



FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES
AMBULATORIOS EN UN LABORATORIO CLINICO DE QUITO.

AUTORAS

SARA MARIANA JIJÓN JIMÉNEZ
KAREN LIZBETH SANTOS IMBAGO

AÑO
2020



FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES
AMBULATORIOS EN UN LABORATORIO CLINICO DE QUITO

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar para el título de Médico Cirujano General

Profesor Guía

Dra. Verónica Osorio Pozo

Autoras

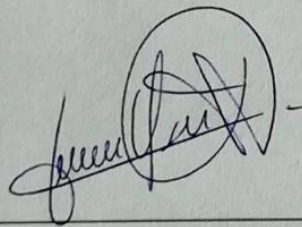
Sara Mariana Jijón Jiménez
Karen Lizbeth Santos Imbago

Año

2020

DECLARACIÓN DE LA PROFESORA GUIA

“Declaro haber dirigido el trabajo, Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de un laboratorio privado “Biocentro” de la ciudad de Quito desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019, de las estudiantes Sara Mariana Jijón Jiménez y Karen Lizbeth Santos Imbago, desde el semestre 2019-2, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación” .



Dra. Verónica Gabriela Osorio Pozo
Docente UDLA Microbiología Médica
Coordinadora de Ciencias Básicas
Directora del área de Microbiología de Biocentro
1716894470

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado el trabajo, Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de un laboratorio privado “Biocentro” de la ciudad de Quito desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019, de las estudiantes Sara Mariana Jijón Jiménez y Karen Lizbeth Santos Imbago, en el semestre 2020-1 dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.



Firmado electrónicamente por:

**JAIME DAVID
XACOSTA**

Jaime David Acosta España, MD. MSc.

Docente – Jefe de Cátedra Microbiología Médica Docente de Medicina Tropical

Jefe de microbiología Hospital un Canto a la Vida “Padre Carollo” y Hospital

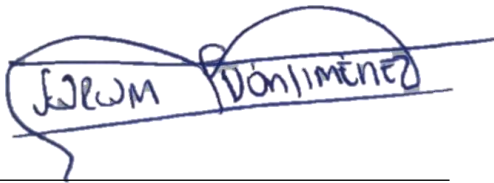
Vozandes Quito

Miembro contribuidor “...*The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)*...”

1002497525

DECLARACIÓN DE AUTORIA DE LAS AUTORAS

“Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se ha citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sara Mariana Jijón Jiménez', written over a horizontal line.

Sara Mariana Jijón Jiménez
CI: 1718585670

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Karen Lizbeth Santos Imbago', written over a horizontal line.

Karen Lizbeth Santos Imbago
CI: 1720941697

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros padres, los señores Betzi Jiménez, Armando Cabascango, Enrique Jijón, Iván Santos y Martha Imbago; a nuestros maestros de toda la carrera, a nuestra docente guía Doctora Verónica Osorio y a nuestro Docente corrector Doctor David Acosta por el apoyo brindado y darnos las herramientas necesarias para la culminación de este proyecto con éxito.

DEDICATORIA

*“Mientras hay investigación hay
esperanza”*

Tom Waits

A nuestras familias, por creer en nosotras desde el primer día, a mi compañera de titulación por el apoyo brindado, a nuestros docentes en general.

RESUMEN

Introducción: Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son bacterias con una alta prevalencia en Latinoamérica siendo esta del 26-35%, que genera Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria (IAAS) y adquirida en la comunidad. En estudios realizados en diferentes países, utilizando el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización, denominado así por sus siglas en inglés, GLASS, se identificó que la resistencia a la penicilina fue del 0- 51% en los países estudiados y se observó, asimismo, que entre el 8- 65% de las muestras estudiadas de *E. coli* reportaban una resistencia al ciprofloxacino.

Objetivo: Determinar la prevalencia de Enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) aisladas en pacientes ambulatorios en el laboratorio Biocentro en Quito desde septiembre del 2017 a diciembre del 2019.

Materiales y métodos: Este es un estudio observacional de prevalencia, descriptivo, longitudinal, retrospectivo donde se analizaron datos obtenidos del laboratorio privado de Quito "Biocentro" desde el mes de septiembre del 2017 a diciembre del 2019, donde se realizó una hoja Excel considerando las variables, genero, presencia o ausencia de BLEE, sensibilidad y resistencia a determinados antibióticos como nitrofurantoina, fosfomicina, gentamicina, ciprofloxacina, trimetropima sulfametoxazol, imipenem y piperacilina tazobactam, por último se dividieron los datos de acuerdo con el grupo etario y tipo de bacteria. Para identificar la presencia de BLEE se usaron los estándares del CLSI protocolo M100 del 2017 para determinar mediante sus puntos corte la resistencia y sensibilidad a los antibióticos y por último si se identificaba que la diferencia de CAZ más Acido Clavulánico era mayor a 5 se reportaba como BLEE positivo.

Resultados: De las 790 muestras estudiadas se observó que el 21.2% (n:168) fueron BLEE positivo, de los cuales el 88.1% (n: 148) fueron mujeres y el 11.9% (n:11) fueron hombres. Al dividirlo por grupos etarios se encontró que la población

con mayor número de BLEE positivo fueron adultos mayores con el 36.31% (n:61) seguido de adultos en general con el 26.7% (n:45). De acuerdo con el tipo de bacteria se encontró que la bacteria más aislada en las muestras de laboratorio fue la *E. coli* 87.5% (n: 147), seguido de *K. pneumoniae* con el 6.5% (n:11) y por último el *P. mirabilis* con el 5.9% (n:10). Por último, se encontró en nuestro estudio que la nitrofurantoina tiene una resistencia en el 28.5% (n:48) de los casos y una sensibilidad del 54.7% (n:92), la fosfomicina tiene una resistencia similar del 30.3% (n:51) pero una sensibilidad mucho mayor en el 64.2% (n:108).

Conclusiones: La prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido se demostró en mayor porcentaje en mujeres que en hombres, siendo *E. coli* el agente etiológico más frecuente en comparación con *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. De acuerdo con el grupo etario, los adultos mayores mostraron una tasa elevada de BLEE positivos, seguido de adulto, además, se observó una elevación de BLEE en la etapa preescolar. Finalmente, los antibióticos con más resistencia que se observó en nuestro estudio fueron el ciprofloxacino y la trimetoprima sulfametoxazol.

Palabras clave: Enterobacterias, BLEE, Quito, Prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: The extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria (ESBL) are bacteria with a high prevalence in Latin America, being 26-35%, in hospital and out-of-hospital. In studies carried out in different countries, using the new Global Surveillance System for Antimicrobial Resistance of the Organization, known by its acronym in English, GLASS, it was identified that resistance to penicillin was 0-51% in the countries studied and it was also observed that between 8-65% of the E. coli samples studied reported resistance to ciprofloxacin.

Objective: To determine the prevalence of Enterobacteria producing extended spectrum betalactamase (ESBL) isolated in outpatients at the Biocentro laboratory in Quito from September 2017 to December 2019.

Materials and methods: This is an observational, descriptive, longitudinal, retrospective prevalence study where data obtained from the private laboratory of Quito "Biocentro" were analyzed from September 2017 to December 2019, where an Excel sheet was made considering the variables, gender, presence or absence of ESBL, sensitivity and resistance to certain antibiotics, as nitrofurantoin, fosfomicin, gentamicin, ciprofloxacin, Trimetropim sulfamethoxazole, imipenem y piperacillin tazobactam, and finally the data were divided according to the age group and type of bacteria. To identify the presence of ESBL, the standards of the CLSI protocol M100 of 2017 were used to determine through their cut-off points the resistance and sensitivity to antibiotics and finally if it was identified that the difference in CAZ plus Clavulanic Acid was greater than 5, it was reported as Positive ESBL.

Results: Of the 790 samples studied, it was observed that 21.2% (n: 168) were positive ESBL, of which 88.1% (n: 148) were women and 11.9% (n: 11) were men. When divided by age groups, it was found that the population with the highest number of positive ESBL were older adults with 36.31% (n: 61) followed by adults in general with 26.7% (n: 45). According to the type of bacteria it was found that the

most isolated bacterium was *E. coli* 87.5% (n: 147), followed by *K. pneumoniae* with 6.5% (n: 11) and finally *P. mirabilis* with the 5.9% (n: 10) globally. Finally, it was found that nitrofurantoin has a resistance in 28.5% (n: 48) of cases and a sensitivity of 54.7% (n: 92), fosfomycin has a similar resistance of 30.3% (n: 51) but a sensitivity much May in 64.2% (n: 108).

Conclusions: The prevalence of Enterobacteriaceae producing extended spectrum betalactamase was in large percentage in women than men, *E. coli* being the most frequent etiological agent compared to *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. Regarding the age group, the highest prevalence of ESBL were in older adults, in second place was adults, in addition, there is an elevation of ESBL in the preschool stage. Finally, the antibiotics that currently generates most resistance were ciprofloxacin and Trimetropim sulfamethoxazole.

Keywords: Enterobacteriaceae, ESBL, Quito, Prevalence.

ÍNDICE

CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1 MARCO CONCEPTUAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	1
1.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO	2
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	2
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	2
1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
CAPÍTULO II	5
MARCO TEÓRICO	5
2.1 ENTEROBACTERIAS	5
2.1.1 Escherichia coli.....	6
2.1.2 Klebsiella pneumoniae.....	7
2.1.3 Proteus mirabilis	7
2.2 BETALACTAMASAS.....	8
2.3 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO.....	11
2.4 MECANISMOS DE RESISTENCIAS.....	12
2.4.1 RESISTENCIA INTRÍNSECA	12
2.4.1.1 INACTIVACIÓN DEL ANTIBIÓTICO POR ENZIMAS.....	12
2.4.1.2 MODIFICACIONES BACTERIANAS QUE IMPIDEN LA LLEGADA DEL ANTIBIOTICO AL PUNTO DIANA.....	12
2.4.1.3 ALTERACIÓN POR PARTE DE LA BACTERIA DE SU PUNTO DIANA, QUE DIFICULTA LA ACCION DEL ANTIBIOTICO	13
2.4.2 RESISTENCIA ADQUIRIDA	13
2.4.2.1 PLÁSMIDOS Y CONJUGACIÓN.....	13
2.5 EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.6 FARMACOS.....	15
2.6.1 BETALACTÁMICOS	15
2.6.2. FLUOROQUINOLONAS	17
2.6.3 POLIMIXINA.....	17
2.6.4 CARBAPENÉMICOS.....	18
2.6.5. TRIMETOPRIMA	18
2.6.6. FOSFOMICINA.....	19
2.6.7. AMINOGLUCÓSIDOS	19
2.6.8 NITROFURANTOINA	20
2.7 METODOS DIAGNOSTICOS.....	20
2.7.1 METODOS CUALITATIVOS.....	20
2.7.1.1 DIFUSIÓN DE DISCOS	20
2.7.1.2 TÉCNICA DE E-TEST.....	22
2.7.2 MÉTODOS CUANTITATIVOS.....	22
2.7.2.1 CALDO DE DILUCIÓN.....	22
2.7.2.1.1 MACRODILUCIÓN	22

2.7.2.1.2 MICRODILUCIÓN.....	22
2.7.3 SISTEMAS AUTOMATIZADOS.....	23
Capítulo III.....	24
METODOLOGÍA.....	24
3.1 DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO.....	24
3.2 CONTEXTO O ESCENARIO	24
3.3 HIPÓTESIS.....	24
3.4 SUJETOS Y POBLACIÓN	25
3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
3.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	25
3.6 FUENTES DE DATOS	26
3.7 SESGO	26
3.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
3.9 VARIABLES.....	27
3.11 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS.....	28
3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	28
3.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
3.13.1 CONFIDENCIALIDAD	28
3.13.2 ANONIMIZACIÓN DE DATOS.....	29
3.13.3 USO EXCLUSIVO DE INFORMACIÓN PARA ESTA INVESTIGACIÓN	29
3.13.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	29
Capítulo IV.....	30
RESULTADOS.....	30
Capítulo V.....	37
DISCUSIÓN.....	37
Capítulo VI.....	39
CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	39
6.1 CONCLUSIONES	39
6.2 LIMITACIONES.....	40
6.3 IMPLICACIONES DE SALUD PÚBLICA	40
REFERENCIAS	42
ANEXOS	47

Índice de Tablas

Tabla 1. Características bioquímicas 3 enterobacterias elegidas.....	8
Tabla 2. Clasificación de betalactamasas	10
Tabla 3. Categorías BLEE	11
Tabla 4. Betalactámicos	16
Tabla 5. Quinolonas.....	17
Tabla 6. Carbapenémicos.....	18
Tabla 7. Trimetoprim sulfametoxazol	19
Tabla 8. Aminoglucósidos.....	19
Tabla 9. Discos de difusión y puntos de corte.....	21
Tabla 10. Operacionalización de Variables	27
Tabla 11. Prevalencia de casos positivos en laboratorio Biocentro, durante los meses de estudio.	30
Tabla 12. Prevalencia de acuerdo con el sexo y año	31
Tabla 13. Número de casos y porcentaje de BLEE+ por año de acuerdo con el grupo etario.....	31

Lista de Imágenes

Figura 1. Prevalencia de bacteria por año	32
Figura 2. Sensibilidad y resistencia antibiótica global de E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.....	33
Figura 3. Sensibilidad y resistencia antibiótica E. coli del 2019	34
Figura 4. Sensibilidad y resistencia antibiótica K. pneumoniae del 2019	35
Figura 5. Sensibilidad y resistencia antibiótica P. mirabilis del 2019.....	36

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 MARCO CONCEPTUAL DE LA INVESTIGACIÓN

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son bacterias con una alta prevalencia en Latinoamérica siendo esta del 26-35%, que genera Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria (IAAS) y adquirida en la comunidad (Juan Carlos Lona-Reyes, 2019).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia bacteriana es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. En estudios realizados en diferentes países, utilizando el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización, denominado así por sus siglas en inglés GLASS se identificó que la resistencia a la penicilina fue de 0- 51% en los países estudiados y se observó, asimismo, que entre el 8- 65% de las muestras estudiadas de *E. coli* reportaban una resistencia al ciprofloxacino. (OMS, 2018)

La resistencia bacteriana además de generar carga en el sistema de Salud del Ecuador y a nivel mundial, ocasiona mayor costo en la salud pública, al aumentar las estancias hospitalarias. Las enzimas betalactamasas son enzimas que abren el anillo de betalactámicos, inactivando el antibiótico, estas bacterias presentan resistencia a las penicilinas, cefalosporinas, monobactamicos, pero no han generado resistencia a carbapenémicos o cefamicinas. (Muñoz,2019)

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) causan un sin número de enfermedades, lo que respecta a América latina, la tasa de BLEE fue de 34,6%, a comparación de Europa que presentó el 19,7% y en América del norte el 10%. En el Ecuador hasta el año 2018 se reportó que los ingresos hospitalarios por diarrea y gastroenteritis de origen infeccioso fue del

21,2%, por problemas de vías urinarias fue 19,5% y por infecciones de vías urinarias en el embarazo fue del 15.06%). (INEC, 2019).

