



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

**ESCUELA PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“DETECCIÓN DE *Escherichia coli* PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO Y SU
ASOCIACIÓN CON LA FERMENTACIÓN DE LACTOSA,
PACIENTES DE UN HOSPITAL PÚBLICO – LIMA 2018”**

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

CARLOS ALEJANDRO FLÓREZ BUTRÓN

ASESOR:

LIC. RAMIREZ FONTELA CESAR

Lima, Perú

2019

HOJA DE APROBACIÓN

CARLOS ALEJANDRO FLÓREZ BUTRÓN

**“DETECCIÓN DE *Escherichia coli* PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO Y SU
ASOCIACIÓN CON LA FERMENTACIÓN DE LACTOSA,
PACIENTES DE UN HOSPITAL PÚBLICO – LIMA 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

LIMA – PERÚ

2019

Se dedica este trabajo:

A mis padres Juan Carlos Flórez y Miryam
Margarita Butrón por tanto apoyo y
esfuerzo ayer hoy y siempre.

Se agradece por su contribución para el desarrollo de esta Tesis:

A Jhoana Guerrero por su apoyo, paciencia y por siempre estar presente.

Al Lic. Jaime Figueroa por el apoyo académico, su gran colaboración y amistad.

RESUMEN

Objetivo: Se busca conocer la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y su asociación con la fermentación de lactosa; según el sexo, la edad y los tipos de muestra.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se evaluaron 374 cepas de *E. coli* entre los meses de setiembre del 2017 y marzo del 2018 provenientes del servicio de microbiología de un hospital público. Se identificaron las muestras mediante pruebas bioquímicas y la fermentación de lactosa por siembra en agar Mac Conkey, además la detección de BLEE fue por el método de Jarlier y el método automatizado con el BD Phoenix M50.

Resultados: De las 374 muestras 155 (86.6%) eran BLEE con lactosa positivo y 24 (13.4%) eran BLEE con lactosa negativo.

Conclusiones: Se concluye que hay un mayor número de cepas que presentan BLEE con lactosa positiva y en menor cantidad de lactosa negativa. La mayor cantidad de cepas se encontró en mujeres entre 55 y 72 años donde la orina resaltaba entre las muestras.

Palabras Clave: *Escherichia coli*, betalactamasas de espectro extendido (BLEE), lactosa positiva, lactosa negativa.

ABSTRACT

Objective: The aim is to know the frequency of *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and their association with lactose fermentation; According to sex, age and sample types.

Material and Methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out. We evaluated 374 strains of *E. coli* between the months of September 2017 and March 2018 from the microbiology service of a public hospital. Samples were identified by biochemical tests and lactose fermentation by sowing on Mac Conkey agar, in addition the ESBL detection was by the Jarlier method and the automated method with the BD Phoenix M50.

Results: Of the 374 samples 155 (86.6%) were ESBL with positive lactose and 24 (13.4%) were ESBL with negative lactose.

Conclusions: It is concluded that there is a greater number of strains that present ESBL with positive lactose and less negative lactose. The largest number of strains was found in women between 55 and 72 years old where urine stood out among the samples.

Key Words: *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), positive lactose, negative lactose.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	01
HOJA DE APROBACIÓN.....	02
DEDICATORIA.....	04
AGRADECIMIENTO.....	05
RESUMEN.....	06
ABSTRACT.....	07
ÍNDICE.....	08
LISTA DE TABLAS.....	09
LISTA DE GRÁFICOS.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Planteamiento del Problema.....	12
1.2. Formulación del Problema.....	13
1.2.1. Problema General.....	13
1.2.2. Problemas Específicos.....	13
1.3. Objetivos.....	14
1.3.1. Objetivo General.....	14
1.3.2. Objetivos Específicos.....	14
1.4. Justificación.....	16
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Bases Teóricas.....	17
2.2. Antecedentes.....	21
2.2.1. Antecedentes Internacionales.....	21
2.2.2. Antecedentes Nacionales.....	25
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1. Diseño del Estudio.....	30
3.2. Población.....	30
3.2.1. Criterios de Inclusión.....	30
3.2.2. Criterios de Exclusión.....	31
3.3. Muestra.....	31
3.4. Operacionalización de Variables.....	32
3.5. Procedimientos y Técnicas.....	33
3.6. Plan de Análisis de Datos.....	34
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
4.1. Resultados.....	35
4.2. Discusión.....	44
4.3. Conclusiones.....	47
4.4. Recomendaciones.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53
MATRIZ DE CONSISTENCIA	58

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Distribución de la muestra según sexo.....	35
Tabla N° 2: Distribución de la muestra según edad.....	36
Tabla N° 3: Frecuencia en el tipo de muestra.....	37
Tabla N° 4: Distribución de la muestra según la fermentación de lactosa.....	38
Tabla N° 5: Distribución de la muestra según la presencia de BLEE.....	39
Tabla N° 6: Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa...	40
Tabla N° 7: Nivel de significación de las variables principales.....	41
Tabla N° 8: Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según sexo.....	41
Tabla N° 9: Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según edad.....	42
Tabla N° 10: Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según tipo de muestra.....	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Distribución de la muestra según sexo.....	35
Gráfico N° 2: Distribución de la muestra según su edad.....	36
Gráfico N° 3: Frecuencia en el tipo de muestras.....	37
Gráfico N° 4: Distribución de la muestra según la fermentación de lactosa....	38
Gráfico N° 5: Distribución de la muestra según la presencia de BLEE.....	39
Gráfico N° 6: Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa.....	40

INTRODUCCION

El aumento de la resistencia a los antibióticos ya es un problema a nivel mundial, uno de los mecanismos de resistencia más comunes son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), estas son enzimas que pueden inactivar a los antibióticos como las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, además de los monobactam. El problema que anteriormente era propio de centros hospitalarios ahora es más frecuente en la comunidad debido al uso indiscriminado de antibióticos por personas que se auto medican sin consultar al personal de salud. (6, 8, 9,15, 16)

En la familia de las Enterobacterias encontramos al agente más común ya sea a nivel hospitalario o de la comunidad que cuenta con la capacidad de generar resistencia a los antibióticos, nos referimos a la *Escherichia coli* que se encuentra más frecuente en infecciones del tracto urinario, estas bacterias tienen la capacidad de descomponer el triptófano en indol y fermentar lactosa pero en algunos casos es incapaz de fermentar la lactosa, generando de esta manera confusión en su identificación. (12, 17, 3)

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del Problema:

El aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos, mayormente por cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), constituye un problema terapéutico y epidemiológico de gran importancia a nivel mundial. Los aislamientos de cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*) con BLEE han aumentado tanto en la comunidad como en el entorno hospitalario. Estas betalactamasas son enzimas producidas por bacilos Gram negativos, principalmente en enterobacterias, siendo de estas la *E. coli* la más frecuente ya sea en el entorno hospitalario como en la comunidad. (1, 2)

Una de las principales características de este tipo de bacterias es su capacidad para fermentar la lactosa, esto sumado a su frecuencia hace que su identificación sea más fácil. Sin embargo, en algunas cepas de *E. coli* no se observa la misma característica de la fermentación de lactosa, generando así una dificultad al momento de su identificación. (3)

Al reconocer que las cepas de *E. coli* pueden fermentar lactosa (Lac. positiva) y no fermentar lactosa (Lac. negativa) se podría usar como dato para encontrar alguna relación con la presencia de resistencia a los antibióticos causados por BLEE. (4) De esta forma se tendría en cuenta

una variable importante al momento de la identificación de la resistencia bacteriana.

En las bibliografías disponibles no hay muchos estudios que hablen de las cepas de *E. coli* lactosa negativas, ni que las comparen con cepas de *E. coli* lactosa positiva. (5) Siendo esto un problema ya que por la falta de estudios se podría obviar en algunos casos la característica de la cepa en cuestión, lo que generaría un diagnóstico errado que conllevaría a un mayor costo en el tratamiento del paciente.

1.2. Formulación del Problema:

1.2.1. Problema General:

¿Cuánto es la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018?

1.2.2. Problemas Específicos:

- ¿Cuánto es la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el sexo?

- ¿Cuánto es la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según la edad?
- ¿Cuánto es la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el tipo de muestra?

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo General:

Establecer la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018.

1.3.2. Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el sexo.

- Determinar la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según la edad.
- Determinar la frecuencia de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el tipo de muestra.

1.4. Justificación:

Existen pocos estudios realizados en las cepas de *E. coli* lactosa negativa, lo cual puede generar confusiones al identificar a la cepa ya que la mayoría de veces esta bacteria es lactosa positiva, esto podría causar problemas al momento del diagnóstico si no se le presta atención a las cepas que no fermentan lactosa.

La presente investigación quiere ampliar los datos sobre las cepas de *E. coli* que no fermentan lactosa (Lactosa negativos) debido a que es una característica importante que no debe dejarse sin analizar.

