Determinar la resistencia antimicrobiana de las enterobacterias y el uso de antibióticos en pacientes de UCI de la Clínica D.A.M.E. 2014 [Internet]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2015 [cited 2018 Jun 24]. Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/3890>
11. Zahedi Bialvaei A, Samadi Kafil H, Ebrahimzadeh Leylabadlo H, Asgharzadeh M, Aghazadeh M. Dissemination of carbapenemases producing Gram negative bacteria in the Middle East. *Iran J Microbiol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jun 25];7(5):226–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719779>
12. Liakopoulos A, Mevius D, Ceccarelli D. A Review of SHV Extended-Spectrum β -Lactamases: Neglected Yet Ubiquitous. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 25];7:1374. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27656166>
13. Pierce KE, Peter H, Bachmann TT, Volpe C, Mistry R, Rice JE, et al. Rapid Detection of TEM-Type Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Mutations Using Lights-On/Lights-Off Probes with Single-Stranded DNA Amplification. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Jun 25];15(3):291–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157813000354>
14. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases:

- temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Jun 25];72(8):2145–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541467>
15. Oteo J, González-López JJ, Ortega A, Quintero-Zárate JN, Bou G, Cercenado E, et al. Inhibitor-Resistant TEM- and OXA-1-Producing *Escherichia coli* Isolates Resistant to Amoxicillin-Clavulanate Are More Clonal and Possess Lower Virulence Gene Content than Susceptible Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Jun 25];58(7):3874–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777096>
 16. Evans BA, Amyes SGB. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Jun 25];27(2):241–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696435>
 17. Akhi MT, Khalili Y, Ghottaslou R, Aghazadeh M, Seroush Bar Hagh MHI, Yousefi S. Prevalence of PER-1- type Extended-Spectrum Beta-Lactamaes in Clinical Strains of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Tabriz, Iran. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Jun 25];15(1):678–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493931>
 18. Amirkamali S, Naserpour-Farivar T, Azarhoosh K, Peymani A. Distribution of the bla OXA , bla VEB-1 , and bla GES-1 genes and resistance patterns of ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals in Tehran and Qazvin, Iran. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Jun 25];50(3):315–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700048>

19. Lezameta L, Gonzáles-Escalante E, Tamariz JH. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 25];27(3):345–51. Available from:
http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina_Experimental/v27_n3/pdf/a06v27n3.pdf
20. Thaden JT, Fowler VG, Sexton DJ, Anderson DJ, Anderson DJ. Increasing Incidence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Community Hospitals throughout the Southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Jun 25];37(1):49–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458226>
21. Jiménez Guerra G, Heras Cañas V, Béjar Molina L del C, Sorlózano Puerto A, Navarro Marí JM, Gutiérrez Fernández J. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 25];150(7):262–5. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6348546>
22. Rodríguez-Vidigal FF, Vera-Tomé A, Nogales-Muñoz N, Muñoz-Sanz A. Infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido tras cirugía cardíaca: su impacto en la mortalidad. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 24];23(4):321–6. Available from: www.elsevier.es/revcolcar
23. Colquehuanca Aliaga F, Sevilla Andrade C, Gonzales Escalante E. Enterobacterias

- productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2002 [cited 2018 Jun 24];32(1):26–32. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2015.v32n1/26-32/es>
24. Abanto Díaz C, Gonzáles Cabeza J, Ávila Verau E, Teran Rojas J, Castillo Diestra KM. Detección y caracterización genotípica de betalactamasas de *Escherichia coli* uropatógenas del Hospital Belén de Trujillo durante enero-abril de 2015 Detection and genotypic characterization of beta-lactamases in uropathogenic *Escherichia coli* of the Hospi. Pueblo Cont. 2017;28(1):57–66.
 25. Coaguila Cusicanqui L, Rodríguez Vega J, Ponce Arrasco RA, Román Campos N. Infección Intrahospitalaria por Bacterias GRAM Negativas No Fermentadoras en los Pacientes Hospitalizados en los Servicios de UCI-UCIN del Hospital Regional Lambayeque 2014. Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2018 Jun 25];1(2):56–60. Available from: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/21>
 26. Aguilar Gamboa F, Aguilar Martínez SL, Cubas Alarcón D, Coaguila Cusicanqui L, Valverde Fernández D, Moreno Mantilla Mario Cecilio, et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú Carriers of multiresistant bacteria of clinical importance in critical areas (ICU -INCU) from a Hospital at north of Peru. Horiz Med (Barcelona) [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 24];16(3):50–7. Available from: http://usmp.edu.pe/medicina/medicina/horizonte/2016_3/Art7_Vol16_N3.pdf