Por otro lado, se reportó que hasta el 2018, las enfermedades del sistema urinario, como tal, fueron la séptima causa de muerte con el 2,7% en mujeres en el Ecuador y en hombres fue la novena causa de muerte con el 2,6% (INEC, 2019).

1.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas en pacientes ambulatorios en el laboratorio Biocentro en Quito desde septiembre del 2017 a diciembre del 2019.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la variación de la prevalencia de enterobacterias productoras de espectro extendido (BLEE) desde septiembre del 2017 a diciembre del 2019 en el laboratorio Biocentro en Quito.
- Considerar las alternativas terapéuticas disponibles en las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en nuestro estudio.
- Analizar las cepas de prevalencia anual de enterobacterias productoras de espectro extendido (BLEE) en la población estudiada.
- Establecer la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los distintos grupos etarios en la población estudiada.

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La resistencia antibiótica es un problema de salud pública a nivel mundial, el cual va aumentando a cantidades exponenciales con el paso de los años, en un estudio

realizado en España entre los años 1994 a 1996 en un hospital local, se observó entre el 0,1% a 0,2% de los aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentaron BLEE. No obstante, en el año 2000, continuando España con sus estudios en 40 hospitales locales la producción de cepas *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE aumentó de 2,7 y 0,5%, de los cuales el 93% de *K. pneumoniae* fue detectado en pacientes hospitalizados y el 51% en extrahospitalarios. De acuerdo con esta información los aumentos de resistencia bacteriana van dejando al personal de salud con pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de distintas infecciones. (OMS 2018).

Según el Instituto Nacional de Investigación de Salud Pública (INSPI) la resistencia bacteriana ha ido en aumento a lo largo de los años, en un informe presentado entre los años 2014 y 2018, realizada en distintos hospitales del Ecuador. En el 2014 se reportó 23.601 casos de resistencia bacteriana, de los cuales 13.620 (58%) fueron *E. coli* resistente y 4.752 (20%) fueron *K. pneumoniae* resistente.

Para el 2015 de los 33.768 casos reportados, 21.457 (64%) fueron *E. coli* resistentes y 6.001 (18%) de los reportes fueron *K. pneumoniae* resistentes. En el 2016 de los 39.638 casos, 25.020 (63%) fueron *E. coli* resistente y 6.922 (17%) son *K. pneumoniae* resistente y en el 2017 de los 55.106, 33.554 (61%) son *E. coli* resistente y 11.791 (21%) son *K. pneumoniae* resistente. (MSP,2019).

En distintos informes presentados por el INSPI del 2015 al 2017 se observó que las resistencias de *E. coli* de origen comunitario como de origen hospitalario ha ido variando, dependiendo de la población y del grupo etario, al igual que la resistencia de *K. pneumoniae*. (INSPI/RAM 2016, 2017, 2018).

Por lo que la OMS ha realizado una campaña para evitar el uso indiscriminado de antibióticos, estableciendo un plan de acción mundial, el cual fue aprobado en el 68^o Asamblea Mundial de la Salud, realizada en mayo del 2015, en el cual se establecieron 5 objetivos en específico: “a) Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos; b) Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación; c) Reducir la incidencia de las infecciones; d) Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos; y e) Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en

cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones”. (OMS,2018).

En Ecuador, solo existen datos hasta el 2016, lo cual creemos pertinente realizar investigación de datos actuales con respecto a la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, por su incremento y así poder tener varias y mejores opciones terapéuticas.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En nuestro medio es muy común el uso indiscriminado de antibióticos, ya sea para infecciones virales como bacterianas, por lo que se ha visto aumentado a lo largo de los años la resistencia a ciertos antibióticos. De manera que nos hemos preguntado ¿Cuál es la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de acuerdo a la población y el periodo estudiado?

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ENTEROBACTERIAS

Las enterobacterias son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, poseen lipopolisacáridos que constituyen un factor de virulencia importante para este tipo de bacterias, algunos de ellos son parte del microbiota del tracto gastrointestinal del ser humano. (Patrick R. Murray, 2014)

Las enterobacterias pueden ser móviles o no debido a la presencia de un flagelo que le confiere esta característica, no son formadores de esporas, son capaces de fermentar glucosa, reducir nitratos a nitritos, son capaces de producir catalasa y no producen oxidasa, por otro lado, existen varias cepas fermentadoras de lactosa como por ejemplo la *E. coli*, *K. pneumoniae*. (Patrick R. Murray, 2014)

Las enterobacterias cuentan con lipopolisacáridos el cual es el principal antígeno de pared, compuesto por 3 componentes: polisacárido O (externo), polisacárido central (antígeno común), lípido A. (Patrick R. Murray, 2014)

La clasificación de las enterobacterias está dada por 3 grupos de antígenos: el polisacárido O, proteína H que se encuentra en los flagelos, antígeno K que se encuentra en la capsula. (Patrick R. Murray, 2014)

Todas las enterobacterias cuentan con ciertos factores de virulencia entre ellos están: las endotoxinas las cuales van a depender del lípido A del lipopolisacárido y se libera durante la lisis celular, la capsula que protege a las enterobacterias de la fagocitosis por los antígenos capsulares hidrofílicos, la variación de fase antigénica, esto corresponde a los antígenos anteriormente mencionados permitiendo que se expresen o no en el patógeno lo cual va a proteger a la bacteria de ser destruida por los anticuerpos, el sistema de secreción de tipo III, el cual transfiere a la célula del hospedador los factores de virulencia del patógeno, secuestro de factores de crecimiento, estos patógenos producen sideróforos para impedir la unión del hierro a las proteínas, la resistencia al efecto bactericida del suero, es dada por la capsula

la cual va a proteger al patógeno del efecto bactericida del suero, resistencia antimicrobiana, el cual es codificada en plásmidos transferibles entre familias de bacterias. (Patrick R. Murray, 2014)

Los pacientes inmunodeprimidos son muy sensibles a la infección por este tipo de patógenos intrahospitalariamente especialmente después de procedimientos invasivos especialmente cuando se traumatiza la mucosa. (Alicia Pereira, 2016)

Las Enterobacterias con más resistencia a las betalactamasas de acuerdo con un estudio realizado en el 2016 en la ciudad de Asunción en 481 muestras aisladas, se identificó que el 88,1% de las muestras fueron de pacientes ambulatorios, y 11,9% pacientes hospitalizados; los tres agentes etiológicos que estuvieron presentes en mayor porcentaje en los urocultivos fueron *E. coli* (78.6%), *K. pneumoniae* (13.5%); *P. mirabilis* (3.5%). Sin embargo, la *E. coli* y *K. pneumoniae* tuvieron mayor prevalencia en producción de betalactamasa de espectro extendido y no se detectó producción de ésta misma en *Proteus Mirabilis*. (Alicia Pereira, 2016)

2.1.1 *Escherichia coli*

La *E. coli* forma parte del microbiota del colon, sin embargo, pueden causar enfermedades tanto dentro como fuera del tracto gastrointestinal, son capaces de fermentar carbohidratos, producir ácido y gas, generan energía al reducir los nitratos en nitritos, por lo general las enfermedades intestinales suelen ser transmitidas vía fecal - oral. (Harvey,2008)

La E. coli uropatogénica tiene mayor importancia en la producción de infecciones de vías urinarias, esta E.coli invade el epitelio de la vejiga, produciendo ciertas toxinas y proteasas que van a favorecer a la síntesis de sideróforos en las células del huésped para así obtener hierro. Este fenotipo de E. coli asciende a los riñones mediante su flagelo donde va a producir toxinas lo cual va a lesionar el tejido renal (Sarah S. Long, 2018)

Entre las infecciones extraintestinales más importantes están las infecciones del tracto urinario incluida la cistitis y la pielonefritis, meningitis del recién nacido e infecciones hospitalarias como neumonía, sepsis y shock endotóxico. (Richard A. Harvey Ph.D, 2008). En la tabla 1 se puede observar las principales características bioquímicas

2.1.2 *Klebsiella pneumoniae*

Estas enterobacterias tienen una capsula prominente que le da un aspecto mucoso, se transmiten después de exposiciones repetidas en las relaciones sexuales o por un traumatismo no sexual en los genitales. (Patrick R. Murray, 2014) .

La mayoría de las infecciones por este patógeno son adquiridas en el ambiente hospitalario o en pacientes que se encuentran inmunocomprometidos. Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* puede causar infecciones en población sana y es la segunda causante de ITU después de *E. coli*, se conoce que la *K. pneumoniae* es resistente a la Ampicilina por un gen que codifica Betalactamasas. (John E. Bennett, 2015). En la tabla 1 se puede observar las principales características bioquímicas.

2.1.3 *Proteus mirabilis*

Puede producir infecciones de tracto urinario en pacientes sanos, pero en mayor frecuencia en personas que usen catetes o tengan algún tipo de anomalía anatómica o fisiológica en la vía urinaria. Las infecciones por *P. mirabilis* son capaces de complicarse con mayor frecuencia y originar una pielonefritis. Son la segunda causa de bacteriemia después de *E. coli*. (John E. Bennett, 2015). En la tabla 1 se puede observar las principales características bioquímicas

Tabla 1. Características bioquímicas 3 enterobacterias elegidas

	TSI	SIM	UREA	CITRATO	LIA	MR/VP	ROJO METILO
<i>E. coli</i>	A/A	+	-	-	K/K	-	+
<i>P. mirabilis</i>	K/A	+/-	+	+/-		-	+
<i>K. pneumoniae</i>	A/A	-	+	+		+	-

SI: Triple sugar iron Agar; SIM: Sulfide Indole Motility; LIA: Lysine iron Agar; MR/VP: Rojo de metilo/Voges-Proskauer.

Tomado de: Mejia, M. R. (2012). *Analisis de muestras en el laboratorio de microbiologia*. ICB.

2.2 BETALACTAMASAS

Las betalactamasas son enzimas que inactivan las betalactámicos por hidrolisis en los anillos betalactámicos, además estas se codifican con mayor frecuencia por elementos móviles extracromosómicos como los plásmidos. (John E. Bennett, 2015).

La primera betalactamasa encontrada recibió el nombre TEM debido al paciente en el que se la aisló, después de este descubrimiento se encontró otra enzima relacionada al TEM-1, designada como TEM-2, diferenciadas entre sí por un aminoácido que cambia el punto isoeléctrico de la enzima anteriormente nombrada. TEM-1 y TEM-2 hidrolizan las penicilinas y cefalosporinas como cefalotina o cefazolina, pero no son eficaces con la cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepima. (Price, 2019)

Existen varios métodos para clasificar las betalactamasas, una de estas, es la clasificación de Ambles que va a dividir las betalactamasas en clase A, C y D que son las que hidrolizan el anillo betalactámico en su sitio activo que es la serina y las de clase B son las que usan el Zinc para romper el enlace amida. (John E. Bennett, 2015).

Existe la clasificación de Bush (tabla 2), Medeiros y Jacoby que es la más utilizada en la actualidad que va a clasificar a las betalactamasas en 4 grupos basados en

los sustratos que las enzimas hidrolizan y la inhibición del ácido clavulánico, EDTA, aztreonam y oxacilina. (García, 2013)

Grupo 1: Enzimas serina con actividad frente a las cefalosporinas, no inhibidas por el ácido clavulánico, pero inhibidas por el aztreonam. (Abarca, 2001)

Grupo 2: Enzimas serinas inhibidas por el ácido clavulánico, con actividad frente a las penicilinas. (Abarca, 2001)

Subgrupo2a: Con actividad penicilinasas, inhibida por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Subgrupo2b: Con actividad penicilinasas y cefalosporinasas, inhibida por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Subgrupo2be: inhibidas por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Subgrupo2br: Derivadas estructuralmente del grupo 2b, con actividad sobre penicilinasas, con una reducida afinidad por el ácido clavulánico y otros inhibidores. (Abarca, 2001)

Subgrupo2c: Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a carbenicilinasas, inhibidas por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Subgrupo2d: Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a las oxaciclinasas. Inhibidas por ácido clavulánico en menor grado. (Abarca, 2001)

Subgrupo2e: Son cefalosporinasas que hidrolizaron cefotaxima pero que pierden la actividad hidrolítica sobre las penicilinasas. Inhibidas por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Subgrupo2f. Actividad sobre penicilinasas, cefalosporinasas, y carbapenemasas. Inhibidas débilmente por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Grupo3: Son inhibidas por EDTA, pero no inhibidas por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Grupo 4: Son penicilinasas que no son inhibidas por ácido clavulánico. (Abarca, 2001)

Tabla 2. Clasificación de betalactamasas

Bush, Medeiros y Jacoby		AMBLER	AC. CLAVULANICO	EDTA
1		C	X	X
2	2a	A	✓	X
	2b	A	✓	X
	2be	A	✓	X
	2br	A	X	X
	2ber	A	X	X
	2c	A	✓	X
	2ce	A	✓	X
	2d	D	variable	X
	2de	D	variable	X
	2df	D	variable	X
	2e	A	✓	X
	2f	A	variable	X
3	3a	B	X	✓
	3b	B	X	✓
4		No determinado	✓	X

Tomado de: Herrera, D. G. (2001). Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *SCIELO*.