Se justifica en la necesidad de observar el comportamiento de las cepas de *E. coli* lactosa negativa y la relación con la producción de BLEE, de ese modo darle un mayor interés al momento de su identificación en base al aislamiento, asimismo ver si guarda alguna relación con el sexo, la edad y con el tipo de muestra obtenida del paciente. Los datos obtenidos ayudaran a orientar al profesional de laboratorio para la detección de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Bases Teóricas:

En el entorno de la microbiología clínica se encuentra un problema que va en aumento, este es la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias que es un serio problema a nivel mundial. Se estima que en los Estados Unidos anualmente mueren más de 23,000 personas al año como resultado de infecciones causadas por bacterias multiresistentes y en Europa se calcula aproximadamente 25,000 casos por año. (6) Teniendo presente que este es un problema a nivel mundial, gran cantidad de estudios han demostrado que el problema de la resistencia es más frecuente en los países de América Latina debido a que la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) tiene una gran frecuencia de producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en dicha región en comparación con el resto del mundo. (28)

A este problema se le agrega el hecho de que las infecciones por bacterias multiresistentes son difíciles de tratar, en muchas ocasiones se procede a realizar un tratamiento empírico no efectivo, además aumentan los costos de salud debido a la estadía prolongada en los hospitales, sin mencionar el alto costo de los antibióticos requeridos para el tratamiento.

De esta forma se demuestra que el desarrollo de nuevos antibióticos, el uso indiscriminado e irracional (automedicarse) y la presión evolutiva que es ejercida por el uso constante de antibióticos para el tratamiento favoreció al incremento de cepas resistentes. (7, 27)

Existen dos grandes grupos de bacterias, las Gram positivas y Gram negativas, ambas poseen distintos mecanismos de resistencia. Las bacterias Gram negativas tienen una gran variedad de mecanismos de resistencia, de los cuales el más frecuente es la producción de enzimas inactivadoras de los antibióticos betalactámicos (betalactamasas). (8) De estas enzimas la más frecuente es la llamada betalactamasa de espectro extendido o extended spectrum betalactamases (BLEE o en inglés ESBL).

Las BLEE son enzimas mediados por plásmidos en bacilos Gram negativos mayormente en enterobacterias. En la clasificación de Bush y Jacoby se encuentran en el grupo 2be, (ANEXO 1) estas enzimas permiten inactivar a las penicilinas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas de primera (cefalotina), segunda (cefuroxima), tercera (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima) y cuarta generación (cefepime), incluyendo los monobactam (aztreonam), siendo así una enzima resistente a los betalactámicos con la excepción de los carbapenems, las cefamicinas (cefoxitina, cefotetán) y las combinaciones de dichos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, como el tazobactam y el sulbactam, además suelen ser resistentes a otros antimicrobianos como las fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y aminoglucósidos (amikacina y

gentamicina). (9, 10, 11, 33)

En los aislamientos de cepas con sospecha de presentar BLEE se identifican los siguientes diámetros en los halos de inhibición: aztreonam (30 µg) ≤ 17 mm, cefotaxima (30 µg) ≤ 22 mm, ceftazidima (30 µg) ≤ 17 mm y ceftriaxona (30 µg) ≤ 19 mm. Uno de los métodos confirmatorios llamado también método americano consiste en la comparación de los diámetros de los halos de ceftazidima con ceftazidima – ácido clavulánico o cefotaxima con cefotaxima – ácido clavulánico; la diferencia entre los halos de los discos combinados > a 5 mm comparados con los discos solos muestra la presencia de BLEE. La Sociedad Francesa de Microbiología propuso otro método confirmatorio (ANEXO 3) en el cual se ve el efecto de expansión que se genera entre el disco inhibidor de amoxicilina ácido clavulánico y los discos de ceftazidima, cefotaxima, aztreonam y cefepime al estar a una distancia de 2 cm del disco inhibidor. (29, 30)

A nivel mundial se ha aumentado la resistencia de los uropatógenos en la comunidad, no solo a los antimicrobianos usados como primera línea de defensa como las aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación, trimetoprim /sulfametoxazol, ciprofloxacina y norfloxacina, sino que a varios antimicrobianos debido a las cepas productoras de BLEE. (14)

El problema de la resistencia bacteriana producida por BLEE es que antes era frecuentemente encontrada en hospitales y menos en la comunidad, pero actualmente, hay un gran aumento en pacientes provenientes de la

comunidad y gran parte de este problema es debido al uso indiscriminado de antibióticos por parte de las personas de la comunidad que se auto medican sin tener una evaluación apropiada por parte del personal de salud, generando así la resistencia a los antibióticos. (15, 16)

Entre los bacilos Gram negativos el grupo más grande y heterogéneo es la familia Enterobacteriaceae (Enterobacterias), las cuales se encuentran de manera universal en suelo, agua, vegetación y forman parte de la microbiota intestinal de los animales, incluido el ser humano. De la familia de las Enterobacterias, el agente más frecuente de procesos causante de infecciones intrahospitalarias y de la comunidad es la *Escherichia coli* (*E. coli*), con un alta prevalencia y capacidad de generar resistencia a los antimicrobianos. (26, 12)

La *Escherichia coli* es el agente etiológico con mayor frecuencia en infecciones del tracto urinario, además de la principal causa de meningitis neonatal, también es responsable de infecciones intestinales, neumonías nosocomiales entre otras. (17) Las cepas de *E. coli* son capaces de producir enzimas betalactamasas cromosómicas o extra cromosómicas (mediadas por plásmidos). (18)

Un estudio realizado a pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia con infección del tracto urinario (ITU) en el año 2015 demostró que la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE fue de 41 %. (13) Esta bacteria se puede identificar mediante pruebas bioquímicas en tubo como en los agares TSI, LIA, citrato, SIM entre otros de los cuales se evidencian muchas características (ANEXO 4), pero de entre todas, las

más reconocidas en la rutina son dos principales rasgos que hacen posible su identificación, las cuales son la capacidad de descomponer el triptófano en indol (98%) y fermentar la lactosa con una positividad en el 95% de los casos.

Pero en la práctica clínica diaria en las muestras biológicas no siempre se detecta la presencia de cepas de *E. coli* reactivas, esto genera que su identificación sea difícil por la baja actividad metabólica resaltando la falta de capacidad para la fermentación de lactosa. (5, 31, 32, 3)

En referencias obtenidas actualmente se encuentra escasa información acerca de las cepas de *Escherichia coli* que no fermentan lactosa (lactosa negativas) y tampoco hay estudios que busquen comparar las cepas de lactosa negativa con las cepas de *Escherichia coli* que fermentan lactosa (lactosa positiva). (5)

De esta forma se puede generar una confusión al momento de identificar a la cepa como *E. coli*, debido a que si su característica más resaltante es la fermentación de lactosa y al no estar presente podría hacer que se le preste poco interés lo cual generaría un problema mayor si esta cepa presenta resistencia a los antibióticos.

2.2. Antecedentes:

2.2.1. Antecedentes Internacionales:

En un estudio titulado “Genes de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* lactosa negativas y lactosa positivas de mujeres embarazadas y recién nacidos” en el

año 2017, en el Hospital Universitario Dr. Biziel N°2 en Bydgoszcz, en Polonia, se realizó este estudio con el propósito de comparar cepas de *E. coli* lactosa positivas y lactosa negativas en relación a la susceptibilidad antimicrobiana y la frecuencia de genes de virulencia. El estudio se llevó a cabo en 58 cepas de *E. coli* lactosa positiva y 58 cepas de lactosa negativa. Se indicó que las cepas de *E. coli* tanto lactosa positiva como negativa eran en su mayoría resistentes a ampicilina (22.4 y 39.7 %) y ticarcilina (20.7 y 39.7 %) respectivamente. Ninguna de las cepas probadas de *E. coli* lactosa positiva y negativa produjeron BLEE. (5)

En un trabajo de investigación titulado “Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013” en una entidad de salud de tercer nivel del municipio de Tunja, en Colombia, se realizó un estudio con el propósito de identificar la prevalencia de aislamientos clínicos de bacilos gram negativos con BLEE. El estudio se llevó a cabo en 2.707 cepas aisladas. Del total de aislamientos, 2.156 fueron Gram negativos, de los cuales 1.597 (59 %) fueron *E. coli* y 110 (5.1 %) eran BLEE positivos del total. La edad de los pacientes con BLEE positivos estaba entre 10 días y 94 años, se observó que pacientes de 50 años en adelante son los que presentan mayor prevalencia de BLEE, con un mayor porcentaje en el rango de 60 a 69 años.

De las muestras estudiadas se destaca la orina como la muestra con mayor cantidad de aislamientos positivos para BLEE, donde se encontró prevalentemente *E. coli* con un 67.6%. (23).

En un estudio titulado “*Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia” entre los años 2009 - 2011, en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Básico de la Defensa San Carlos (San Fernando) en España, se realizó dicho estudio con el propósito de conocer la frecuencia y el patrón de sensibilidad en la población de España por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido, en este caso por *Escherichia coli*. El estudio se llevó a cabo en 10.330 muestras, en donde se identificaron 667 (6.46%) cepas de *E. coli*, de estas muestras se determinó que 84,41% (563) eran por infección urinaria. Las cepas productoras de BLEE fueron 34 (5,10%), de las cuales 23 (67,65%) cepas eran de urocultivos.

En total se obtuvo 12 cepas hospitalarias (35,30%) y 22 de la comunidad (64,70%). La resistencia a las Cefalosporinas de 2° y 3° generación junto con el Aztreonam y Ampicilina fue del 100%, Amoxicilina/clavulánico el 38,25%; Ciprofoxacino y Levofloxacino el 65%. (2).