"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Pimentel, 15 de Agosto del 2018

CARTA N°071-UAP-FMHYCS-EP-TM-2018

Señora:
DRA. PATRICIA RAQUEL CHIRINOS GUEVARA
Directora del Hospital Regional Docente las Mercedes.



ASUNTO: Carta de Presentación

Es grato dirigirme a usted, en calidad de Coordinador de Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Universidad Alas Peruanas- Filial Chiclayo, y a la vez por medio de la presente, solicito autorización para que la Bachiller **PACHERRES BUSTAMANTE, LESVIA ESPERANZA** con código de matrícula **2012218101** identificada con **DNI N° 16621826**, pueda realizar su trabajo de Investigación en pacientes del "Hospital Regional Docente las Mercedes", y así tenga acceso al mismo con fines de obtener información que le permitan desarrollar su Proyecto de Investigación denominado **"SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI) DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES - CHICLAYO. ENERO- ABRIL 2018"**.

Esperando contar con su apoyo, me despido de usted manifestándole las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

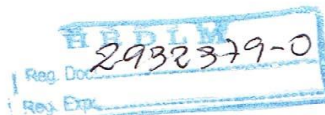


20/08/18
11:00am



HDTG/dyss
Adjunto: Copia simple de DNI

P.J. María de Oliva, Mz. B lote S/N Carretera Pimentel Km. 7.5, Lambayeque - Teléfono: (074) 202085
RPM: #951585111 - RPC: 940481120 - Website: <http://www.uap.edu.pe> E-mail: h_torres_c@uap.edu.pe





GOBIERNO REGIONAL DE LAMBAYEQUE
Gerencia Regional de Salud
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE "LAS MERCEDES"
CHICLAYO



HOSPITAL REGIONAL DOCENTE
LAS MERCEDES

N° 388/18

AUTORIZACIÓN

El Director y el Jefe de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Regional Docente "Las Mercedes", autoriza a:

PACHERRES BUSTAMANTE, LESVIA ESPERANZA

De la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Universidad Alas Peruanas – Filial Chiclayo, para realizar la Ejecución del Proyecto de Investigación Titulado: **"SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI) DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES - CHICLAYO. ENERO-ABRIL 2018"**, en el Departamento de Emergencia y Cuidados Intensivos de este Nosocomio, durante el periodo de Setiembre del presente año.

Chiclayo, Setiembre del 2018.

Tradición que protege tu salud!

GOBIERNO REGIONAL LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSP. REG. DOC. "LAS MERCEDES" - CHICLAYO

Dr. *Alfredo Llanusa Teque*
JEFE DE UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACION
CMP/39058 - RNE. 21596

ANEXO N° 03

FICHA RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE REGISTRO						
SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)						
I. DATOS DEL PACIENTE		Edad:.....años	Sexo		Masculino	Femenino
SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA						
II. BACTERIAS BLEE						
- Bacterias aisladas		1.....	2.....	3.....		
- Bacteria productora de BLEE		1.....	2.....	3.....		
- Antibióticos con sensibilidad (diámetro de halo)			
- Antibióticos con sensibilidad intermedia (diámetro de halo)			
- Antibióticos con resistencia (diámetro de halo)			

ANEXO N° 04

INTERPRETACIÓN DE HALOS DE DIFUSIÓN

Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión

Antibióticos y diámetros críticos para *Staphylococcus spp*

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIÁMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINAS				
penicilina	10 unidades	£ 28	-	>29
oxacilina (<i>s. aureus</i>) (<i>estafilococos coagulasa negativos</i>)	1ug	£10	11-12	>13
	1ug	£17	-	>18
GLICOPEPTIDOS				
Vancomicina	30ug	-	-	>15
teicoplanina	30ug	£10	11-13	>14
AMINOGLUCOSIDOS				