2.3 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

El mecanismo de resistencia de betalactamasas de espectro extendido es, principalmente, la producción de betalactamasas, que produce a la resistencia de betalactámicos en bacterias gramnegativos.

Existe varias categorías de BLEE como se observa en la tabla número 3.g

Tabla 3. Categorías BLEE

ENZIMAS	CARACTERISTICAS	RESISTENCIA
TEM	Procedente de TEM-1 y TEM-2, hidroliza penicilinas y cefalosporinas de primera generación	Ceftazidima, aztreonam
SHV	Procedente de SHV-1, hidroliza penicilinas y cefalosporinas de primera generación	Ceftazidima, cefotaxima, aztreonam
CTX-M	Relacionado con betalactamasas de especies Klyuvera (Enterobacteriaceae)	Cefepima, cefotaxima, ceftazidima
OXA	Generan actividad hidrolítica	Cloxacilina, oxacilina, cefalosporinas de espectro extendido (cefepima), carbapenémicos
AmpC	Enzimas cromosómicas	Penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido,

Tomado de: John E. Bennett, R. D. (2015). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Barcelona: Elsevier.

2.4 MECANISMOS DE RESISTENCIAS

2.4.1 RESISTENCIA INTRÍNSECA

Dentro de ciertas bacterias existen de manera común mecanismos por los que resisten a ciertos antibióticos, lo que se conoce como resistencia intrínseca o cromosómica. Entre estos mecanismos están las barreras contra la permeabilidad, disminución de la susceptibilidad de la pared celular o blancos ribosómicos, también existen bajos niveles de enzimas desactivadoras entre estas están las betalactamasas. (Tille, 2017).

2.4.1.1 INACTIVACIÓN DEL ANTIBIÓTICO POR ENZIMAS

Este mecanismo se da por la producción de enzimas que inactiva al antibiótico, entre estas encontramos las betalactamasas ya mencionadas anteriormente. Sin embargo, estas no son las únicas actualmente podemos encontrar otro tipo de enzimas como las carbapenemasas, sin embargo, al no ser el tema de este trabajo no será profundizado. (Acosta,2018)

2.4.1.2 MODIFICACIONES BACTERIANAS QUE IMPIDEN LA LLEGADA DEL ANTIBIOTICO AL PUNTO DIANA

La bacteria va a producir mutaciones en la porina de la pared bacteriana lo que va a impedir la entrada de los antibióticos, dentro de este también podemos encontrar la alteración de los sistemas de transporte. Dentro de este apartado también se menciona un mecanismo por el cual las bacterias son capaces de provocar la salida del antibiótico mediante la expulsión activa, lo que va a provocar que no exista una acumulación del antibiótico por lo tanto la cantidad de antibiótico dentro de la bacteria no va a ser eficaz, este mecanismo es conocido como las bombas de eflujo. (Acosta,2018)

2.4.1.3 ALTERACIÓN POR PARTE DE LA BACTERIA DE SU PUNTO DIANA, QUE DIFICULTA LA ACCION DEL ANTIBIOTICO

Aquí podemos encontrar alteraciones a nivel del ADN girasa, del ARNr de las enzimas PBP que es necesaria para la formación de la pared bacteriana, lo que va a producir una resistencia a los betalactámicos. (Acosta,2018)

2.4.2 RESISTENCIA ADQUIRIDA

Este tipo de resistencias se da por una modificación en la genética de la bacteria se puede dar por una mutación cromosómica o por ciertos mecanismos de transferencia genética. Entre estos mecanismos podemos encontrar a los plásmidos, transposones o integrones que pueden pasar de una bacteria a otra. (Acosta, 2018)

2.4.2.1 PLÁSMIDOS Y CONJUGACIÓN

Los plásmidos son elementos genéticos móviles que están adaptados para realizar intercambios genéticos que posteriormente van a determinar la resistencia entre determinados antibióticos. (Douglas, 2015). Después de que ocurre la conjugación los genes permanecerán recirculando o se van a integrar en el cromosoma de la bacteria. Pueden existir en una célula un plásmido en específico, varias copias del plásmido. Los plásmidos se pueden transferir a otra cepa bacteriana si son de tipo conjugador, aunque otros solo se transfieren a cepas relacionadas entre sí. (Navarro, 2007)

2.5 EPIDEMIOLOGIA

El incremento de la resistencia antimicrobiana actualmente, según la OMS, establece un problema salud mundial. Se estima que la resistencia de las dos

enterobacterias aisladas con mayor frecuencia como *E. coli* y *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas es mayor al 50%. (Morones-Esquivel, 2016)

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido son una de las principales causas de Infección Asociada a la Asistencia de Salud (IAAS) y adquirida en la comunidad, tanto en población inmunocompetente e inmunodeficiente (Camayo, 2018); por lo general cuando nos referimos a infecciones por BLEE de adquisición en la comunidad se toma como criterio que la persona haya estado en una estancia hospitalaria menor a 48 horas, o presenta periodos de ausencia en el hospital por tiempos de 1 mes, 3-4 meses; en cambio, la IAAS son infecciones contraídas por un paciente en un hospital u otro centro sanitario, en el que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento del ingreso (OMS, 2010).

Lo cual, en un estudio de cohorte prospectivo en el año 2019, menciona que la prevalencia de enterobacterias BLEE en América Latina es del 26-35%, tanto adquirida en la comunidad, como IAAS (Juan Carlos Lona-Reyes, 2019).

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE es variable en todo el mundo, siendo una estimación del 5-8% en países como Corea y Japón, y hasta el 30-60% en Venezuela, Colombia y Brasil. (Morones-Esquivel, 2015)

Según el estudio de López y Pascal, España tuvo las primeras menciones de resistencia por BLEE desde el año 1997, con una infección urinaria. Para el año 2000 las infecciones comunitarias que ha sido causadas por enterobacterias productoras de BLEE en Europa aislaron 111 casos producidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE y no habían sido hospitalizados en los 3 meses anteriores.

En los años 2001 y 2005 del mismo estudio de López y Pascal, se aislaron 43 casos de bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE, siendo el 8,8% del total de

bacteriemias por *E. coli*. en el 49% de los casos fueron infecciones asociadas a la asistencia de salud; por atención dentro del área de salud en el 32% y el 19% de los casos fueron netamente adquirida en la comunidad. La comparación del mayor porcentaje de contraer esta bacteriemia fue demostrada y relacionada por el uso de sonda urinaria o catéter intravascular, sin embargo, la relación entre comunidad e IAAS también referían enfermedades bases, neoplasias, infecciones urinarias anteriores y el uso indiscriminado de antibioticoterapia.

2.6 FARMACOS

2.6.1 BETALACTÁMICOS

Este tipo de antimicrobianos tienen un anillo betalactámico el cual interviene en la síntesis de la pared celular bacteriana también conocida como peptidogluano y la inhiben mediante la unión una enzima conocida como proteínas de unión a la penicilina o PBP que se encuentran fijadas en la membrana celular, además de tener un efecto bactericida. Un gran número de bacterias no sobreviven después de perder la capacidad de producir y mantener su capa de peptidogluano.

Cuando los betalactámicos se unen a las PBP la síntesis de la pared celular se detiene causando la muerte del microorganismo por una inestabilidad osmótica causada por una cadena de eventos que producen autólisis. (Tille, 2017). En la tabla 4 se pueden observar los principales betalactámicos.

Tabla 4. Betalactámicos

Clase de Betalactámicos	Antimicrobiano	Espectro de acción
Penicilinas naturales	PG benzatínica *	Gram positivos
	PG sódica	
	PG procaína	
	Penicilina benzatínica*	
Amino-penicilinas	Amoxicilina*	Amplio espectro
	Ampicilina*	
	Dicloxacilina*	
	Oxacilina*	
	Piperacilina	
Cefalosporinas de 1 generación	Cefazolina*	Gram positivos
	Cefalexina*	
Cefalosporinas de 2 generación	Cefuroxima*	Amplio espectro**
Cefalosporina de 3 generación	Ceftriaxona*	Amplio espectro**
	Cefotaxima*	
	Ceftazidima*	
Cefalosporina de 4 generación	Cefepima*	Gram negativos
Cefalosporina de 5 generación	Ceftobiprol	Gram negativos
Monobactamicos	Aztreonam	Gram negativos

*Medicamentos en el cuadro Básico nacional de Medicamentos

**Amplio espectro: Un antibacteriano de amplio espectro es aquel que puede inhibir múltiples bacterias grampositivas y gramnegativas.

Tomado de: Patrick R. Murray, P. K. (2014). *Microbiología Médica*. Barcelona: Elsevier.

A continuación, presentamos varias opciones terapéuticas para las infecciones de enterobacterias productoras BLEE:

2.6.2. FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas (tabla 5) son derivados del ácido nalidixico, las quinolonas se unen con las DNA girasas que regulan el superenrollamiento del DNA de la bacteria el cual es importante para la replicación y transcripción del DNA, tienen efecto bactericida. (Tille, 2017)

Tabla 5. Quinolonas

Familia	Antimicrobiano	Espectro de acción
Quinolonas primera generación	Ácido nalidixico	Gram negativo
Quinolonas segunda generación	Naproxifloxacina Ciprofloxacino*	Amplio espectro
Quinolonas terceras generación	Levofloxacino*	Gram negativo
Quinolonas cuarta generación	Gatifloxacino Moxifloxacino	Amplio espectro

*Medicamentos dentro del cuadro básico nacional de medicamentos

Tomado de: Bertram G. Katzung, S. B. (2019). *Farmacología básica y clínica*. Mexico: Mc Graw- Hill.

2.6.3 POLIMIXINA

El colistin altera la permeabilidad de la pared de las bacterias gramnegativas, estas llevan a la muerte bacteriana por la atracción electrostática ejercida entre la carga positiva de los grupos amino y los aniones fosfato y carboxilato que componen la

capa de lipopolisacáridos. Por lo que se considera el último recurso para el tratamiento en infección de bacterias gramnegativas multirresistentes. (Medina, 2017).

2.6.4 CARBAPENÉMICOS

Este tipo de antimicrobianos tienen un anillo betalactámico el cual interviene en la síntesis de la pared celular bacteriana también conocida como peptidoglucano y la inhiben mediante la unión de enzimas más conocidas como proteínas de unión a la penicilina o PBP que se encuentran fijas en la membrana celular, además de tener un efecto bactericida.

Cuando los betalactámicos se unen a las PBP la síntesis de la pared celular se detiene causando la muerte del microorganismo por una inestabilidad osmótica causada por una cadena de eventos que producen autólisis. (Tille, 2017).

En la tabla 6 se pueden observar los principales carbapenémicos.

Tabla 6. Carbapenémicos

Familia	Antimicrobiano	Espectro de acción
	Imipenem*	Amplio espectro
Carbapenémicos	Meropenem*	Amplio espectro

* Medicamentos dentro del cuadro básico nacional de medicamentos

Tomado de: Bertram G. Katzung, S. B. (2019). *Farmacología básica y clínica*.
Mexico: Mc Graw- Hill.

2.6.5. TRIMETOPRIMA

El trimetoprim (Tabla 7) también actúa sobre la vía del ácido fólico inhibiendo el dihidrofolato reductasa por lo que es eficaz contra Gram positivos y Gram negativos. (Tille, 2017)

Tabla 7. Trimetoprim sulfametoxazol

Familia	Antimicrobiano	Espectro de acción
Sulfonamidas	Trimetopim-sulfametoxazol*	Amplio espectro

*Medicamentos dentro del cuadro nacional básico de medicamentos

Tomado de: Bertram G. Katzung, S. B. (2019). *Farmacología basica y clinica*. Mexico: Mc Graw- Hill.

2.6.6. FOSFOMICINA

La fosfomicina inhibe la síntesis de peptidoglicanos, por la inactivación irreversible de la enolpiruvato-transferasa ocupando el lugar del fosfoenolpiruvato, lo que va a producir una inactivación de la bacteria. La fosfomicina es activa frente a grampositivos, aerobios y anaerobios. (Medina, 2017).

2.6.7. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos (tabla 8) son antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica de las bacterias y se unen a los receptores de las proteínas que se encuentran en la subunidad 30S, lo que interrumpe el proceso metabólico de la bacteria como son la lectura del mRNA y la formación del complejo ribosoma- mRNA. (Tille, 2017)

Tabla 8. Aminoglucósidos

Familias	Antimicrobianos	Espectro de acción
Aminoglucósidos	Estreptomicina*	Amplio espectro
	Gentamicina*	
	Tobramicacina*	
	Amikacina*	

*Medicamentos dentro del cuadro básico nacional de medicamentos

Tomado de: Bertram G. Katzung, S. B. (2019). *Farmacología basica y clinica*. Mexico: Mc Graw- Hill.