En un artículo titulado “Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana” entre los años 2005 - 2009, en

el Hospital Departamental de Villavicencio, en Colombia, se realizó un estudio con el propósito de analizar la resistencia de *E. coli* a los antibióticos en relación con la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El estudio se llevó a cabo en 29.451 muestras tamizadas, del total de muestras, el 26.7 % fueron positivas, el 77.6 % eran Gram negativas y el 41.8 % (2551) eran *E. coli*. El 9.5 y 8.7 % de las *E. coli* fueron resistentes a la prueba con ceftazidima y cefotaxima respectivamente. La mayor cantidad de muestras eran las orinas 65.1% seguidas por líquido peritoneal un 8.2%. (24).

En un artículo llamado “Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha” elaborado entre los años 2003 - 2007, en 6 hospitales de Castilla la Mancha, en España, se realizó un estudio con el propósito de conocer la evolución del patrón de sensibilidad a los antibióticos en *E. coli* en infección del tracto urinario (ITU). El estudio se llevó a cabo en 33.651 cepas de *E. coli*. De las 33.651 cepas analizadas el 67.6 % eran ITU. En el periodo de estudio se observó una tendencia lineal significativa en la disminución de la sensibilidad de *E. coli* para la mayor parte de antibióticos para tratar las ITU. El descenso fue más marcado en amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y especialmente norfloxacino (del 77.9 % al 72.2 %) y ciprofloxacino (del 77 % al

72.3 %). Los antimicrobianos con mayor actividad fueron cefotaxima, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoína (96.2, 92.4, 97.6, 96.2 % respectivamente) y los que tuvieron menor actividad fueron ampicilina (37.7 %), ácido nalidíxico (60.5 %) y cotrimoxazol (67.3 %). Las cepas portadoras de BLEE fueron 3.2 %, en el periodo de estudio se observó un aumento significativo en las cepas de *E. coli* productoras de BLEE que van desde 1.9 % en el 2003 hasta 4.9 % en el 2007. (25).

2.2.2. Antecedentes Nacionales:

En un estudio titulado “Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014” realizado el año 2014, a partir de muestras obtenidas en 3 hospitales de nivel II y III en Trujillo Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar microbiológicamente el porcentaje de cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos productoras de BLEE provenientes de ambientes comunitarios e intrahospitalarios, además de determinar el perfil de resistencia y cómo es la distribución fenotípica de las cepas BLEE positivas, intrahospitalarias y comunitarias. El estudio se llevó a cabo en 341 aislamientos de urocultivos. Se obtuvieron 330 cepas de *E. coli*, que representa una tasa de incidencia del 7.60/10000 habitantes/año. El promedio de edad de los pacientes fue de 37 años, el 92.7% son de sexo femenino y de estos en el 30.3%

(100 cepas) se aisló *E. coli* productores de BLEE. La mayoría de aislamientos fueron de origen comunitario, respecto a *E. coli* productores de BLEE, se hallaron 54 tanto en hospital como en la comunidad, lo que representa para cada origen de procedencia un total de 16.4% respectivamente (77.1% y 20.3% de productoras de BLEE en cada grupo según origen de infección). Gran parte del total de estas cepas productoras de BLEE (42%) mostraron fenotipo de resistencia a Cefotaxima. (1).

Un trabajo de investigación titulado “Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos” entre los años 2012-2013, en el Hospital Cayetano Heredia en Lima, Perú, se realizó un estudio con el propósito de describir los patrones de resistencia antibiótica y la incidencia del fenotipo BLEE en cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes del Hospital Cayetano Heredia (HCH); asimismo, determinar los factores clínico y epidemiológicos relacionados a la presencia de BLEE. El estudio se llevó a cabo en 353 cepas de *E. coli*. De las 353 cepas de *E. coli*, el 82,7% (292/353) de cepas provinieron de muestras de pacientes adultos, el 78,7% (278/353) de sexo femenino y el 73,3% (259/353) proveniente de Emergencia. La resistencia antibiótica en total de las cepas fue mayor para trimetropin-sulfametoxazol (88,9%, 314/353), ampicilina (83,5%, 295/353) y cefotaxima (76,0%, 146/192).

La resistencia a ciprofloxacino, cefalexina y ceftriaxona fueron 58,1% (204/351), 53,8% (56/104) y 43,7% (154/352), respectivamente. Amicacina (4,5%, 16/353) y nitrofurantoína (3,3%, 12/353) mostraron las frecuencias más bajas de resistencia en la población estudiada. No se encontró resistencia elevada a imipenem o meropenem, pero 16,8% (17/101) de cepas mostraron resistencia antibiótica intermedia a estos fármacos. El 45,9% (162/353) de cepas fueron catalogadas como multiresistentes. Se encontró el fenotipo BLEE en el 28,6% (101/353) de la muestra, el 63,3% (64/101) provino de pacientes en el servicio de Emergencias. La resistencia a amikacina en este grupo fue de 15,8% (16/101). (19).

En un artículo titulado “Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú” en el año 2012, en el servicio de microbiología de un laboratorio privado de la ciudad de Lima, Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar las características fenotípicas y genotípicas de las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes de la comunidad en Lima. El estudio se llevó a cabo en 325 aislamientos de *E. coli*. De los 325 aislamientos, el 16.3% (53/325) fueron confirmados como productores de BLEE. El 54.8% de pacientes (178/325) eran mayores de 65 años; 25.8 % (84/325) entre 45 y 64 años; 14.5 % (47/325) entre 20 y 44 años y

el 4.9% (16/325) menores de 20 años. Los pacientes confirmados con *E. coli* BLEE estaban entre 22 y 100 años (media de 65.19 +/- 20.2). El 86.5% de urocultivos con *E. coli* eran de sexo femenino, 88.7% (47/53) eran productores de BLEE en pacientes femeninas y las mayores de 65 años fue el grupo más afectado por *E. coli* productor de BLEE 54.7% (29/53). (20).

El presente artículo titulado “Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido” en el año 2010, en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo en Chiclayo, Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con hemocultivos y urocultivos positivos a BLEE. El estudio se llevó a cabo en 26 hombres y 33 mujeres que contaron con hemocultivos y urocultivos. La mayor parte de los pacientes eran mayores de 60 años con una mediana de 73 años. El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 18 +/- 20.8 días. Del total de pacientes, 8 tenían hemocultivos (13.5%) y 51 con urocultivos (86.4%) positivos para bacterias productoras de BLEE. Se logró confirmar la presencia de *E. coli* productora de BLEE en 61% de las muestras. La sepsis/shock séptico fue el principal diagnóstico 35.6%; seguido de las infecciones del tracto urinario (ITU) con un 22%. Los antibióticos usados 3 meses previos a la

obtención de la muestra fueron las cefalosporinas de tercera generación principalmente ceftriaxona y ceftazidima (49.1%) fluorquinolonas como ciprofoxacino (45.8%) y los aminoglucósidos (amikacina) con un 35.6%. (22).

El artículo titulado “Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú” en el año 2000, donde se recolectaron cepas de los Hospitales Nacionales “Guillermo Almenara Irigoyen” y “Edgardo Rebagliati Martins” en Lima, Perú, de donde se realizó el estudio con el propósito de estudiar la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) e identificar los tipos Temoniera (TEM) y sulfidriilo variable (SHV) a partir de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en dos hospitales de Lima. El estudio se llevó a cabo en 137 cepas de *Escherichia coli* y 18 de *Klebsiella pneumoniae*. A partir de ambas cepas bacterianas, se evidenció una elevada resistencia a la ampicilina, cefazolina y cefuroxima y total susceptibilidad a imipenem. Los valores de susceptibilidad de *E. coli* fueron 64.2%, 80.3%, 76.6% y 67.2% para cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y aztreonam, respectivamente. Doce cepas fueron positivas a la prueba de confirmación fenotípica de BLEE (10.2%), siendo de estas 4 (2.9%) de un total de 137 cepas de *E. coli*. (21).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Diseño del Estudio:

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

3.2. Población:

Todas las cepas de *E. coli* de muestras biológicas de pacientes (orinas y secreciones) que acudieron a un Hospital público en el distrito de Miraflores en Lima Perú, entre los meses de setiembre del 2017 y marzo del 2018. Se obtuvo un total de 374 cepas de *E. coli*.

3.2.1. Criterios de Inclusión:

- Muestras para cultivo microbiológico como orina, secreciones faríngeas, herida, sangre entre otras.
- Muestras biológicas de pacientes que acuden al hospital reportadas con cepas de *E. coli*.
- Cepas reportadas con *E. coli* lactosa positiva y lactosa negativa.
- Cepas reportadas con *E. coli* con y sin producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

3.2.2. Criterios de Exclusión:

- Cepas de *E. coli* BLEE positivo o negativo, provenientes de heces.
- Cepas de *E. coli* con un mecanismo de resistencia diferente a BLEE (Ampc, carbapenemasas).
- Cultivos contaminados.
- Datos de reportes de laboratorio incompletos.
- Muestras de pacientes con tratamiento por antibióticos.

3.3. Muestra:

Se estudió a un mínimo de 374 cepas de *E. coli* aisladas en un Hospital Público entre los meses setiembre del 2017 a marzo del 2018.