Gentamicina	10ug	£12	13-14	>15
FLUOROQUINOLONAS				
Norfloxacino	10ug	£12	13-16	>17
Ciprofloxacino	5ug	£15	16-20	>21
TETRACICLINA				
Tetraciclina	30 ug	£14	15-18	>19
MACROLIDOS				
Eritromicina	15ug	£13	14-22	>23
LINCOSAMIDAS				
Clindamicina	2ug	£14	15-20	>21
OTROS				
Cloranfenicol	30ug	£12	13-15	>18
Rifampicina	5ug	£16	17-19	>20
Nitrofurantoina	300ug	£14	15-16	>17
trimetoprim/sulfametoxazol	1.25/23.75ug	£10	11-15	>16

ANEXO N° 05

Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión

Antibióticos y diámetros críticos para *Enterococcus spp*

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIÁMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINAS				
ampicilina	10 ug	£ 16	-	>17
GLICOPEPTIDOS				
vancomicina	30ug	£ 14	15-16	>17
teicoplanina	30ug	£10	11-13	>14
AMINOGLUCOSIDOS				
gentamicina	120ug	6	7-9	>10
estreptomina	300ug	6	7-9	>10
FLUOROQUINOLONAS				
norfloxacino	10ug	£12	13-16	>17

ciprofloxacino	5ug	£15	16-20	>21
levofloxacino	5ug	£13	14-16	>17
TETRACICLINA				
tetraciclina	30 ug	£14	15-18	>19
MACROLIDOS				
eritromicina	15ug	£13	14-22	>23
OTROS				
rifampicina	5ug	£16	17-19	>20
nitrofurantoina	300ug	£14	15-16	>17

ANEXO N° 06

Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión

Antibióticos y diámetros críticos para *Pseudomona aeruginosa*

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIÁMETRO EN mm		
		R	I	S
CEFALOSPORINAS				
ceftazidima	30ug	£ 14	15-17	>18
cefepime	30ug	£ 14	15-17	>18
B LACTAMICOS/ INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
cefoperazona/sulbactam	75ug/30ug	15	16-20	>21
CARBAPENEMS				
imipenem	10ug	£13	14-15	>16
meropenem	10ug	£13	14-15	>16
MONOBACTAMS				
aztreonam	30 ug	£15	16-21	>22

AMINOGLUCIDO				
gentamicina	10ug	£12	13-14	>15
amikacina	30ug	£14	15-16	>17
QUINOLONAS				
norfloxacino	10ug	£12	13-16	>17
ciprofloxacino	5ug	£15	16-20	>21
ofloxacino	5ug	£12	13-15	>16

ANEXO N° 07

Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión

Antibióticos y diámetros críticos para *Acinetobacter spp*

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIÁMETRO EN mm		
		R	I	S
COMBINACION DE B LACTAMICO/ INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
ampicilina/sulbactam	10/10 ug	£ 11	12-14	>15
CEFALOSPORINAS				
ceftazidima	30ug	£14	15-17	>18
ceftriaxona	30ug	£13	14-20	>21
cefotaxima	30ug	£14	15-20	>23
cefepime	30ug	£14	15-17	>18
CARBAPENEMS				
imipenem	10ug	£13	14-15	>16
meropenem	10ug	£13	14-15	>16

MONOBACTAMS				
aztreonam	30ug	£15	16-21	>22
AMINOGLUCOSIDOS				
gentamicina	10ug	£12	13-14	>15
amikacina	30ug	£14	15-16	>17
QUINOLONAS				
norfloxacino	5ug	£12	13-16	>17
ciprofloxacino	5ug	£15	16-20	>21
ofloxacino	5ug	£12	13-15	>16
TETRACICLINA				
tetraciclina	30ug	£14	15-18	>19
OTROS				
cloranfenicol	30ug	£12	13-17	>18
trimetropim/sulfametoxazol	1.25/23.75ug	£10	11-15	>16