2.6.8 NITROFURANTOINA

El mecanismo de acción de la nitrofurantoina aún no se conoce bien, se sabe que su efecto se da por una conversión rápida a nivel intracelular de este antibiótico por medio de la reductasa bacteriana, lo que va a afectar en la síntesis de proteínas y procesos metabólicos de la bacteria. Tiene una acción bactericida y actúa frente bacterias Gramnegativas y Grampositivas. (Katzun,2019)

2.7 METODOS DIAGNOSTICOS

Para comprender ciertos métodos o resultados, es importante conocer algunos conceptos.

En este caso vamos a revisar específicamente la definición de concentración mínima inhibitoria (MIC siglas en inglés o CIM siglas en español) la cual es la concentración más baja representada en $\mu\text{g/ml}$ de un determinado antibiótico que va a inhibir el crecimiento de cierta cepa bacteriana. (IDEXX, 2018)

2.7.1 METODOS CUALITATIVOS

2.7.1.1 DIFUSIÓN DE DISCOS O KIRBY BAUER

Según menciona el CLSI en el año del 2017 en el protocolo M100 se menciona que en cada placa se pueden probar máximo 12 discos en una placa de 150 mm y máximo 6 discos en una placa de 100 mm, colocando cada disco a una distancia de 24 mm entre sí, esto para poder tener una medición más precisa. (CLSI, 2017)

Dentro de los discos podemos encontrar varios antibióticos, a continuación, se describe la concentración de cada uno de los discos y los puntos de corte para determinar la sensibilidad y la resistencia a cada uno de ellos, haciendo hincapié en los antibióticos utilizados en el laboratorio para este trabajo se pueden observar en en la tabla 9. (CLSI, 2017)

Tabla 9. Discos de difusión y puntos de corte

Antibiótico	Concentración de los discos	Puntos de corte (mm)		
		Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina*	10 µg	> 17	14-16	< 13
Piperacilina	100 µg	> 21	18-20	< 17
Amoxicilina-clavulánico	20/10 µg	> 18	14-17	< 13
Ampicilina-sulbactam *	10/10 µg	>15	12-14	< 11
Piperacilina-Tazobactam*	100/10 µg	> 21	18-20	<17
Cefazolina*	30 µg	>23	20-22	< 19
Cefepime*	30 µg	> 25		<18
Cefotaxima *	30 µg	>26	23-25	< 22
Ceftriaxona	30 µg	> 23	20-22	< 19
Cefuroxina*	30 µg	> 18	15-17	<14
Ceftazidima*	30 µg	> 21	18-20	< 16
Imipenem*	10 µg	> 23	20-22	< 19
Gentamicina*	10 µg	>15	13-14	< 12
Ciprofloxacina*	5 µg	> 21	16-20	< 15
Trimetropim Sulfametoxazol*	1.25/ 23.75 µg	> 16	11-15	< 10
Fosfomicina	200 µg	> 16	13-15	< 12
Nitrofurantoina	300 µg	> 17	15-16	<14

Tomado de: CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

2.7.1.2 TÉCNICA DE E-TEST

O también llamada, prueba de epsilometría, esta técnica es similar a la de difusión de discos, en la cual se utilizan tiras de plástico que contienen una concentración de un antimicrobiano, aquí se va a observar la concentración mínima inhibitoria (MIC) para determinar la producción de BLEE en enterobacterias. (Moreno,2017)

2.7.2 MÉTODOS CUANTITATIVOS

Estas pruebas van a permitir la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), la cual es la concentración más baja de un agente específico que se necesita para inhibir el crecimiento visible de un organismo. (Sarah E Turbett, 2017)

2.7.2.1 CALDO DE DILUCIÓN

2.7.2.1.1 MACRODILUCIÓN

Este método se utiliza principalmente para investigación, especialmente para evaluar nuevos antibióticos. En esta técnica las diluciones de antibióticos se preparan en tubos manualmente que contiene de 1 a 2 ml del medio. En los tubos se inocula de 5×10^5 UFC / ml), con lo cual se va a observar una turbidez que nos va a indicar el crecimiento bacteriano. El tubo con la concentración más baja del antimicrobiano específico en el que está ausente la turbidez es el MIC (Sarah E Turbett, 2017)

2.7.2.1.2 MICRODILUCIÓN

Este es el principal método para determinar la sensibilidad de un antibiótico. Tiene los mismos principios que la macrodilución, con la única diferencia que las diluciones son más pequeñas por lo general es de 0.1 ml por orificio en una placa de 96 orificios. Las diluciones en las placas pueden estar congelados o liofilizados.

Al igual que en la macrodilución se inocula 5×10^5 CFU / mL en cada orificio. Posteriormente las placas se pueden evaluar manualmente o mediante un lector automatizado para detectar una turbidez. (Sarah E Turbett, 2017)

2.7.3 SISTEMAS AUTOMATIZADOS

Los sistemas automatizados van a permitir la detección de los cambios más pequeños en el crecimiento bacteriano que no son perceptible para el ojo humano en presencia a ciertos antibióticos. La ventaja de este sistema comparado con los métodos convencionales es la rapidez con la que se puede detectar la presencia de BLEE, sin embargo, es mucho más costoso, generando un acceso reducido a estas técnicas. (Sarah E Turbett, 2017)

Entre estos métodos están: el sistema Phoenix y Vitek 2. El sistema Vitek presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80% y el Sistema Phoenix tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100%. (Treviño, 2009).

Capítulo III

METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo que determina la prevalencia de enterobacterias BLEE, en pacientes ambulatorios del laboratorio privado Biocentro de Quito, desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019.

3.2 CONTEXTO O ESCENARIO

Este trabajo se realizó mediante un enfoque metodológico cuantitativo y cualitativo, donde se obtuvo la población mediante un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo; en el cual se adquirieron mediante los reportes de cultivos y antibiogramas de muestras de orina de paciente ambulatorios del laboratorio privado “Biocentro” de Quito, desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019. La recepción de los reportes de los cultivos y antibiogramas se realizó el día 15 de abril del 2020.

3.3 HIPÓTESIS

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE va en aumento cada año, afectando a todos los grupos etarios en general.

3.4 SUJETOS Y POBLACIÓN

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Reportes del mes de septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019 en el laboratorio Biocentro en Quito.
- Reportes de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el laboratorio Biocentro de Quito desde el septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019.
- Muestras de urocultivo

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Reportes de años menores al 2017 en el laboratorio Biocentro de la Ciudad de Quito
- Reportes de meses anteriores a septiembre del 2017.
- Muestras que no sean urocultivos.

3.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron solicitados y recolectados al laboratorio privado “Biocentro” en Quito, de todos aquellos pacientes que llegaron en el periodo mencionado, quienes se les realizó cultivo de orina y antibiograma, y mediante la realización de una hoja en Microsoft Excel se fueron agrupando las muestras de acuerdo con la producción de betalactamasas, edad del paciente, la sensibilidad y resistencia a los antibióticos y la bacteria productora de dicha patología.

Se excluyeron otro tipo de muestras ya que la cantidad de reportes eran insuficientes para su estudio y comparación con el urocultivo.

3.6 FUENTES DE DATOS

Se obtienen la información de la base de datos del laboratorio clínico privado Biocentro, donde acudieron pacientes de distintas edades y sexo a realizarse estudios de orina. La información fue entregada por la doctora microbióloga del laboratorio.

3.7 SESGO

Al ser un laboratorio privado, no representa la totalidad de la población de Quito por lo que los datos podrían ser insuficientes para extrapolar a un estudio más grande, por ese motivo, en un futuro sería recomendable realizar un estudio multicéntrico a fin de que sea posible extrapolar los datos a toda la población ecuatoriana.

3.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtuvo la población del estudio mediante un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo, el cual estuvo conformada por 790 muestras de pacientes ambulatorios que se realizaron urocultivo más antibiograma en el laboratorio privado Biocentro de Quito, quienes nos entregaron la información con previa autorización del mismo laboratorio, los datos se agruparon en dos conjuntos, productores de betalactamasas y no productores de betalactamasa, dejándonos así un total de 168 muestras que presentaron producción de betalactamasas y 622 muestras que no fueron productoras de betalactamasas.

3.9 VARIABLES

Tabla 10. Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA	TIPO
Tipo de bacteria	Enterobacterias resistentes: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	0 <i>E. coli</i> 1 <i>K. pneumoniae</i> 2 <i>P. mirabilis</i>	<i>Nominal</i>	<i>Cualitativa</i>
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	0 femenino 1 masculino	<i>Nominal</i>	<i>Cualitativa</i>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el 2018	0 neonatos 0-28 días 1 infante < 2 años 2 preescolar 2-5 años 3 niño 6-12 años 4 adolescente 13-18 años 5 adulto joven 19-24 años 6 adulto 25-44 años 7 adulto medio 45- 64 años 8 adulto mayor > 65 años	<i>De razón</i>	<i>Cuantitativa</i>
Productora de betalactamasas de espectro extendido	El mecanismo de resistencia de las betalactamasas de espectro extendido es la producción de betalactamasas, que produce resistencia a los betalactámicos en bacterias gramnegativas	0 Si 1 No	<i>Nominal</i>	<i>Cualitativa</i>

3.11 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

Se recopilaron los datos adquiridos en una hoja de Microsoft Excel, en el cual se agruparon de acuerdo con edad, sexo, año, tipo de bacteria, producción de BLEE, sensibilidad y resistencia a ciertos antibióticos. Donde se aplicaron las medidas de tendencia central como media, mediana, moda.

3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

En nuestro análisis, se valoraron algunas variables como: tipo de bacterias, producción de betalactamasas de espectro extendido, sexo y edad, los cuales fueron almacenados utilizando hojas de Excel, procediendo a hacer el análisis estadístico haciendo cálculos de prevalencia, además de realización con pruebas de independencia, utilizando Chi-cuadrado (X^2), con el programa IBM SPSS Statics 19 (Statistical Package for the Social Sciences).

3.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

3.13.1 CONFIDENCIALIDAD

Para salvaguardar la confidencialidad en este trabajo de investigación se procederá a realizar una base de datos donde se decodificarán los datos mediante números, los cuales nos van a permitir la tabulación de datos y mantener el anonimato de los pacientes.

3.13.2 ANONIMIZACIÓN DE DATOS

Para mantener la Anonimización de los pacientes en este estudio, no se adjuntaron ni se reportaron nombres o apellidos, números de historias clínicas, ni dato alguno que permita a terceros identificar a los pacientes.

3.13.3 USO EXCLUSIVO DE INFORMACIÓN PARA ESTA INVESTIGACIÓN

Los datos obtenidos se utilizaron para realizar el trabajo de titulación de Pregrado de la Escuela de Medicina de la Universidad de las Américas y posterior, poder realizar una posible publicación.

3.13.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dado que en esta investigación se trabajó con los datos recopilados en el laboratorio “Biocentro” no se necesitó la elaboración de consentimiento informado, a causa de que no trabajó con humanos ni muestras biológicas como tal, sin embargo, para la realización de este trabajo de titulación fue necesaria la aprobación del comité de ética de la universidad.

Capítulo IV

RESULTADOS

4.1 RESULTADOS GENERALES

Se obtuvo un total de 790 datos de las muestras de urocultivo más antibiograma del laboratorio Biocentro de Quito, durante un periodo de 28 meses, en el transcurso desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019, la población del estudio incluye hombres, mujeres de cualquier grupo etario. En el cual se evidenció que el 21.3% (n: 168) de las muestras dieron positivos a BLEE (Tabla 11).

Tabla 11. Prevalencia de casos positivos en laboratorio Biocentro, durante los meses de estudio.

Cultivos	N° de casos	Porcentaje
BLEE+	168	21,3%
BLEE-	622	78,7%
Total	790	100%

Los datos obtenidos por año de la prevalencia de BLEE indican que en el 2017 hubieron 12.5% (n: 21) de casos, en el 2018, 41.0% (n: 69) y en el 2019, 46.4% (n: 78). Se analiza que la prevalencia respecto al género durante el tiempo estudiado, presenta un mayor porcentaje las mujeres con el 88.10% (n:148) y los hombres 11.9% (n:11), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$); desglosando por año en el 2017 se presentó el 76.19% (n:16) de casos en mujeres, a comparación de los hombres que resultaron el 23.8% (n: 5). En el 2018 los casos en mujeres fueron del 88.4% (n: 61) y en hombres del 11.5% (n: 8); para el 2019 la cifra de mujeres fue del 91.0% (n:71) y en hombres de 8.9% (n: 7) (Tabla 12).

Tabla 12. Prevalencia de acuerdo con el sexo y año

	AÑO	Hombres		Mujeres			
		N° de casos	Porcentaje	N° de casos	Porcentaje		
BLEE+	2017	21	12,5%	5	23,8%	16	76,1%
	2018	69	41,1%	8	11,5%	61	88,4%
	2019	78	46,4%	7	8,9%	71	91,0%
	TOTAL	3 168	100%	20	11,9%	148	88,1%

De acuerdo al grupo etario durante los 3 años estudiados, los casos de BLEE se presentaron en los infantes el 2.9%(n:5), en preescolares el 10.1% (n:17), los niños el 1.7% (n:3), adolescentes el 2.9% (n:5), adultos jóvenes 4.1% (n:7), adultos el 26.7% (n:45), adultos medio el 14.8% (n:25) y adultos mayores el 36.31% (n:61) (Tabla 13)

Tabla 13. Número de casos y porcentaje de BLEE+ por año de acuerdo con el grupo etario.