Se llegó a la muestra debido a los criterios de selección descritos anteriormente, de esta manera se empleó el muestreo no probabilístico por conveniencia.

3.4. Operacionalización de Variables:

Variable	Definición Operacional	Instrumento de Medición	Escala de Medición	Forma de Registro
<p><u>Principal:</u></p> <p>- BLEE</p> <p>- Lactosa</p>	<p>- Cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE).</p> <p>- Fermentación de lactosa en cepas de <i>E. coli</i></p>	<p>- Antibiograma</p> <p>- Medio de cultivo</p>	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> • BLEE positivo • BLEE negativo • Lactosa positivo • Lactosa negativo
<p><u>Secundarias:</u></p> <p>Sexo</p>	Condición orgánica, masculina o femenina	Historias clínicas	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Edad	Tiempo de vida del paciente	Historias clínicas	Discreta	<ul style="list-style-type: none"> • 0 a 18 años • 19 a 36 años • 37 a 54 años • 55 a 72 años • 73 a 98 años
Tipo de muestra	Material biológico de origen humano.	Solicitud de microbiología	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Orina • Secreción bilis • Secreción faríngea

Fuente: Elaboración propia.

3.5. Procedimientos y Técnicas:

Se realizó la siguiente secuencia para el trabajo de campo:

- Se solicitó permiso a la jefatura del laboratorio y a los encargados del área de microbiología del hospital.
- Se identificaron las muestras biológicas que se incluirán en el estudio.
- Se procedió a revisar el registro de datos del laboratorio.
- La información obtenida se registró en una ficha de recolección de datos. (Anexo 2)
- Se anotaron las cepas de *Escherichia coli* que se recolectarán identificadas con métodos bioquímicos.
- Se registraron las características de las cepas que fermentan lactosa y no fermentan lactosa a partir de la visualización en medios como agar Mac Conkey en donde el indicador rojo neutro generó un color rojo a las colonias fermentadoras de lactosa y se produjeron colonias incoloras en no fermentadoras de lactosa.
- Se registró el proceso de detección de BLEE mediante método manual de Jarlier (ANEXO 3) y con el método automatizado con el equipo BD Phoenix M50.

3.6. Plan de Análisis de Datos:

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 25.0. Se determinó la asociación entre variables a través de la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas, tablas de frecuencias y tablas cruzadas, considerándose estadísticamente significativos los valores $p < 0.05$.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados

Tabla 1. Distribución de la muestra según sexo.

Sexo	n	%
Masculino	46	12.3
Femenino	328	87.7
Total	374	100,0

Se evaluaron muestras de 374 pacientes, de los cuales 46 (12.3%) eran de sexo masculino y 328 (87.7%) eran de sexo femenino (Tabla 1).

Gráfico 1. Distribución de la muestra según sexo.

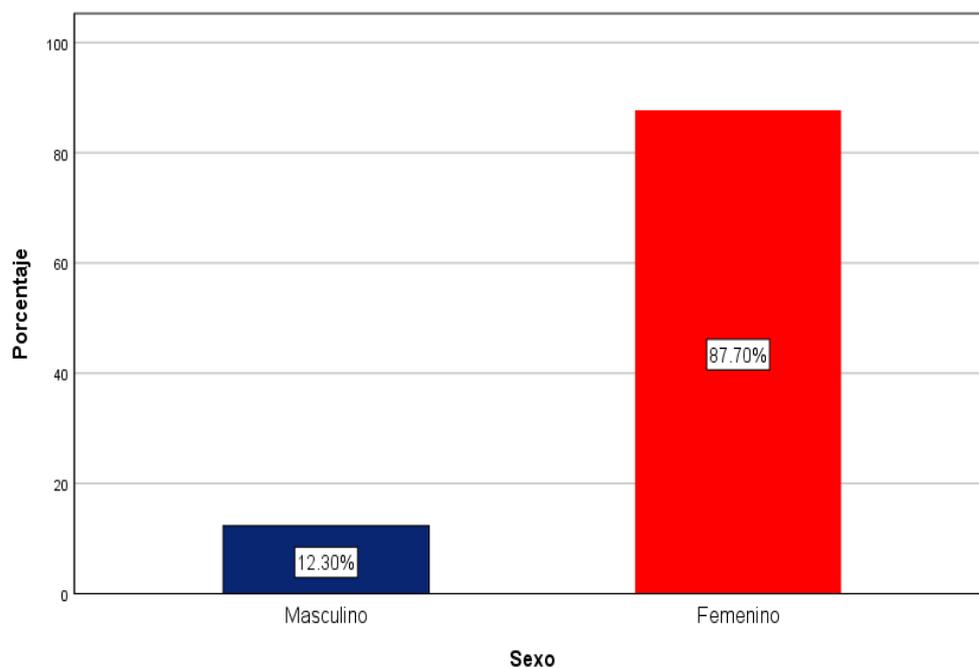


Tabla 2. Distribución de la muestra según edad.

Edad	n	%
0 - 18 años	42	11.2
19 - 36 años	82	21.9
37 - 54 años	82	21.9
55 - 72 años	97	25.9
73 - 98 años	71	19.0
Total	374	100,0

Se consideró un rango de edades entre 0 a 98 años. El porcentaje de los pacientes con edades entre 0 a 18 años era de 11.2%, el 21.9% tenían entre 19 a 36 años al igual que los de 37 a 54 años, el 25.9% tenían entre 55 a 72 años y el 19% estaban entre 73 – 98 años. De esta forma se determinó que el mayor porcentaje estaba entre 55 a 72 años (25.9%) (Tabla 2).

Gráfico 2. Distribución de la muestra según su edad.

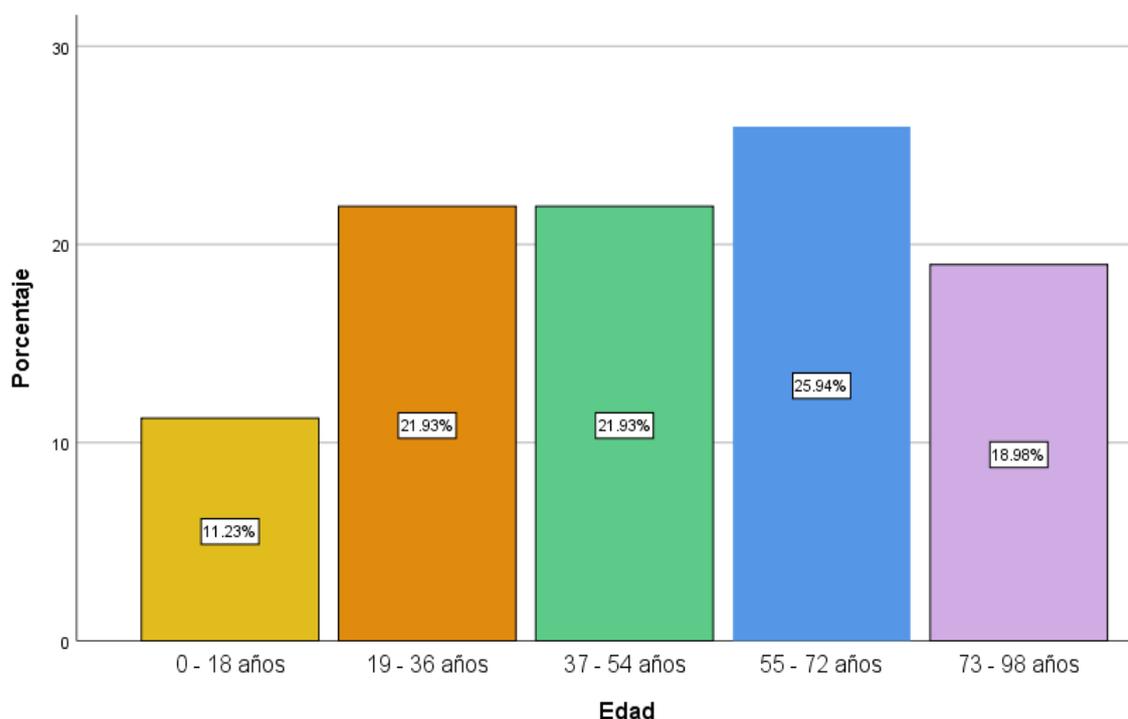


Tabla 3. Frecuencia en el tipo de muestra.

Tipo de Muestras	n	%
Orina	352	94.1
Herida	6	1.6
Bilis	5	1.3
Sangre	4	1.1
Secreción Peritoneal	3	0.8
Secreción Bronquial	2	0.5
Absceso	2	0.5
Total	374	100,0

En este estudio se analizaron 374 muestras biológicas de las cuales sobresalieron las muestras de orina con una cantidad de 352 (94.1%) y en menor cantidad las muestras como heridas las cuales fueron 6 (1.6%), bilis 5 (1.3%), sangre 4 (1.1%), secreción peritoneal 3 (0.8%), secreción bronquial 2 (0.5%) y absceso 2 (0.5%) (Tabla 3).

Gráfico 3. Frecuencia en el tipo de muestras.