ANEXO N° 08

Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión

Antibiótico y Diámetro Crítico para Enterobacterias

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO	DIÁMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINA				
ampicilina	10 ug	£ 13	14-16	>17
CEFALOSPORINA				
cefalotina	30ug	£14	15-17	>18
cefuroxima axetil (oral)	30ug	£14	15-22	>23
cefuroxima sodium (parenteral)	30ug	£14	15-17	>18
cefoxitina	0ug	£14	15-17	>18
cefotaxima	0ug	£14	15-22	>23
ceftriaxona	0ug	£13	14-20	>21
ceftazidima	0ug	£14	15-17	>18

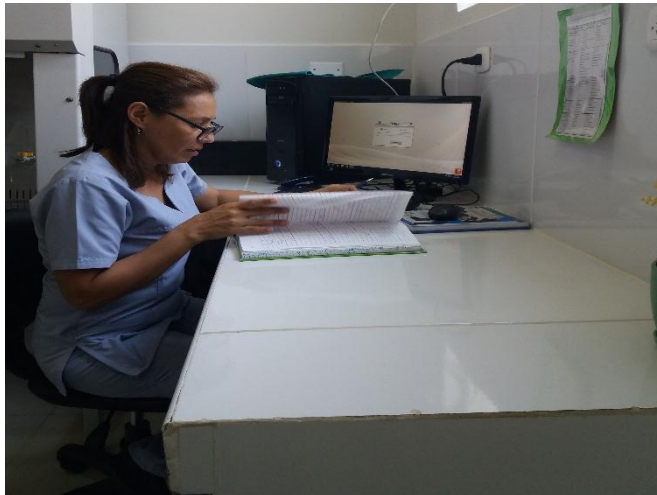
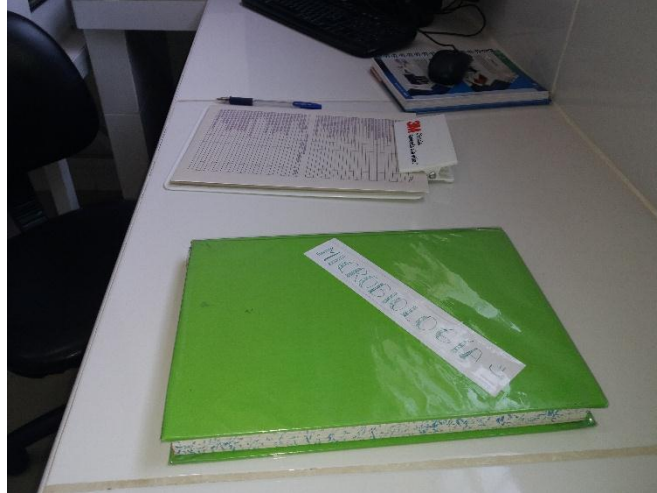
cefixima	5ug	£15	16-18	>19
cefpirome	30ug	£14	15-17	>18
cefepime	30ug	£14	15-17	>18
B LACTAMICO/INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
ampicilina/ sulbactam	10/10 ug	£11	12-14	>15
amoxicilina/ácido clavulánico	20/10ug	£11	14-17	>18
cefoperazona/sulbactam	75ug/30ug	£13	16-20	>21
MONOBACTAMS				
aztreonam	30ug	£15	16-21	>22
CARBAPENEMS				
imipenem	10ug	£13	14-15	>16
meropenem	10ug	£13	14-15	>16
AMINOGLUCOSIDOS				
gentamicina	10ug	£12	13-14	>15
amikacina	30ug	£14	15-16	>17
QUINOLONAS				

ácido nalidíxico	30ug	£13	14-18	>19
norfloxacino	10ug	£12	13-16	>17
ciprofloxacino	5ug	£15	16-20	>21
ofloxacino	5ug	£12	13-15	>16
TETRACICLINA				
tetraciclina	30ug	£14	15-18	>19
OTROS				
cloranfenicol	30ug	£12	13-17	>18
trimetropim/sulfametoxazol	1.25/23.75ug	£10	11-15	>16

ANEXO N° 09

FOTOGRAFÍAS DEL ESTUDIO EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES – CHICLAYO, 2018.