	AÑO	N°	%	Infante		Preescolar		Niño		Adolescente		Adulto joven		Adulto		Adulto medio		Adulto mayor	
				N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
BLEE+	2017	21	12,5%	1	4,7%	0	0%	0	0%	1	4,7%	0	0%	6	28,5%	4	19,0%	9	42,86%
	2018	69	41,0%	1	1,4%	7	10,1%	2	2,9%	2	2,9%	2	2,9%	20	28,9%	12	17,3%	23	33,33%
	2019	78	46,4%	3	3,8%	10	12,8%	1	1,2%	2	2,5%	5	6,4%	19	24,3%	9	11,5%	29	37,18%
	TOTAL	168	100%	5	2,9%	17	10,1%	3	1,7%	5	2,9%	7	4,1%	45	26,7%	25	14,8%	61	36,31%

3
AÑOS

De los 168 casos de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido encontrados, se identificó que la *Escherichia coli* fue el patógeno más aislado con el 87.5% (n:147), seguido por la *Klebsiella pneumoniae* con el 6.5% (n:11) y finalmente el *Proteus mirabilis* con el 5.9% (n:10) de los casos. Se encontró que en el 2017 la *E. coli* obtuvo el 76.1% (n:16) de los casos ; la *K. pneumoniae* el 19.0% (n: 4) y el *P. mirabilis* el 4.7%(n:1) ; en el 2018 la *E. coli* tuvo el 86.9% (n:60), *K. pneumoniae* el 7.2% (n:5) y *P. mirabilis* el 5.8% (n:4); La prevalencia de los patógenos del 2017 y 2018 son similares en porcentajes, sin embargo, en el 2019, el *P. mirabilis* fue el segundo patógeno más aislado obteniendo un porcentaje del 6.4% (n: 5), la *E. coli* tiene el 91.0% (n: 71), siendo el primer patógeno prevalente en los 3 años y *K. pneumoniae* el 2.5% (n: 2) de los casos (Figura 1).

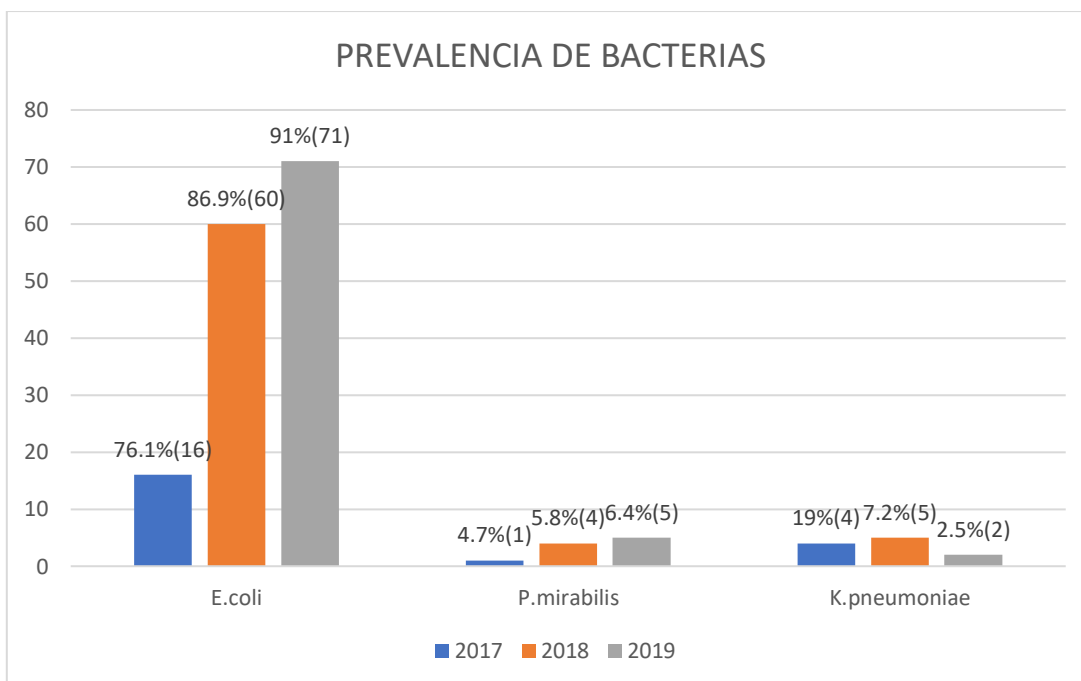
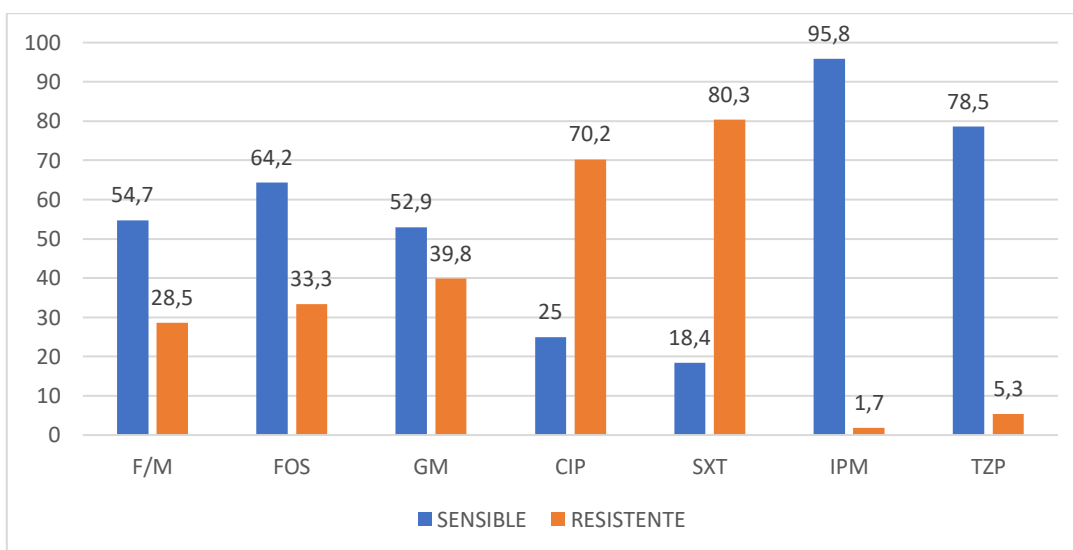


Figura 1. Prevalencia de bacteria por año

Se realizó un análisis de los datos presentados de los antibiogramas; donde se determinó la resistencia y la sensibilidad de varios antibióticos. Encontrando que de las 168 bacterias productoras de BLEE en los 3 años, la nitrofurantoina tiene el 28.5% (n:48) de resistencia y 54.7% (n:92) de sensibilidad, la fosfomicina es resistente el 30.3% (n:51) y sensible el 64.2% (n:108), gentamicina tiene resistencia el 39.8% (n:67) y sensible el 52.9% (n:89), ciprofloxacino resistente el 70.2%(n:118)

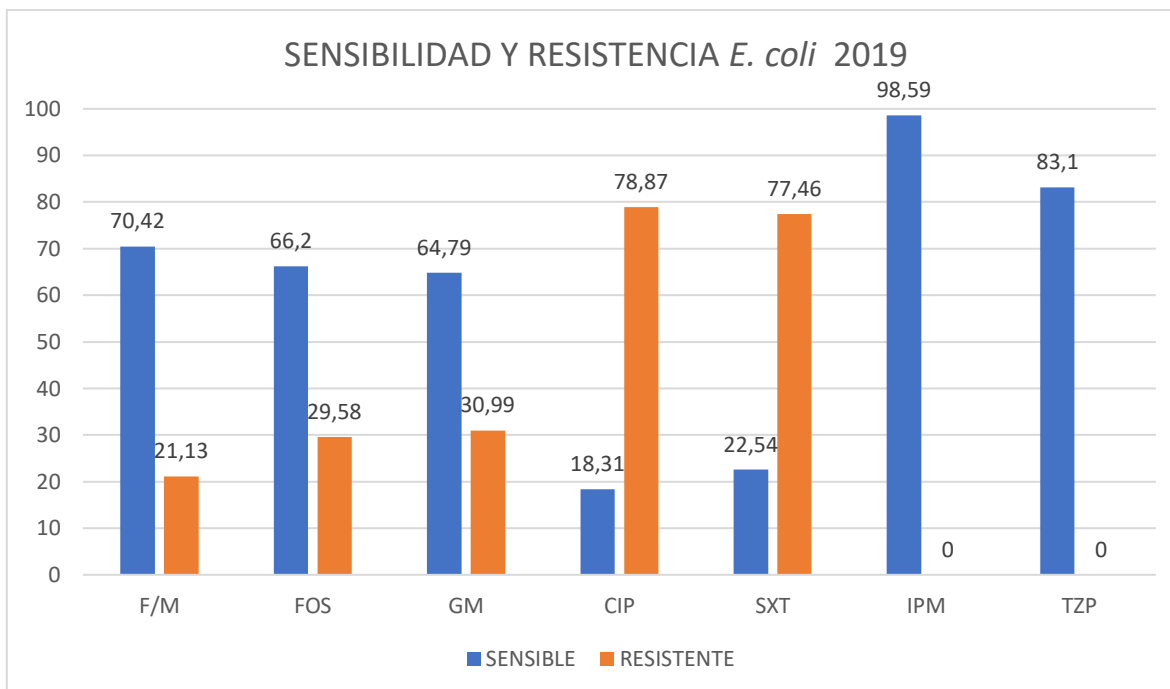
y sensible el 25% (n:42); trimetropima sulfametoxazol es resistente con el 80.3% (n:135) y sensible el 18.4%(n:31); el imipenem es sensible con el 95.8% (n:161) y finalmente la piperacilina tazobactam, es sensible con el 78.5% (n: 132) de los casos totales (Figura 2).

De acuerdo a la frecuencia de las bacterias hablaremos primero de la *Escherichia coli* productora de BLEE que es el patógeno aislado con mayor prevalencia en los cultivos con una muestra de 147 casos en los 28 meses del estudio, y observamos que en promedio la nitrofurantoína presenta una resistencia del 22.4% (n:33) y una sensibilidad de 59.8% (n:88), con fosfomicina una resistencia del 28.5% (n:42), y sensibilidad del 68.0% (n:100); gentamicina con una resistencia del 36% (n:53) y sensibilidad del 56.4% (n:83); ciprofloxacino con una resistencia del 70.7% (n:104) y sensibilidad del 25.8% (n:38); trimetropima sulfametoxazol una resistencia del 78.9% (n:116) y sensibilidad del 19.7% (n: 29), imipenem con una resistencia del 0.6% (n:1) y sensibilidad del 97.2% (n:143) y finalmente con piperacilina tazobactam con una resistencia del 4.0% (n:6) y sensibilidad del 78.9% (n:116) (Figura 3).



Nota: F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropima sulfametoxazol; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

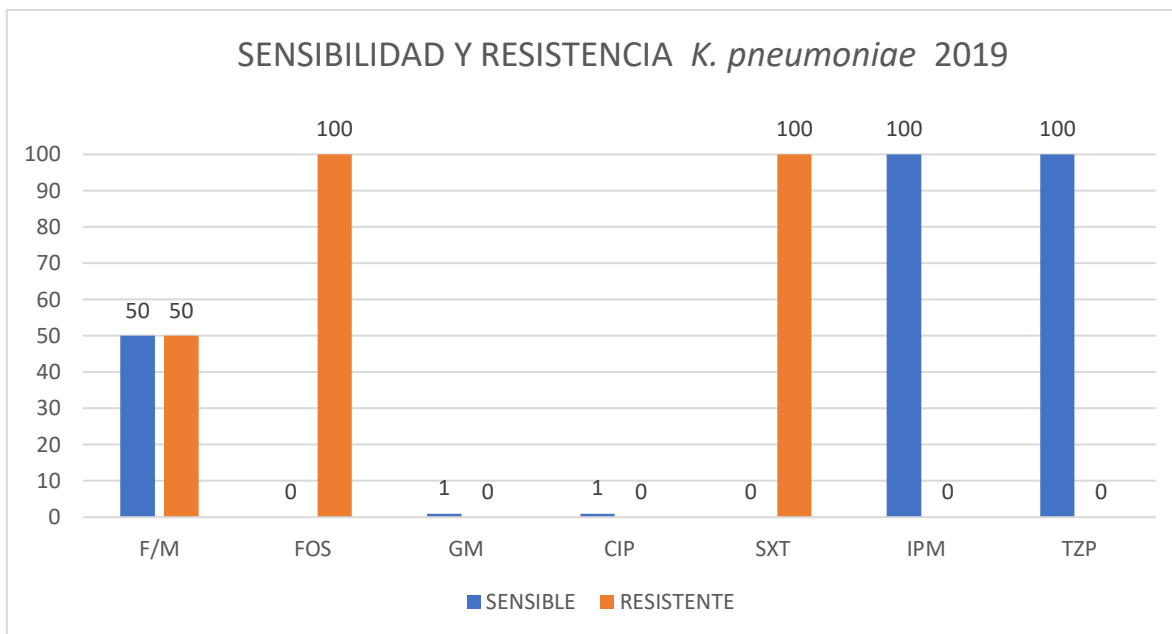
Figura 2. Sensibilidad y resistencia antibiótica global (3 años) de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*.