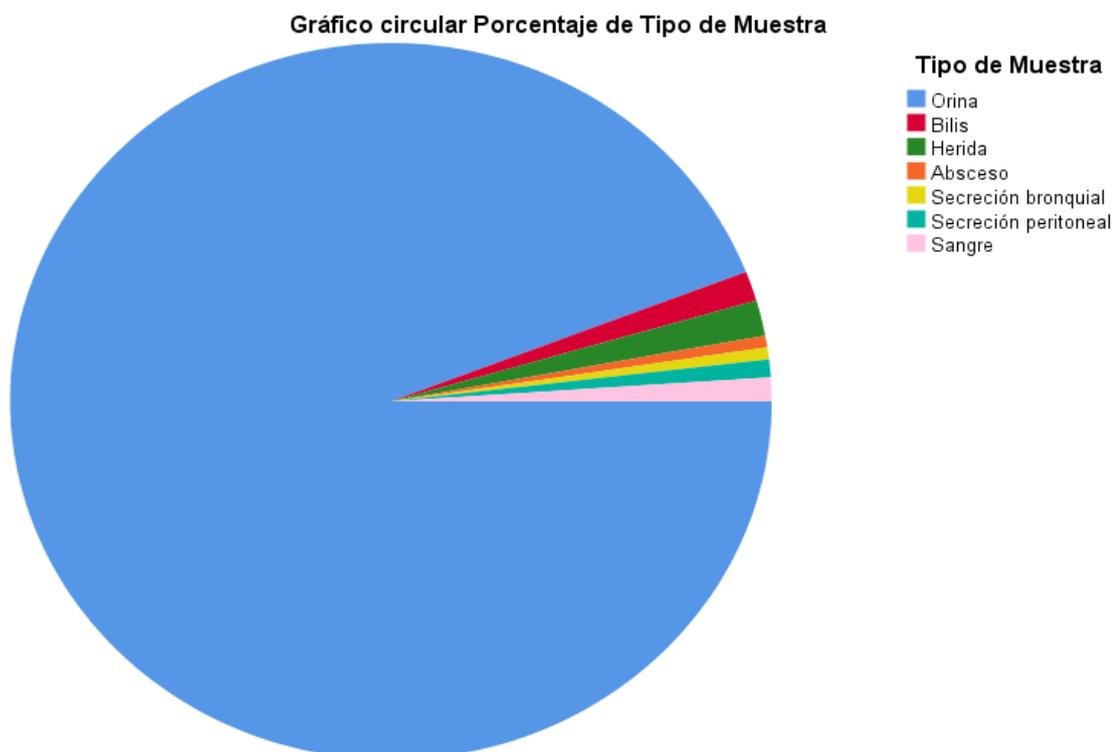


Tabla 4. Distribución de la muestra según la fermentación de lactosa.

Fermentación de Lactosa	n	%
POSITIVO	296	79.1
NEGATIVO	78	20.9
Total	374	100,0

De un total de muestras que eran 374 cepas de *Escherichia coli*, se determinó que un 79.1% (296) fermentaron lactosa (Lactosa positiva) y un 20.9% (78) no fermentaron lactosa (Lactosa negativa) (Tabla 4).

Gráfico 4. Distribución de la muestra según la fermentación de lactosa.

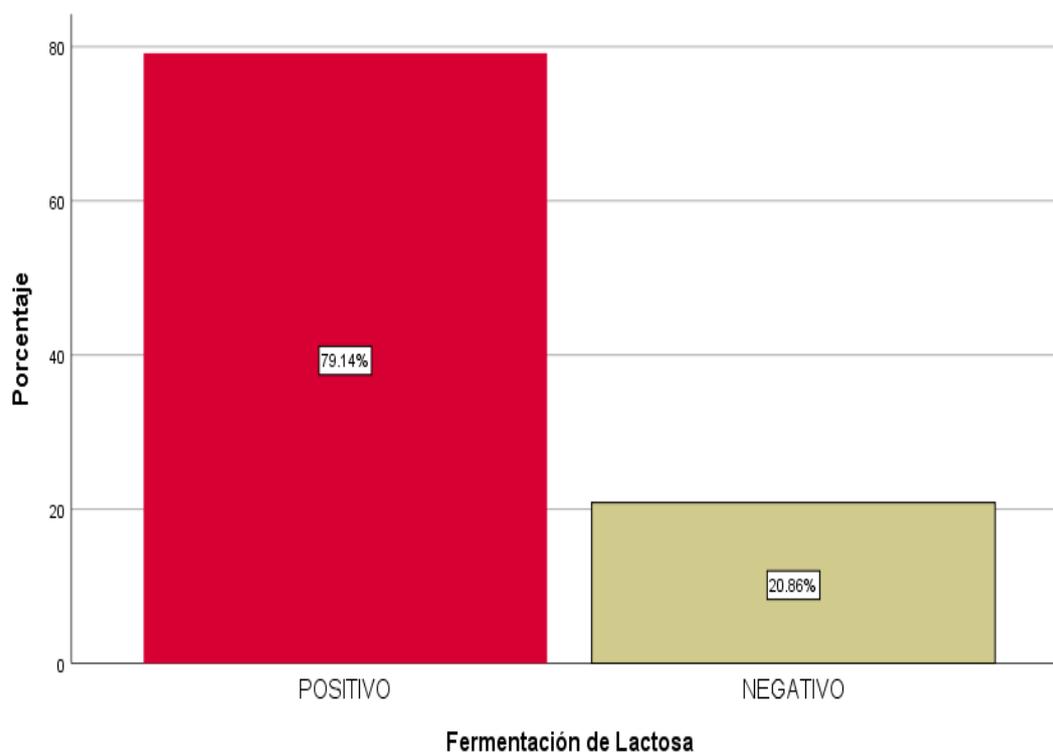


Tabla 5. Distribución de la muestra según la presencia de BLEE.

BLEE	n	%
POSITIVO	179	47.9
NEGATIVO	195	52.1
Total	374	100,0

De un total de 374 muestras de *Eschericia coli*, se determinó que 47.9% (179) eran positivas a Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mientras que el 52.1% (195) resultaron ser negativas a la presencia de Betalactamasas de espectro extendido (Tabla 5).

Gráfico 5. Distribución de la muestra según la presencia de BLEE.

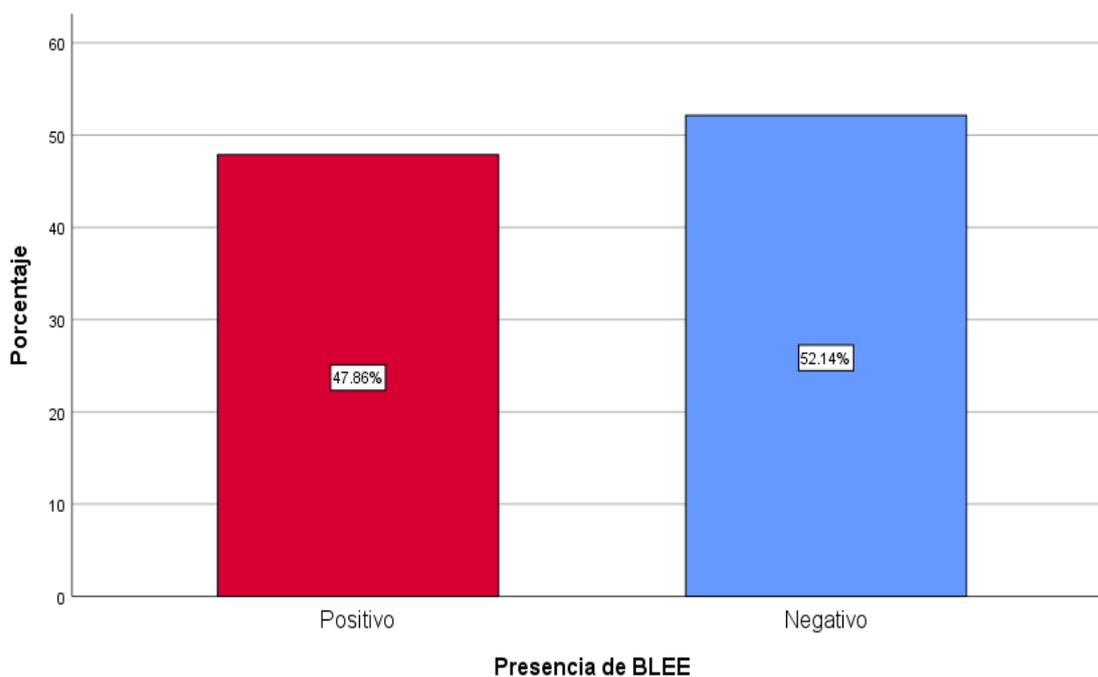


Tabla 6. Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa.

Fermentación de Lactosa	Presencia de BLEE				Total	
	POSITIVO		NEGATIVO		n	%
	n	%	n	%		
POSITIVO	155	86.6%	141	72.3%	296	79.1%
NEGATIVO	24	13.4%	54	27.7%	78	20.9%
Total	179	100.0%	195	100.0%	374	100.0%

En relación con la frecuencia de BLEE y la fermentación de lactosa de las 374 muestras estudiadas, se determinó que un 86.6% (155) presentaban BLEE y eran lactosa positivo y 13.4% (24) presentaron BLEE siendo lactosa negativo (Tabla 6).

Gráfico 6. Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa.