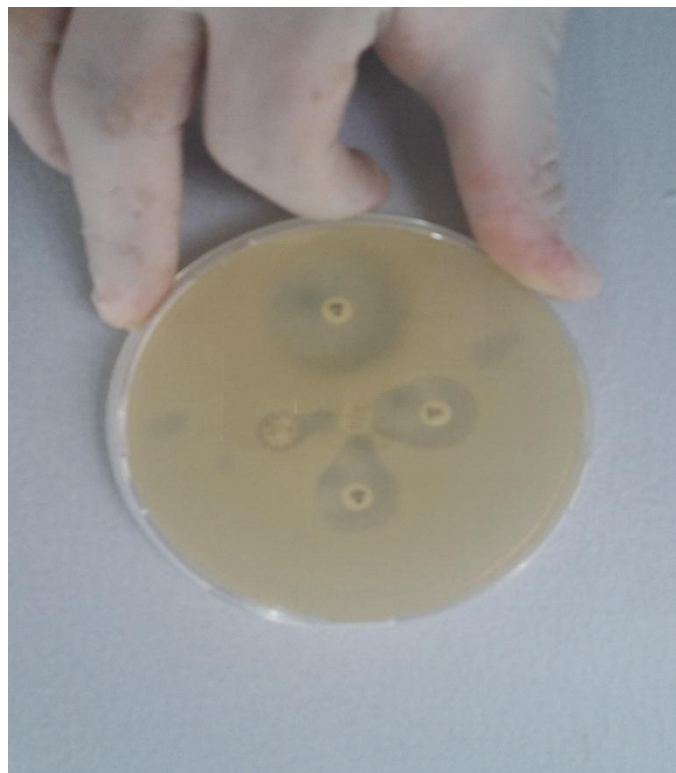
Recolección de datos



Con la encargada del servicio de Microbiología



DETECCIÓN DE BLEE POR EL MÉTODO JARLIER



ANEXO N° 10

MATRIZ DE CONSISTENCIA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	VARIABLE DE INVESTIGACIÓN	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN
<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cuál es la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018.</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL</p> <p>Las bacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero- Abril 2018, son Sensibles a Gentamicina, Amikacina y Nitrofurantoina; y Resistentes a Ciprofloxacino, Levofloxacino y Cotromoxazol.</p>	<p>Variable Independiente:</p> <p>sensibilidad y resistencia antimicrobiana.</p> <p>- Presencia de halo de difusión : diámetro del halo en mm</p> <p>-Tipo de antibiótico</p> <p>Sensibles: Nitrofurantoína, Gentamicina, Amikacina, Meropenem, Imipenem</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de temporalidad retrospectiva.</p>

PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS		
<p>¿Cuáles son las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuentes en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018?</p>	<p>Determinar las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuencia en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018</p>	<p><i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> son las especies bacterianas productoras de BLEE aisladas más frecuentes en pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.</p>	<p>Resistencia: ciprofloxacino, Norfloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Eritromicina, Azitromicina, Tetraciclina</p> <p>-Grupo etáreo: 0 a 17 años 18 a 59 años 60 años a más</p>	
<p>¿Cuál es el antibiótico con mayor sensibilidad en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etáreo de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018?</p>	<p>Identificar el antibiótico con mayor Sensibilidad en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etáreo de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.</p>	<p>El meropenem es el antibiótico de mayor Sensibilidad en bacterias productoras BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etáreo de pacientes de la Unidad Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.</p>	<p>-Sexo: Masculino Femenino</p> <p>Variable dependiente: bacterias productoras de BLEE</p> <p>-Grampositivas: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Sataphylococcus coag.</i> (-), <i>Enterococcus faecalis</i>,</p>	

<p>¿Cuál es el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018?</p>	<p>Identificar el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.</p>	<p>El ciprofloxacino es el antibiótico con mayor resistencia en bacterias productoras de BLEE de acuerdo al sexo y el grupo etario de pacientes de la UCI del Hospital Regional Docente las Mercedes Chiclayo. Enero –Abril 2018.</p>	<p><i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. dysagalactiae</i>.</p> <p><i>Gramnegativas: Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.</p>	
---	--	---	---	--