Nota: F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropima sulfametoxazol; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

Figura 3. Sensibilidad y resistencia antibiótica *E. coli* del 2019

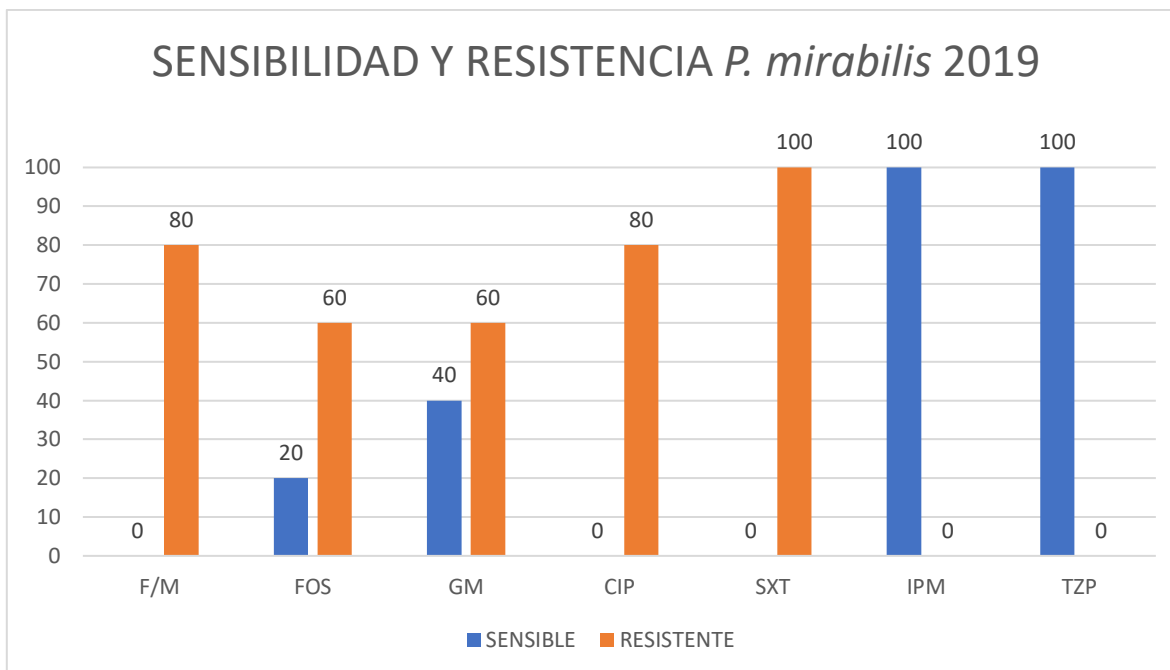
La *Klebsiella pneumoniae* fue la segunda bacteria más prevalente en el estudio con un total de 11 casos en donde se encontró una resistencia mayor del 50% en varios antibióticos a diferencia de la *E. coli* que fue sensible a la nitrofurantoína y gentamicina. La nitrofurantoína, gentamicina y ciprofloxacino tuvieron una resistencia del 63.64% (n:7) respectivamente, la trimetropima sulfametoxazol tiene una resistencia del 81.82% (n:9); La sensibilidad de la fosfomicina fue del 45.45%(n:5) y resistencia del 36.36% (n:4), sin embargo observamos que la sensibilidad del imipenem fue del 81.82% (n: 9) y piperacilina tazobactam del 63.64% (n:7) (Figura 4).



Nota: F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropima sulfametoxazol; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

Figura 4. Sensibilidad y resistencia antibiótica *K. pneumoniae* del 2019

El tercer patógeno aislado fue *P. mirabilis* con un total de 10 casos en el estudio, que presentó una resistencia mayor del 50% en todos los medicamentos anteriormente descritos para *E. coli* y *K. pneumoniae*. En este caso se observó que existió una resistencia a la nitrofurantoina en el 80% (n:8) de los casos, la fosfomicina presentó el 50% (n:5) de resistencia, la gentamicina tenía el 70% (n:7), el ciprofloxacino obtuvo el 70% (n:7); a diferencia de *E. coli* y *K. pneumoniae*, en el *P. mirabilis* el trimetropima sulfametoxazol tuvo una resistencia del 100% (n: 10). No obstante, los antibióticos imipenem y piperacilina tazobactam demostraron también una gran sensibilidad a éste patógeno que demostró ser el 90% (n:9) de las muestras (Figura 5).



Nota: F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropima sulfametoxazol; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

Figura 5. Sensibilidad y resistencia antibiótica *P. mirabilis* del 2019

Observamos que cada año con cada patógeno, los antibióticos mencionados van generando mayor resistencia, sin embargo, la ciprofloxacina, la nitrofurantoina y la gentamicina con la bacteria *K. pneumoniae* disminuyeron su resistencia del 2018 al 2019, siendo que la ciprofloxacina obtuvo del 60% al 0% de resistencia, la Nitrofurantoina del 80% disminuyó al 50% su resistencia y la Gentamicina presentaba el 60% de resistencia y disminuyó al 0% su resistencia, esto según los datos que obtuvimos en nuestro estudio.

Capítulo V

DISCUSIÓN

Las BLEE tienen una gran prevalencia a nivel mundial especialmente la familia de Enterobacterias. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY se reportó una prevalencia alta de *K. pneumoniae* productora de BLEE.

En el presente estudio se recopiló muestras del laboratorio privado Biocentro en la ciudad de Quito, de pacientes ambulatorios, en el transcurso de 28 meses, desde el mes de septiembre del 2017 hasta diciembre del 2019. Del cual se obtuvo 790 muestras, y se demostró la prevalencia de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, resultando ser el 21.2% (n:168) del total de las muestras obtenidas.

Hablando Anualmente se evidencio el 2017 se evidencio el 12.5% (n:21) de casos, en el 2018 el 41.0% (n:69) de los casos y en el 2019 el 46.4% (n:78) de los casos, no obstante, se identificaron tres agentes etiológicos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*; y de estos el principal patógeno aislado productor de BLEE, que tiene la mayor tasa de prevalencia en los tres años es la *Escherichia coli* con el 76.19% (n:16) de los casos en el 2017, 86.9% (n:60) en el 2018 y 91.0% (n:71) en el 2019, con una totalidad de prevalencia en los tres años de 87.5% (n:147); seguido de *Klebsiella pneumoniae* con el 6.5% y *Proteus mirabilis* con el 5.9%, con una prevalencia similar en los tres años.

La distribución de BLEE según el grupo etario durante los 3 años de estudio revelo que los adultos mayores tiene el porcentaje más alto de producción de BLEE, siendo este del 36.31%(n:61), seguido por el grupo de adultos con el 26.7% (n:45), adulto medio con el 14.8% (n:25); y la etapa preescolar con el 10.1% (n:17). Al haber un aumento anual de la prevalencia de enterobacterias productoras BLEE, también se ha demostrado que se ha elevado la resistencia al uso de tratamientos antibióticos, generando que los medicamentos de primera línea para combatir las infecciones de estos patógenos ya no sean efectivos; como ejemplo tenemos la

resistencia del ciprofloxacino con el 70.2% (n:118) y la trimetropima sulfametoxazol presenta el 80.3% (n: 135) de resistencias.

Comparando los resultados obtenidos en nuestro estudio con el trabajo de Pereira et al, realizado de igual forma en pacientes ambulatorios en la ciudad de Asunción, Paraguay, demostramos que el agente etiológico más reportado de las enterobacterias es la *Escherichia coli*, en segundo lugar encontramos la *Klebsiella pneumoniae*; comparando los porcentajes de su estudio versus el nuestro identificamos que la prevalencia de *E. coli* es similar (78.6% vs 87.5%) respectivamente; en relación con *K. pneumoniae* ellos indican tener el 13.5% y el nuestro el 6.5%.

De acuerdo a los resultados del estudio realizado en Colombia por Raimundo, et al encontramos una similitud con la distribución con respecto al sexo se relacionan los datos con los nuestros se observó que el femenino fue el más afectado con el 88.10%, en el trabajo de Pereira et al fue del 68%, y de acuerdo a la edad con mayor tasa de casos, en nuestro trabajo encontramos que el grupo etario con mayor frecuencia de casos fue el de adultos mayores (mayores de 65 años) con el 36.3%, analizando las estadísticas de nuestro trabajo versus el trabajo realizado en Asunción Paraguay, observamos que no existe una diferencia mayormente significativa en cuanto a la prevalencia del agente etiológico, sexo, ni edad.

Capítulo VI

CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Concluimos que existió un aumento progresivo de la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) a lo largo de los años 2017-2019. Se evidencio claramente que el patógeno que se aísla con más frecuencia dentro del grupo de estudio son colonias de bacterias Gram negativas, *Escherichia coli*, esto posiblemente por la presencia de distintos factores de riesgo, demostrándonos que la población más afectada por estos patógenos son las mujeres debido a la anatomía como es ya conocido son más propensas a contraer infecciones del tracto urinario en comparación con los hombres, seguido de infecciones por *K. pneumoniae* y en tercer lugar infecciones producidas por *P. mirabilis*, que son las infecciones que pueden progresar a una complicación de la infección por lo que por lo general no son tratadas ambulatoriamente.

Por otro lado, se evidencia que a lo largo de los tres años el antibiótico que más resistencia ha generado es la trimetropima- sulfametoxazol por varios motivos, entre ellos el uso inapropiado y la falta de adherencia al tratamiento y el antibiótico más sensible ante estas infecciones es el Imipenem, antibiótico de amplio espectro y de uso intrahospitalario exclusivo, dándonos así una visión aproximada general para la terapéutica ante las enterobacterias productoras de betalactamasa (BLEE), también, se observó la resistencia y sensibilidad de antibióticos para cada bacteria, llevándonos a la conclusión, que para el tratamiento de le *E.coli* el antibiótico más sensible sería el imipenem y el más resistente sería la ciprofloxacina, para la *K. pneumoniae* los antibióticos más sensibles, dándonos más opciones de tratamiento serían el imipenem y la piperacilina tazobactam con una sensibilidad bastante alta y los antibióticos más resistentes para este caso sería la fosfomicina y la trimetropima sulfametoxazol, por último en el caso del *P.mirabilis* los antibióticos

más sensibles para este patógeno sería el Imipenem y piperacilina tazobactam y el antibiótico más resistente para este patógeno sería la trimetropima sulfametoxazol.

También se evidencio que la población con mayor prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE es la población adulta mayor probablemente por el uso de varios antibióticos a lo largo de su vida y la presencia de ciertos factores de riesgo, seguido de la población adulta en general, siendo esta la población de más alto riesgo cabe destacar que también se ha observado un aumento en la prevalencia de BLEE en la población preescolar lo que debe ser estudiado en un futuro.

De acuerdo con los resultados arrojados en esta investigación podemos concluir que las opciones terapéuticas para infecciones por BLEE pueden incluir el Imipenem y la piperacilina tazobactam, ya que se observó que estos antibióticos tienen un porcentaje de sensibilidad alto a nivel de los 3 patógenos aislados.

6.2 LIMITACIONES

La mayor limitación para este estudio es que al ser un laboratorio privado la cantidad de paciente no es una muestra muy representativa como para transpolar los resultados a la población ecuatoriana como tal

6.3 IMPLICACIONES DE SALUD PÚBLICA

Las implicaciones de la aparición de estos mecanismos de resistencia bacterianos deberían estudiarse dentro de varios aspectos, como por ejemplo se conoce que en el mundo existe un uso indiscriminado de antibióticos de venta libre, la población en general tiene una errada idea para su uso así como el desconocimiento de las dosis terapéuticas, tiempo de acción entre otros factores importantes dentro del tratamiento efectivo de infecciones bacterianas, además existen dentro del personal de salud, médicos que envía antibióticos sin antes comprobar si determinada infección se debe a un virus o efectivamente es una bacteria, por lo que ha sido muy común escuchar que la resistencia bacteriana va en aumento dejando sin opciones

terapéuticas al médico en distintos casos, sabemos que año tras año varias instituciones realizan tablas estadísticas donde se muestra la resistencias a los diferentes antibióticos dependiendo de la zona geográfica y la realidad que se vive y evidencia dentro de una comunidad determinada en la mayoría de las ocasiones en el ámbito intrahospitalario, sin embargo no se conoce muy bien las resistencias a nivel ambulatorio lo cual nos llevó a la realización de este estudio, por otro lado nos ayudó a determinar el aumento de la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los diferentes grupos etarios ayudándonos a detectar los posibles riesgos y cuál es la población en la que debemos evitar el uso indiscriminado de antibióticos, para limitar que las poblaciones en las que la tendencia va creciendo el aumento de la presencia de enterobacterias de espectro extendido (BLEE). Dado que hemos observado que en la población pediátrica la prevalencia va en aumento consideramos que sería útil para la salud publica una investigación es este grupo etario ya que se puede prevenir futuras resistencias mediante educación especialmente a las madres ya que en nuestra cultura existe el pensamiento de que para todo se debe recetar antibióticos lo cual ha favorecido en este aumento de presencia de enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE)

REFERENCIAS

- Alicia Pereira, N. F. (2016). Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción. Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, 18-24.
- Almanza, M. D. (2010). Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. SCIELO.
- Ángelo Falconí Sarmiento, M. N. (2018). Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. SCIELO.
- Bertram G. Katzung, S. B. (2019). Farmacología básica y clínica. México: Mc Graw-Hill.
- Betancor, L., Gadea, M., Flores, K. (2008). Genética bacteriana. Obtenido de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/GeneticaBacteriana.pdf>
- Carelia Martha Marrero-Moreno, M. M.-L.-F.-A.-M.-C. (2017). Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en instalaciones porcinas de la provincia Matanzas. SCIELO.
- Carolina Pino I., M. (2007). Producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en hospitales de la VIIIª Región, Chile. Microbiología Clínica, 131-141.
- Claudia Moreno M, R. G. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. SCIELO, 185-192.
- Cristiano, F. G. (2018). Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. Anales De La Facultad De Medicina, Universidad De La República, Uruguay, 57-68.