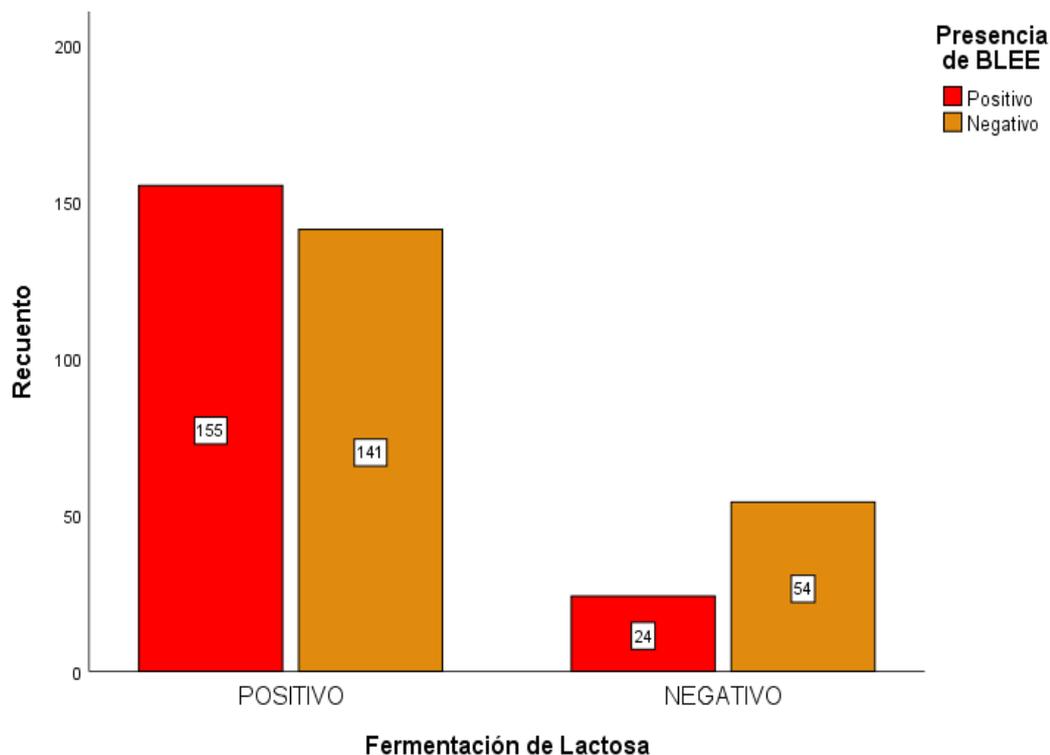


Tabla 7. Nivel de significación de las variables principales.

Significación asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson	0.001

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre las BLEE y la fermentación de lactosa de las cepas de *Escherichia coli*. ($p=0.001$)

Tabla 8. Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según sexo.

Sexo	Fermentación de Lactosa	Presencia de BLEE				Total	
		POSITIVO		NEGATIVO		n	%
		n	%	n	%		
Masculino	POSITIVO	26	56.5%	15	32.6%	41	89.1%
	NEGATIVO	2	4.3%	3	6.5%	5	10.9%
	Total	28	60.9%	18	39.1%	46	100.0%
Femenino	POSITIVO	129	39.3%	126	38.4%	255	77.7%
	NEGATIVO	22	6.7%	51	15.5%	73	22.3%
	Total	151	46.0%	177	54.0%	328	100.0%
Total	POSITIVO	155	41.4%	141	37.7%	296	79.1%
	NEGATIVO	24	6.4%	54	14.4%	78	20.9%
	Total	179	47.9%	195	52.1%	374	100.0%

Se determinó que un 4.3% (2) presentaron BLEE y eran lactosa negativo y un 56.5% (26) presentaron BLEE con lactosa positivo en hombres. Por otro lado un 6.7% (22) presentaron BLEE con lactosa negativo y un 39.3% (129) presentaron BLEE con lactosa positivo en mujeres (Tabla 8).

Tabla 9. Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según edad.

Rango de Edad	Fermentación de Lactosa	Presencia de BLEE				Total	
		POSITIVO		NEGATIVO		n	%
		n	%	n	%		
0 – 18 años	POSITIVO	12	28.6%	15	35.7%	27	64.3%
	NEGATIVO	3	7.1%	12	28.6%	15	35.7%
	Total	15	35.7%	27	64.3%	42	100.0%
19 – 36 años	POSITIVO	26	31.7%	37	45.1%	63	76.8%
	NEGATIVO	7	8.5%	12	14.6%	19	23.2%
	Total	33	40.2%	49	59.8%	82	100.0%
37 – 54 años	POSITIVO	34	41.5%	26	31.7%	60	73.2%
	NEGATIVO	7	8.5%	15	18.3%	22	26.8%
	Total	41	50.0%	41	50.0%	82	100.0%
55 – 72 años	POSITIVO	51	52.6%	34	35.1%	85	87.6%
	NEGATIVO	4	4.1%	8	8.2%	12	12.4%
	Total	55	56.7%	42	43.3%	97	100.0%
73 – 98 años	POSITIVO	32	45.1%	29	40.8%	61	85.9%
	NEGATIVO	3	4.2%	7	9.9%	10	14.1%
	Total	35	49.3%	36	50.7%	71	100.0%
Total	POSITIVO	155	41.4%	141	37.7%	296	79.1%
	NEGATIVO	24	6.4%	54	14.4%	78	20.9%
	Total	179	47.9%	195	52.1%	374	100.0%

En relación a las edades, presencia de BLEE y lactosa negativo se encontró 7.1% (3) en el rango de 0 a 18 años, en los rangos de 19 a 36 y 37 a 54 años se encontró 8.5% (7) para cada uno, 4.1% (4) fue en el rango de 55 a 72 años y 4.2% (3) entre 73 a 98 años (Tabla 9).

Tabla 10. Frecuencia de BLEE en relación con la fermentación de lactosa según tipo de muestra.

Tipo de Muestra	Fermentación de Lactosa	Presencia de BLEE				Total	
		POSITIVO		NEGATIVO		n	%
		n	%	n	%		
Orina	POSITIVO	141	40.1%	136	38.6%	277	78.7%
	NEGATIVO	23	6.5%	52	14.8%	75	21.3%
	Total	164	46.6%	188	53.4%	352	100.0%
Bilis	POSITIVO	2	40.0%	2	40.0%	4	80.0%
	NEGATIVO	0	0.0%	1	20.0%	1	20.0%
	Total	2	40.0%	3	60.0%	5	100.0%
Herida	POSITIVO	5	83.3%	1	16.7%	6	100.0%
	NEGATIVO	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	5	83.3%	1	16.7%	6	100.0%
Absceso	POSITIVO	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%
	NEGATIVO	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%
Secreción bronquial	POSITIVO	1	50.0%	0	0.0%	1	50.0%
	NEGATIVO	1	50.0%	0	0.0%	1	50.0%
	Total	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%
Secreción peritoneal	POSITIVO	2	66.7%	1	33.3%	3	100.0%
	NEGATIVO	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	2	66.7%	1	33.3%	3	100.0%
Sangre	POSITIVO	2	50.0%	1	25.0%	3	75.0%
	NEGATIVO	0	0.0%	1	25.0%	1	25.0%
	Total	2	50.0%	2	50.0%	4	100.0%
Total	POSITIVO	155	41.4%	141	37.7%	296	79.1%
	NEGATIVO	24	6.4%	54	14.4%	78	20.9%
	Total	179	47.9%	195	52.1%	374	100.0%

En los tipos de muestra se encontró que 6.5% (23) presentaban BLEE y lactosa negativo en orina y un 50% (1) presentaron BLEE y lactosa negativo en secreción bronquial. En las muestras de bilis, herida, absceso, S. peritoneal y sangre no se encontró presencia de BLEE con lactosa negativo (Tabla 10).

4.2. Discusión

La prevalencia de bacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es un problema a nivel mundial el cual va en aumento, esta resistencia es encontrada mayormente en muestras de orina y en cepas de *Escherichia coli*. En el presente estudio se analizaron 374 cepas de *E. coli*, de las cuales 94.1% (352) eran de muestras de orina y se determinó que un 47.9% (179) presentaban BLEE.