- Cristina Suárez, F. G. (2009). Antibióticos betalactámicos. Elsevier, 116-129.
- Dr. José Luis Arredondo García, R. J. (2007). Atlas bacteriológico. México: Comarketing Editorial.
- Dres. Julio Medina, D. (2017). Actualización acerca de colistina (Polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. 195-206.
- García, D. M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. Scielo.
- Herrera, D. G. (2001). Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. SCIELO.
- IDEXX. (2018). Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI)
- INEC. (agosto de 2019). Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. Obtenido de Instituto Nacional de Estadística y Censo: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2018/Principales_resultados_nac_y_def_2018.pdf
- INEC. (septiembre de 2019). Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2018. Obtenido de Instituto Nacional de Estadística y Censo: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2018/Presentacion_ECEH_2018.pdf
- INSPI. (2016). DATOS RESISTENCIA BACTERIANA ECUADOR – 2015. Obtenido de Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública: <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2017/07/1-DATOS-RESISTENCIAS-2015.docx.pdf>
- INSPI. (2017). DATOS RESISTENCIA BACTERIANA ECUADOR – 2016. Obtenido de Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública:

<https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2018/05/DATOS2016CRNRAM-s.pdf>

INSPI. (2018). CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. Obtenido de INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD PUBLICA: https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2019/07/PERFILES-DE-SUSCEPTIBILIDAD_2017.pdf

Jesús Rodríguez-Baño, E. P.-M. (2010). Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Escherichia coli. American Society of Microbiology, 1726-1731.

John E. Bennett, R. D. (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice infectious Diseases. Barcelona: Elsevier.

Juan Carlos Lona-Reyes, R. O.-R.-P.-Z.-R.-R. (2019). Prevalencia de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias causantes de sepsis neonatal y factores asociados. SCIELO.

Mejia, M. R. (2012). Análisis de muestras en el laboratorio de microbiología. ICB.

Mercedes Treviño, et al (2009). Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas Vitek 2 y Phoenix. Elsevier. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X09002353>

Morones E., et al. (2016). Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim164b.pdf>

Muñoz S. (2019). Betalactamasas de espectro extendido. Obtenido de UptoDate: https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases?search=factores%20de%20riesgo%20blee&source=search_result&selectedTitle=1~65&usage_type=default&display_rank=1#H11

Nafees Ahmad, W. L. (2011). Sherris Microbiología Medica. Colombia: Mc Graw Hill.

Navarro F et al. (2007). Entorno genético de las BLEE: implicaciones en la transmisión. Obtenido de: https://www.researchgate.net/profile/Ferran_Navarro/publication/230627619_Entorno_genetico_de_las_BLEE_implicaciones_en_la_transmision/links/562baef208ae518e3480fecd/Entorno-genetico-de-las-BLEE-implicaciones-en-la-transmision.pdf

OMS. (2015). Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Obtenido de Organización mundial de la Salud: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>

OMS. (29 de enero de 2018). Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo. Obtenido de Organización mundial de la salud: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>

OMS. (29 de enero de 2018). Organización mundial de la salud. Obtenido de Organización mundial de la salud: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>

OMS. (5 de febrero de 2018). Organización mundial de la Salud. Obtenido de Organización mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

OMS. (5 de febrero de 2018). Resistencia a los antibióticos. Obtenido de Organización mundial de la salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

Patrick R. Murray, P. K. (2014). Microbiología Medica. Barcelona: Elsevier.

Richard A. Harvey Ph.D, P. C. (2008). Microbiología. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins.

- Robles-Contreras., H. J.-C. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD*, 186-191.
- Rosy Gastelo Acosta, C. M. (2018). Mecanismos de resistencia bacteria. *Diagnóstico*, 82-84.
- Sarah E Turbett, M. V. (2017). Overview of antibacterial suceptibility testing. Uptodate.
- Sarah S. Long, C. G. (2018). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Pensilvania: elsevier.
- Steven J Hoffman a, K. O.-A. (2015). Marco jurídico internacional para abordar la resistencia a los antimicrobianos. Obtenido de Organizacion Mundial de la Salud: <https://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/15-152710/es/>
- Supliguicha Torres, M., Supliguicha Torres, P. J., Ortega, V. E., Pacurucu, C. B., Lema, J. P., Santander, P. A., . . . Peñafie, A. (2017). Factores de riesgo para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 201-205.
- Tille, P. M. (2017). *Bailey & Scoot`s Diagnostic Microbiology*. South Dakota: Elsevier.

ANEXOS

ANEXO 1. ABREVIACIONES

1. **AM:** Ampicilina
2. **BLEE:** Betalactamasa de espectro extendido
3. **CAZ:** Ceftazidima
4. **CIP:** Ciprofloxacino
5. **CTX:** Cefotaxima
6. **CXM:** Cefuroxima
7. **CZ:** Cefazolina
8. **F/M:** Nitrofurantoina
9. **FEP:** Cefepime
10. **FOS:** Fosfomicina
11. **GM:** Gentamicina
12. **INEC:** Instituto Nacional de Estadística y Censo
13. **INSPI:** Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública
14. **IPM:** Imipenem
15. **OMS:** Organización Mundial de la Salud
16. **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
17. **SAM:** Ampicilina + Sulbactam
18. **SXT:** Trimetoprima sulfametoxazol
19. **TZP:** Piperacilina tazobactam

ANEXO 2: TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 1. Número de casos por año de Betalactamasas de espectro extendido positivas y negativas.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje
BLEE+	2017	21	12,50%
	2018	69	41,07%
	2019	78	46,43%
	TOTAL 3 AÑOS	168	100,00%
BLEE-	2017	97	15,59%
	2018	253	40,68%
	2019	272	43,73%
	TOTAL 3 AÑOS	622	100,00%
MUESTRAS TOTALES		790	

TABLA 2. Prevalencia de BLEE+, de acuerdo con el sexo y año.

AÑO			Hombres		Mujeres	
	N° de casos	Porcentaje	N° de casos	Porcentaje	N° de casos	Porcentaje
2017	21	12,50%	5	23,81%	16	76,19%
2018	69	41,07%	8	11,59%	61	88,41%
2019	78	46,43%	7	8,97%	71	91,03%
TOTAL AÑOS	3 168	100,00%	20	11,90%	148	88,10%

BLEE+

TABLA 4. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de las 3 especies de bacterias en los 3 años de estudio.

AÑO	N° de casos	Porcentaje	F/M			FOS			GM											
			S	I	R	S	I	R	S	I	R									
2017	21	12,50%	5	23,81%	5	23,81%	11	52,38%	14	66,67%	3	14,29%	4	19,05%	7	33,33%	3	14,29%	11	52,38%
2018	69	41,07%	36	52,17%	16	23,19%	17	24,64%	46	66,67%	2	2,90%	21	30,43%	33	47,83%	5	7,25%	31	44,93%
2019	78	46,43%	51	65,38%	7	8,97%	20	25,64%	48	61,54%	4	5,13%	26	33,33%	49	62,82%	4	5,13%	25	32,05%
TOTAL	168	100,00%	92	54,76%	28	16,67%	48	28,57%	108	64,29%	9	5,36%	51	30,36%	89	52,98%	12	7,14%	67	39,88%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina

TABLA 5. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de las 3 especies de bacterias en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	CIP			SXT								
				S	I	R	S	I	R						
BLEE+	2017	21	12,50%	3	14,29%	2	9,52%	16	76,19%	2	9,52%	2	9,52%	17	80,95%
	2018	69	41,07%	25	36,23%	2	2,90%	42	60,87%	13	18,84%	0	0,00%	56	81,16%
	2019	78	46,43%	14	17,95%	4	5,13%	60	76,92%	16	20,51%	0	0,00%	62	79,49%
	TOTAL 3 AÑOS	168	100,00%	42	25,00%	8	4,76%	118	70,24%	31	18,45%	2	1,19%	135	80,36%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropin Sulfametoxazol

TABLA 6. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de las 3 especies de bacterias en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	IPM			TZP								
				S	I	R	S	I	R						
BLEE+	2017	21	12,50%	19	90,48%	0	0,00%	2	9,52%	12	57,14%	5	23,81%	4	19,05%
	2018	69	41,07%	65	94,20%	3	4,35%	1	1,45%	54	78,26%	10	14,49%	5	7,25%
	2019	78	46,43%	77	98,72%	1	1,28%	0	0,00%	66	84,62%	12	15,38%	0	0,00%
	TOTAL 3 AÑOS	168	100,00%	161	95,83%	4	2,38%	3	1,79%	132	78,57%	27	16,07%	9	5,36%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

TABLA 7. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Escherichia coli* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	F/M			FOS			GM											
				S	I	R	S	I	R	S	I	R									
<i>E. coli</i>	2017	16	10,88%	4	25,00%	4	25,00%	8	50,00%	10	62,50%	2	12,50%	4	25,00%	7	43,75%	3	18,75%	6	37,50%
	2018	60	40,82%	34	56,67%	16	26,67%	10	16,67%	43	71,67%	0	0,00%	17	28,33%	30	50,00%	5	8,33%	25	41,67%
	2019	71	48,30%	50	70,42%	6	8,45%	15	21,13%	47	66,20%	3	4,23%	21	29,58%	46	64,79%	3	4,23%	22	30,99%
	TOTAL	147	100,00%	88	59,86%	26	17,69%	33	22,45%	100	68,03%	5	3,40%	42	28,57%	83	56,46%	11	7,48%	53	36,05%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina

TABLA 8. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Escherichia coli* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	CIP			SXT								
				S	I	R	S	I	R	S	I	R			
E. coli	2017	16	10,88%	3	18,75%	2	12,50%	11	68,75%	1	6,25%	2	12,50%	13	81,25%
	2018	60	40,82%	22	36,67%	1	1,67%	37	61,67%	12	20,00%	0	0,00%	48	80,00%
	2019	71	48,30%	13	18,31%	2	2,82%	56	78,87%	16	22,54%	0	0,00%	55	77,46%
	TOTAL	147	100,00%	38	25,85%	5	3,40%	104	70,75%	29	19,73%	2	1,36%	116	78,91%

3

AÑOS

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropin Sulfametoxazol

TABLA 9. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Escherichia coli* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	IPM			TZP								
				S	I	R	S	I	R						
E. coli	2017	16	10,88%	15	93,75%	0	0,00%	1	6,25%	9	56,25%	4	25,00%	3	18,75%
	2018	60	40,82%	58	96,67%	2	3,33%	0	0,00%	48	80,00%	9	15,00%	3	5,00%
	2019	71	48,30%	70	98,59%	1	1,41%	0	0,00%	59	83,10%	12	16,90%	0	0,00%
	TOTAL	147	100,00%	143	97,28%	3	2,04%	1	0,68%	116	78,91%	25	17,01%	6	4,08%
3 AÑOS															

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

TABLA 10. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	F/M			FOS			GM											
				S	I	R	S	I	R	S	I	R									
<i>K. pneumoniae</i>	2017	4	36,36%	1	25,00%	1	25,00%	2	50,00%	3	75,00%	1	25,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	4	100,00%
	2018	5	45,45%	1	20,00%	0	0,00%	4	80,00%	2	40,00%	1	20,00%	2	40,00%	2	40,00%	0	0,00%	3	60,00%
	2019	2	18,18%	1	50,00%	0	0,00%	1	50,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	100,00%	1	50,00%	1	50,00%	0	0,00%
	TOTAL	11	100,00%	3	27,27%	1	9,09%	7	63,64%	5	45,45%	2	18,18%	4	36,36%	3	27,27%	1	9,09%	7	63,64%

3

AÑOS

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina

TABLA 11. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	CIP			SXT								
				S	I	R	S	I	R						
<i>K. pneumoniae</i>	2017	4	36,36%	0	0,00%	0	0,00%	4	100,00%	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%
	2018	5	45,45%	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%	1	20,00%	0	0,00%	4	80,00%
	2019	2	18,18%	1	50,00%	1	50,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	100,00%
	TOTAL AÑOS	3	11	100,00%	2	18,18%	2	18,18%	7	63,64%	2	18,18%	0	0,00%	9

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropin Sulfametoxazol

TABLA 12. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Klebsiella pneumoniae* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	IPM			TZP		
				S	I	R	S	I	R
<i>K. pneumoniae</i>	2017	4	36,36%	3 75,00%	0 0,00%	1 25,00%	2 50,00%	1 25,00%	1 25,00%
	2018	5	45,45%	4 80,00%	1 20,00%	0 0,00%	3 60,00%	1 20,00%	1 20,00%
	2019	2	18,18%	2 100,00%	0 0,00%	0 0,00%	2 100,00%	0 0,00%	0 0,00%
	TOTAL 3 AÑOS	11	100,00%	9 81,82%	1 9,09%	1 9,09%	7 63,64%	2 18,18%	2 18,18%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobactam

TABLA 13. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Proteus mirabilis* en los 3 años de estudio.

AÑO	N° de casos	Porcentaje	F/M			FOS			GM											
			S	I	R	S	I	R	S	I	R									
2017	1	10,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	100,00%	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	100,00%
2018	4	40,00%	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%	1	25,00%	1	25,00%	2	50,00%	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%
2019	5	50,00%	0	0,00%	1	20,00%	4	80,00%	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%	2	40,00%	0	0,00%	3	60,00%
TOTAL AÑOS	3	10	1	10,00%	1	10,00%	8	80,00%	3	30,00%	2	20,00%	5	50,00%	3	30,00%	0	0,00%	7	70,00%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; F/M: Nitrofurantoina; FOS: Fosfomicina; GM: Gentamicina

TABLA 14. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Proteus mirabilis* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	CIP			SXT		
				S	I	R	S	I	R
<i>P.mirabilis</i>	2017	1	10,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 100,00%
	2018	4	40,00%	2 50,00%	0 0,00%	2 50,00%	0 0,00%	0 0,00%	4 100,00%
	2019	5	50,00%	0 0,00%	1 20,00%	4 80,00%	0 0,00%	0 0,00%	5 100,00%
	TOTAL AÑOS	3 10	100,00%	2 20,00%	1 10,00%	7 70,00%	0 0,00%	0 0,00%	10 100,00%

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; CIP: Ciprofloxacino; SXT: Trimetropin Sulfametoxazol

TABLA 15. Número de casos y porcentaje de sensibilidad y resistencia de antibióticos de *Proteus mirabilis* en los 3 años de estudio.