En un estudio en Colombia en el 2013, realizado en 2707 muestras se encontró que 59% (1597) fueron de *E. coli* y de esas cepas 77.5% (110) presentaron BLEE. (23) En el estudio realizado entre 2009 y 2011 en España se encontró que de 10.330 muestras, se aislaron 667 (6.46%) cepas de *E. coli*, de las cuales 84.41% (563) provenían de muestras de orina. Las cepas con BLEE fueron 34 (5.10%) de las cuales 23 (67.65%) eran de urocultivos. (2) También en Colombia entre 2005 y 2009 se analizaron 29451 muestras de las cuales 26.7% eran positivas y el 41.8% (2551) eran *E. coli*. (24) Otro caso mostrando una elevada cantidad de *E. coli* relacionada con la orina se muestra en España en un estudio entre 2003 y 2007 donde se analizó 33651 cepas de *E. coli* de las que se encontró que 67.6% eran infecciones del tracto urinario y un 3.2% de cepas de *E. coli* fueron portadoras de BLEE. (25)

En el ámbito nacional en el 2014 en un estudio de 3 hospitales de Trujillo Perú, se asilaron 341 urocultivos, de los que se obtuvieron 330 cepas de *E. coli* de las cuales 30.3% (100) eran productoras de BLEE. (1)

En un estudio en Lima del 2012 al 2013 se estudiaron 353 cepas de *E. coli* de las cuales 28.6% (101) eran BLEE además se encontró que 82.7% (292) de las cepas eran de muestras de pacientes adultos y 78.7% (278) de sexo femenino. (19) En un laboratorio privado en Lima en el 2012 se estudiaron 325 cepas de *E. coli* de muestras de orina siendo 16.3% (53) confirmadas como BLEE. (20)

Otro ejemplo del aumento de las infecciones urinarias relacionadas con *E. coli* se ve en el estudio del 2010 en Chiclayo donde se estudiaron a 26 hombres y 33 mujeres que se les realizó hemocultivo y urocultivo, en los que se encontró que 51 (86.4%) eran urocultivos positivos para BLEE y un 61% de las muestras eran de *E. coli* productoras de BLEE. (22) Por otro lado en el estudio del año 2000 se estudiaron 137 cepas de *E. coli* de las cuales 2.9% (4) presentaron BLEE. (21)

Esto demuestra un aumento desde el estudio del año 2000 hasta el 2013 e igualmente en el presente estudio se evidencia el aumento de las infecciones por *E. coli* con presencia de BLEE.

Según el sexo y la edad de los pacientes de este estudio se encontró que 60.9% (28) de las cepas eran del sexo masculino y productores de BLEE mientras que un 46% (151) eran del sexo femenino con presencia de BLEE. La edad de los pacientes estaba entre 0 a 98 años. En los rangos de edades y que presentaban BLEE sobresalieron los que estaban entre 55 a 72 años con 56.7% (55) y 37 a 54 años con 50% (41).

En el estudio de 2013 en Colombia las edades de los pacientes con BLEE estaban entre 10 días a 94 años, en donde la prevalencia de BLEE estaba

en los pacientes de 50 años en adelante, con un aumento del porcentaje entre los 60 a 69 años que se asemejan a los del presente estudio. (23)

También se encontró una inclinación en cepas provenientes de pacientes del sexo femenino siendo 92.7% de un estudio que tuvo como total 341 aislamientos. (1)

Otro estudio en Lima en 2012 con 325 aislamientos mostró que el 54.8% (178) de pacientes eran mayores de 65 años, además el 86.5% de los urocultivos con *E. coli* eran de sexo femenino. (20)

En Polonia en el 2017 se realizó un estudio buscando comparar las cepas de *E. coli* de 58 cepas lactosa positiva y 58 cepas lactosa negativa de las cuales ninguna de las cepas presento BLEE. (5) A diferencia del presente estudio donde se estudió la relación de la fermentación de lactosa con la presencia de BLEE, donde se identificaron 296 cepas lactosa positivas y 78 lactosa negativas y de las cuales las que presentaron BLEE fueron 155 (86.6%) lactosa positiva y 24 (13.4%) lactosa negativo.

4.3. Conclusiones

Luego de obtener los resultados del presente estudio se puede concluir que, la frecuencia de *E. coli* con presencia de BLEE y su asociación con la fermentación de lactosa muestra que 86.6% (155) presentan BLEE con lactosa positivo y que el 13.4% (24) presentan BLEE en cepas lactosa negativo, en ambos casos sea con presencia o ausencia de BLEE se encontró que predominaban las cepas lactosa positivas, demostrando que hay una mayor relación de la presencia de BLEE con lactosa positiva y en las muestras de lactosa negativo con BLEE comparadas con el resto de las muestras eran el grupo más reducido.

Según los resultados la relación de la producción de BLEE y la fermentación de lactosa según el sexo determinó que 129 (39.3%) presentaban BLEE con lactosa positiva y 22 (6.7%) con lactosa negativa en el sexo femenino y en menor cantidad fueron 26 (56.5%) presentando BLEE con lactosa positiva y 2 (4.3%) con lactosa negativo en el sexo masculino.

En relación con las edades se determinó una frecuencia elevada en pacientes entre 55 a 72 años con mayor cantidad de cepas lactosa positivas que presentaban BLEE (56.7% o 55 pacientes).

Según el tipo de muestra se encontró que las muestras de orina son las que presentan una elevada cantidad por mucho y de manera similar a los casos anteriores tiene un aumento de lactosa positiva con presencia de BLEE. (46.6% o 164 muestras)

4.4. Recomendaciones

- Se debe remarcar que el uso de antibióticos de manera empírica no ofrece ninguna ayuda, sino que favorece la resistencia bacteriana como con las betalactamasas de espectro extendido BLEE.
- Se debe de informar apropiadamente al público en general sobre los peligros del uso indiscriminado de antibióticos.
- No se debe omitir analizar las muestras con lactosa negativa debido a que también son importantes para la identificación bacteriana y podrían estar relacionadas con resistencia.
- Se deben realizar más estudios en cepas de *E. coli* con lactosa negativa ya que es una característica que muchas veces no se le da la importancia requerida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asmat PE, Peña HH, Ruiz WB, Lezama PB. Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014. Pueblo cont. 2015 Ag 20; vol. (26):53-64.
2. Miranda MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. Mil. 2013 Set 19;69(4):244-248.
3. Gadage D, Wankhade A, Muley VV, Paralikar AV, Bhore AV. Are Inactive *E. coli* Always Commensals?. Sch.J.App.Sci. 2014;2(1D):426-427.
4. Nicoletti M, Superti F, Conti C, Calconi A, Zagaglia C. Virulence factors of lactose-negative *Escherichia coli* strains isolated from children with diarrhea in Somalia. J Clin Microbiol (1988); 26:524–529.
5. Kaczmarek A, Skowron K, Budzynska A, Grudlewska K, Gospodarek E. Virulence genes and antimicrobial susceptibility of lactose-negative and lactose-positive strains of *Escherichia coli* isolated from pregnant women and neonates. Folia Microbiol. 2017;62:363-371.
6. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. JAMA. 2016 Set 20;316(11):1193-1204.
7. Fernandez LM. *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes. Rev Med Hered. 2017; 28:139-141.
8. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. CIDEIM. 2008 Jul 03; 12(3):217-226.
9. Hernandez W, Ramos A, Nodarse R, Padron A, De Armas E. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (BLEE). Rev Cub Med Int Emerg. 2006;5(1):256-264.
10. Sanchez Artola, B. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Curso sepsis grave: capítulo 6. Revista Electrónica de Medicina Intensiva, 2004; 4 (8), Artículo nº C 6.
11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -lactamasas: a Clinical Update. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18(4):657-686.

12. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:159-166.
13. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis.* 2017; 55:16-19.
14. Arias, G. et al. "Características clínicas y frecuencia de Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de enterobacterias causantes de ITU de origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la RED GREBO 2009-2010". Enero 2011 grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogota (GREBO) Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) Bogotá, Colombia.
15. Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. MORTALIDAD POR BACTERIEMIA CAUSADA POR *Escherichia coli* Y *Klebsiella spp.* PRODUCTORAS DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: COHORTE RETROSPECTIVA EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013; 30(1):18-25.
16. Holmes A, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016 387: 176–87.
17. García López M.V., Gallardo García M.H., Rodríguez – Ortega R., Ropero Pinto F., Granados Martín E., Viciano Ramos M.I., et al. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencias asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21(3): 157-165
18. Martín Clavo S. Martín Cillero M.T. Liso Rubio F. J. Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).
19. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(4):660-5.

20. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. Rev Med Hered. 2016; 27:22-29.
21. Morales JL, Reyes K, Monteghirfo M, Roque M, Irey J. Presencia de β -Lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. An Fac Med Lima 2005; 66(1):24-32.
22. Escalante JC, Sime A, Diaz C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev. PERU. EPIDEMIOLOG. 2013; 17(1):[6 pp.].
23. Amado NY, Fajardo HD, Ramírez RY, Gonzalez GI. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013. Salud Soc Uptc. 2014;1(2):54-60.
24. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio. 2011; 15(3):147-154.
25. Tena D, González A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sainz C, et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):36-42.
26. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 7th ed. Elsevier; 2014.
27. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy- the economical side of the story. Eur J Med Res. 2010;15:571-576.
28. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, Satishchandran V, McCarroll K, DiNubile MJ, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). J Antimicrob Chemother. 2006;58:205-10.

29. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. USA: CLSI; 2017.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty- First Informational Supplement. CLSI document M100- S21.2011 31(1):48-49.
31. Mendo M. Medios de Cultivo en Microbiología. 6^{ta}. ed. Lima: edisa ediciones; 2014.
32. Farmer JJ III. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. En: Manual of clinical microbiology. 6^a ed. Washington, D.C. ASM Press 1995: 440.
33. Perozo M, Armindo J, Castellano MJ. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. Kasma. 2009;37(1):25-37.

ANEXOS

ANEXO 1. CUADRO DE CLASIFICACIÓN DE BUSH, JACOBY Y MADEIROS.

Clasificación de Bush, Jacoby y Madeiros 1995. **

GRUPO	CLASE MOLECULAR	SUSTRATO DE PREFERENCIA	INHIBICIÓN POR AC. CLAVULANICO	INHIBICIÓN POR EDTA	ENZIMAS REPRESENTATIVAS
1	C	Cefalosporinas	-	-	Enzimas AmpC de Gram-negativos MRI-1
2 ^a	A	Penicilinas	+	-	Penicilinas de Gram-positivos
2b	A	Penicilinas y Cefalosporinas	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penicilinas, Cefalosporinas de espectro expandido y monobactams	+	-	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6 K-1
2br	A	Penicilinas	+/-	-	TEM-30 a TEM-36, TRC-1
2c	A	Penicilinas y carbenicilinas	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penicilinas y Cloxacilinas	+/-	-	OXA-1 a OXA-11, PSE-2
2e	A	Cefalosporinas	+	-	Cefalosporinas de <i>P. vulgaris</i>
2f	A	Penicilinas, Cefalosporinas y Carbapenems	+	-	MNC-A de <i>E. cloacae</i> , Sme-1 de <i>S. marcescens</i>
3	B	La mayoría de β-lactamasas incluyendo Carbapenems	-	+	L-1 de <i>S. maltophilia</i> CcrA de <i>B. fragilis</i>
4	No Determinado	Penicilinas	-	?	Penicilinas de <i>B. cepacia</i>

(tomado de Antimicrobial Agents and Chemotherapy, June 1995)

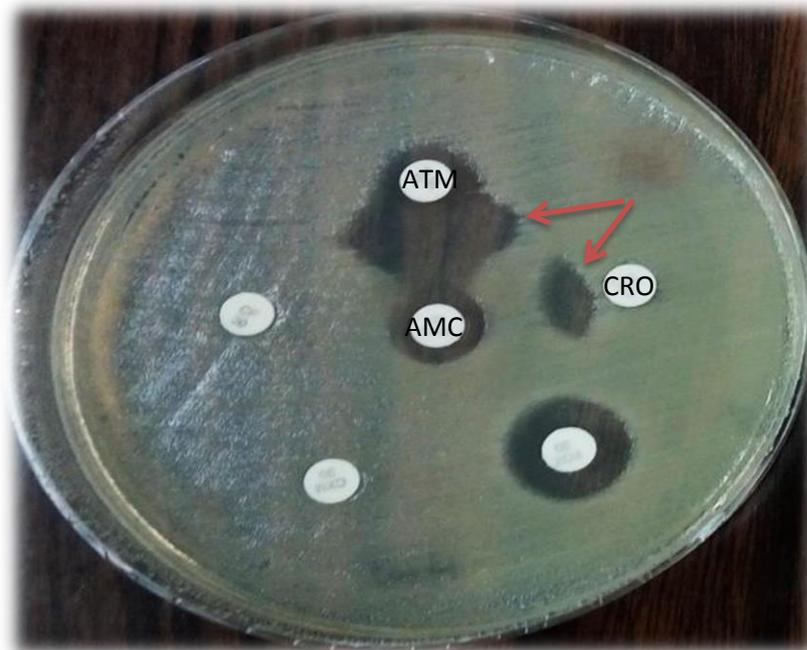
ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

Id	Id cuaderno	Fecha	Sexo	Edad	Tipo de Mx	Lactosa	BLEE
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							

ANEXO 3. MÉTODO DE JARLIER

- Test confirmatorio de BLEE – Método de Jarlier o Método Francés. Este método consiste en inocular las placas de agar Mueller Hinton con una suspensión de las cepas a estudiar, con una turbidez de 0,5 en la escala de Mc Farland. Se coloca un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) en el centro de la placa de agar Mueller Hinton y se coloca alrededor, a una distancia de 25 mm, discos de ceftazidima (CAZ), cefotaxima (CTX), ceftriaxona (CRO), cefepime (FEP) y aztreonam (ATM).

De esta manera se identifica la presencia de BLEE mediante un efecto sinérgico del inhibidor y los discos (efecto de huevo, cola de pez).



Fuente: Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología.

ANEXO 4. IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE *ESCHERICHIA COLI*

Prueba bioquímica	% de positividad
Oxidasa	0
Producción de indol	98
Rojo de metilo	99
Voges-Proskauer	0
Citrato de Simmons	1
H ₂ S (TSI)	1
Hidrólisis de urea	1
Utilización de malonato	0
Acido de glucosa	100
Gas de glucosa	95
Fenilalanina desaminasa	0
Lisina descarboxilasa	90
Arginina dihidrolasa	17
Ornitina descarboxilasa	65
Movilidad a 36 °C	95
Hidrólisis de gelatina a 22 °C	0
Fermentación de lactosa	95
Fermentación de la sacarosa	50
Fermentación de D-manitol	98
Fermentación de D-sorbitol	94
Fermentación de mucato	95
Fermentación de dulcitol	60
Fermentación de salicina	40
Fermentación de adonitol	5
Fermentación de inositol	1
Fermentación de L-arabinosa	99
Fermentación de la rafinosa	50
Fermentación de L-ramnosa	80
Fermentación de maltosa	95
Fermentación de D-xilosa	95
Fermentación de trealosa	98
Fermentación de celobiosa	2
Fermentación de a -metil-D glucósido	0
Fermentación de eritritol	0
Hidrólisis de la esculina	35
Fermentación de melobiosa	75
Fermentación de D-arabitol	5
Fermentación de D-manosa	98
Fermentación de glicerol	75
Nitrato a nitrito	100
Tartrato de Jordán	95
Utilización de Acetato	90
Lipasa (aceite de maíz)	0
DNasa a 25 °C	0
ONPG	95

Fuente: Farmer III JJ.

ANEXO 5: AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL.



PERU

Ministerio
de Salud

Hospital de Emergencias
"José Casimiro Ulloa"

Oficina de Apoyo a la
Docencia e Investigación

"Decenio de la Igualdad
de Oportunidades para
Mujeres y Hombres"

Año de la lucha contra la corrupción e impunidad

Miraflores 25 de febrero 2019

OFICIO N° 438 DG-080-2019-OADI-HEJCU

Señor

DR. JUAN ALBERTO TRELLES YENQUE
Decano de la Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Tecnología Médica
UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS
Av. San Felipe N° 1109
Jesús María
Telf. 4335522 Anexo 5
Presente.-

Asunto : Se autoriza la recolección de datos
Referencia : OFICIO N° 1764-2018-EPTM-FMHycS-UAP

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a Ud., para saludarlo cordialmente y en atención al documento de la referencia comunicarle que **CARLOS ALEJANDRO FLOREZ BUTRON** procedente de la Escuela Profesional de Tecnología Médica se le autoriza para que realice la recolección de datos para la ejecución del estudio de investigación titulado: "**DETECCIÓN DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO Y SU ASOCIACIÓN CON LA FERMENTACIÓN DE LACTOSA, PACIENTES DE UN HOSPITAL PÚBLICO LIMA 2018**",

El que será evaluado por el Comité de ética, debiendo presentar un ejemplar en físico y digital en CD los resultados, conclusiones y sugerencias obtenidas.

Para lo cual se ha coordinado con el Departamento de Patología Clínica para que se le brinde las facilidades del caso.

Es propicia la oportunidad para expresarle mi consideración y estima.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
Hospital de Emergencias "José Casimiro Ulloa"

Dr. ENRIQUE GUTIERREZ YOZA
Director General
CMP. 32677 RNE. 17560

RHC/mar.
c/c. Archivo.

www.hejcu.gob.pe

Av. Roosevelt N°6355 – 6357
Miraflores – Lima 18, Perú
Telf: 2040900 anexo 242

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: DETECCIÓN DE *Escherichia coli* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO Y SU ASOCIACIÓN CON LA FERMENTACIÓN DE LACTOSA, PACIENTES DE UN HOSPITAL PÚBLICO – LIMA 2018

PROBLEMA DE INVESTIGACION	OBJETIVO DE INVESTIGACION	VARIABLES DE ESTUDIO	DIMENSIONES Y/O REGISTRO	INSTRUMENTO DE MEDICION	METODOLOGIA
<p>Problema General: ¿Cuánto es la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018?</p>	<p>Objetivo General: Determinar la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018.</p>	<p>V. Principal</p> <p>BLEE</p> <p>Lactosa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	<p>Antibiograma</p> <p>Medio de cultivo</p>	<p>Diseño de Estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.</p> <p>Población: Cepas obtenidas de muestras biológicas de pacientes un hospital público reportados con <i>E. coli</i>.</p> <p>Muestra: Se estudiaron 374 cepas de <i>E. coli</i>.</p>
<p>Problemas Específicos: ¿Cuánto es la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el sexo?</p>	<p>Objetivos Específicos: Determinar la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el sexo.</p>	<p>V. Secundarias</p> <p>Sexo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	<p>Historia clínica</p>	
<p>¿Cuánto es la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según la edad?</p>	<p>Determinar la frecuencia <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según la edad.</p>	<p>Edad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 0 a 18 años • 19 a 36 años • 37 a 54 años • 55 a 72 años • 73 a 98 años 	<p>Historia clínica</p>	
<p>¿Cuánto es la frecuencia <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el tipo de muestra?</p>	<p>Determinar la frecuencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido y su asociación con la fermentación de lactosa, pacientes de un Hospital Público – Lima 2018, según el tipo de muestra.</p>	<p>Tipo de muestra</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Orina • Secreciones • Heridas • Sangre 	<p>Solicitud de microbiología.</p>	