	AÑO	N° de casos	Porcentaje	IPM			TZP								
				S	I	R	S	I	R						
P.mirabilis	2017	1	10,00%	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
	2018	4	40,00%	3	75,00%	0	0,00%	1	25,00%	3	75,00%	0	0,00%	1	25,00%
	2019	5	50,00%	5	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	5	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
	TOTAL AÑOS	3	10	100,00%	9	90,00%	0	0,00%	1	10,00%	9	90,00%	0	0,00%	1

Nota: S: Sensible; I: intermedio; R: Resistente; IPM: Imipenem; TZP: Piperacilina Tazobact

ANEXO 3: FIGURAS DE RESULTADOS

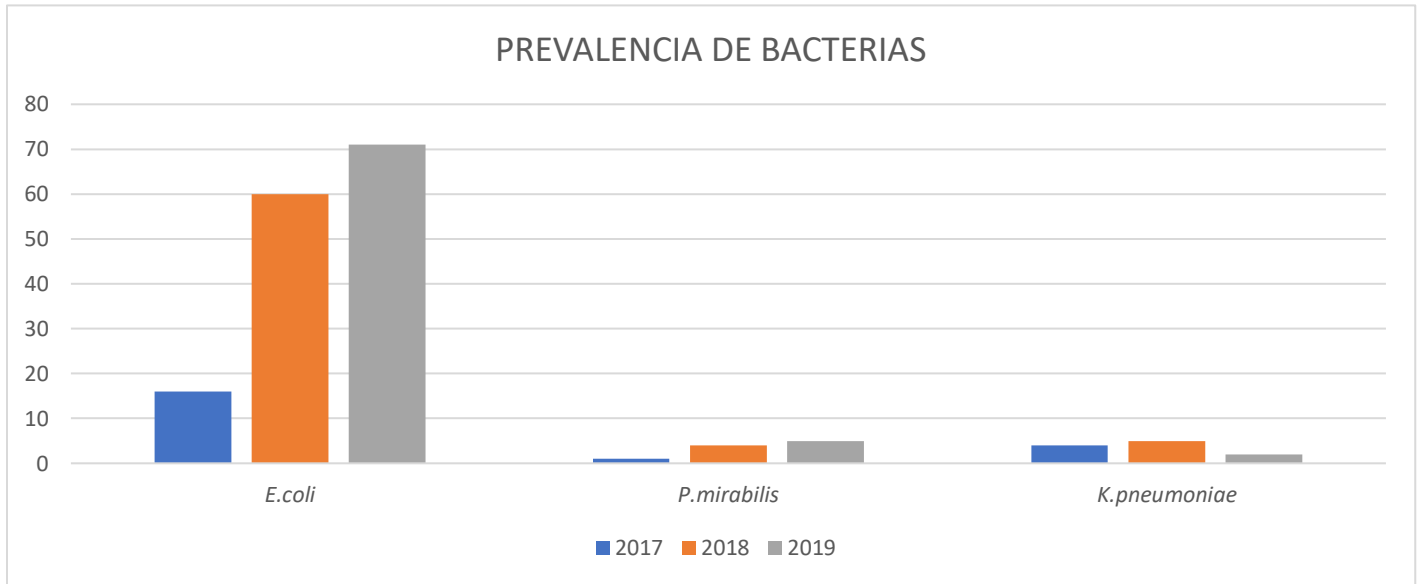


FIGURA 1: Prevalencia de bacterias BLEE+, de acuerdo con cada año.

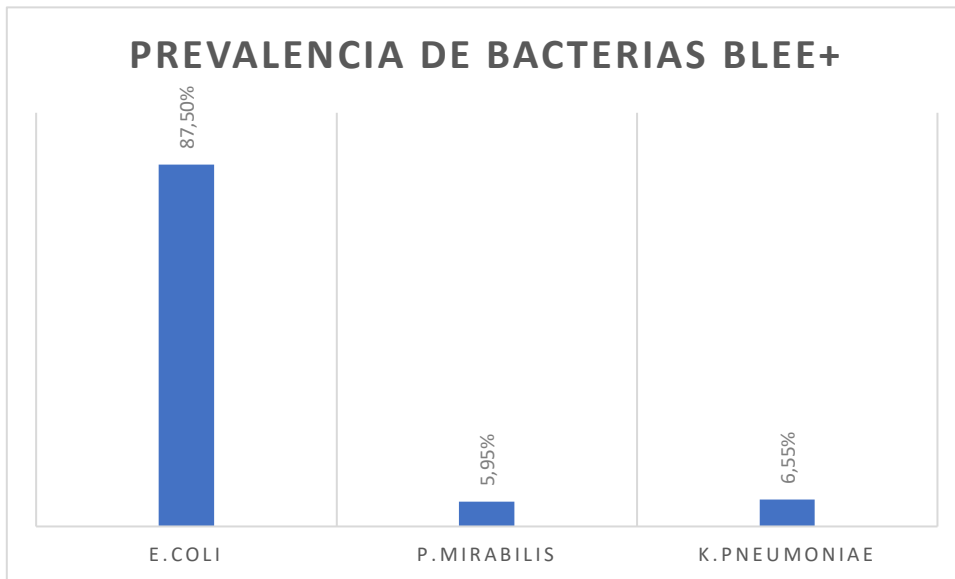


FIGURA 2: Prevalencia de bacterias en los tres años de estudio.

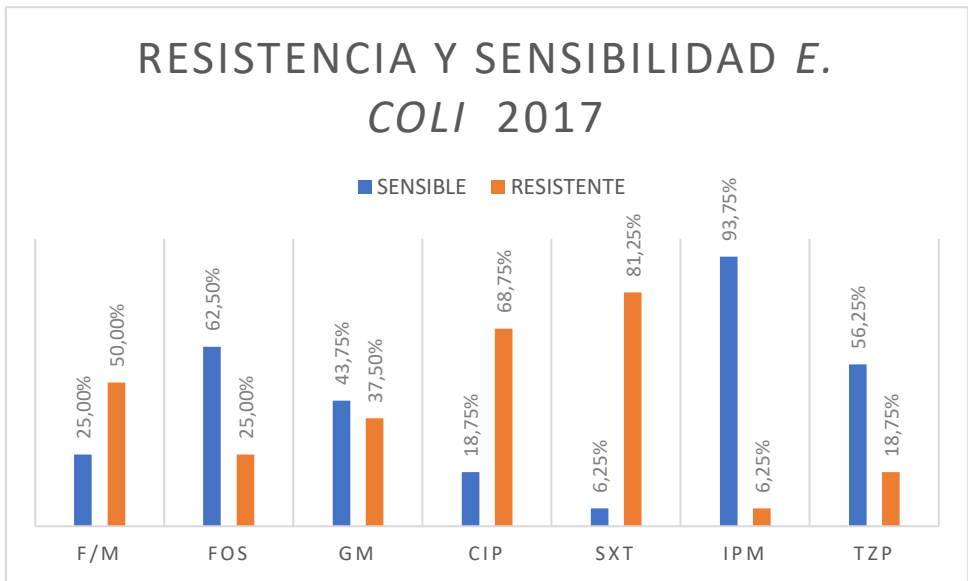


FIGURA 3: Resistencia y sensibilidad de *E. coli* a cada antibiótico en el año 2017.

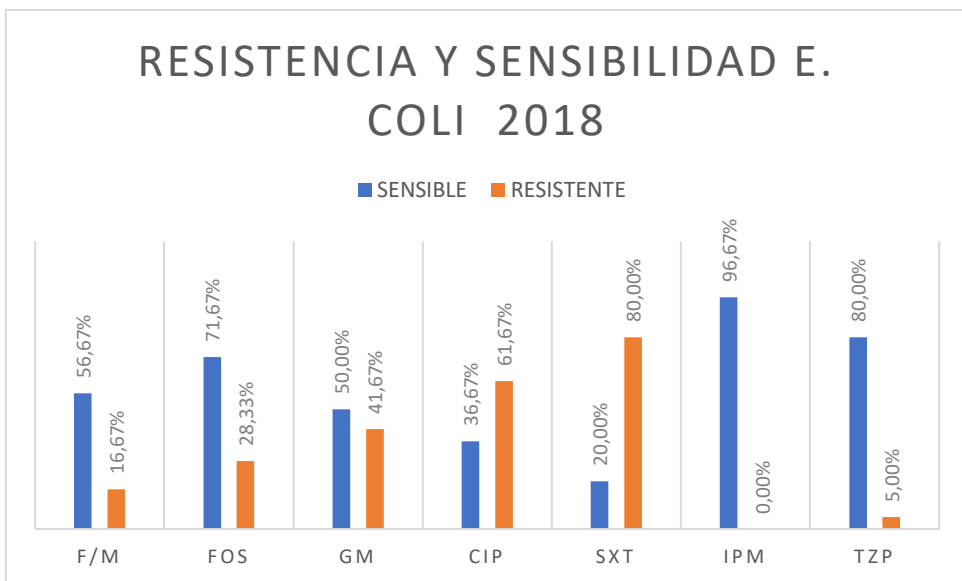


FIGURA 4: Resistencia y sensibilidad de *E. coli* a cada antibiótico en el año 2018.

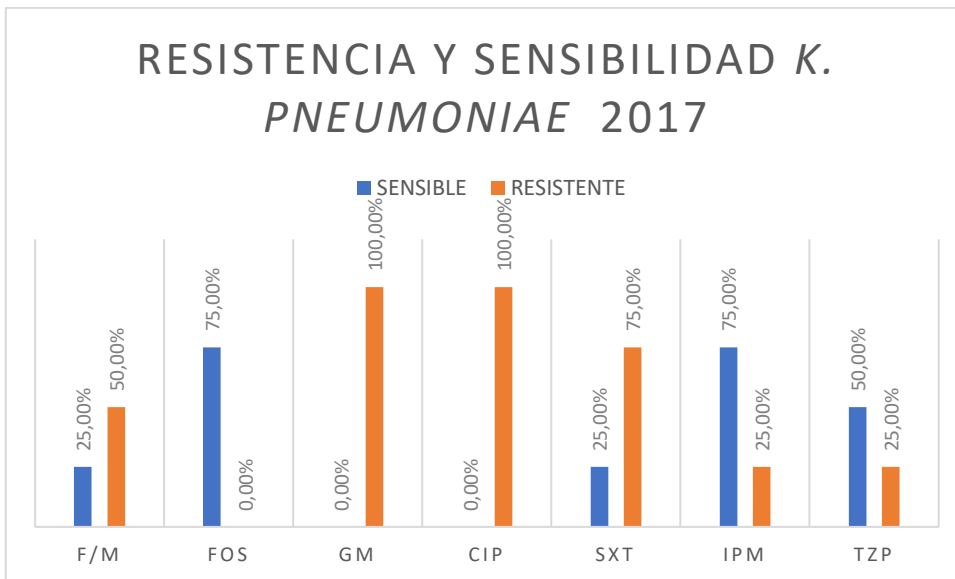


FIGURA 5: Resistencia y sensibilidad de *K. pneumoniae* a cada antibiótico en el año 2017.

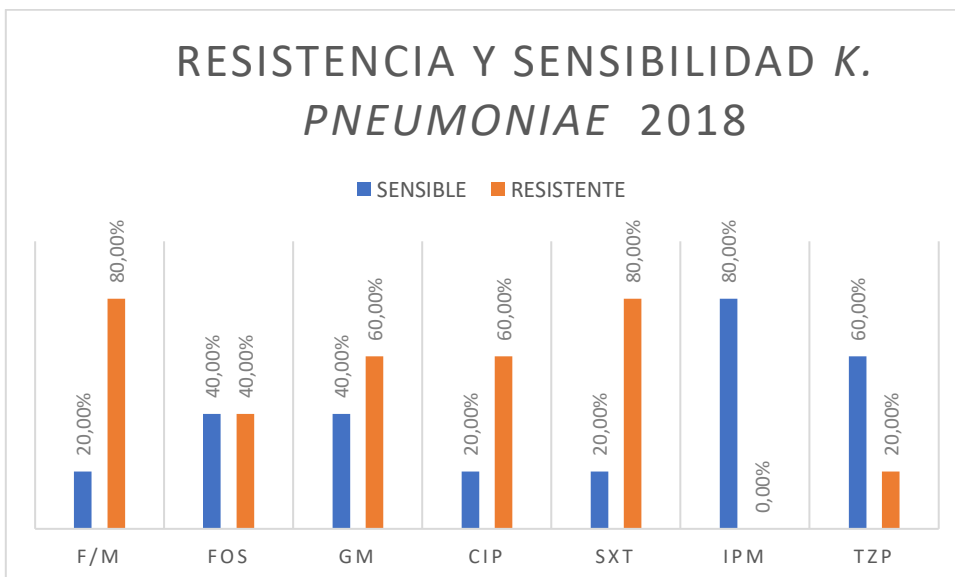


FIGURA 6: Resistencia y sensibilidad de *K. pneumoniae* a cada antibiótico en el año 2018.

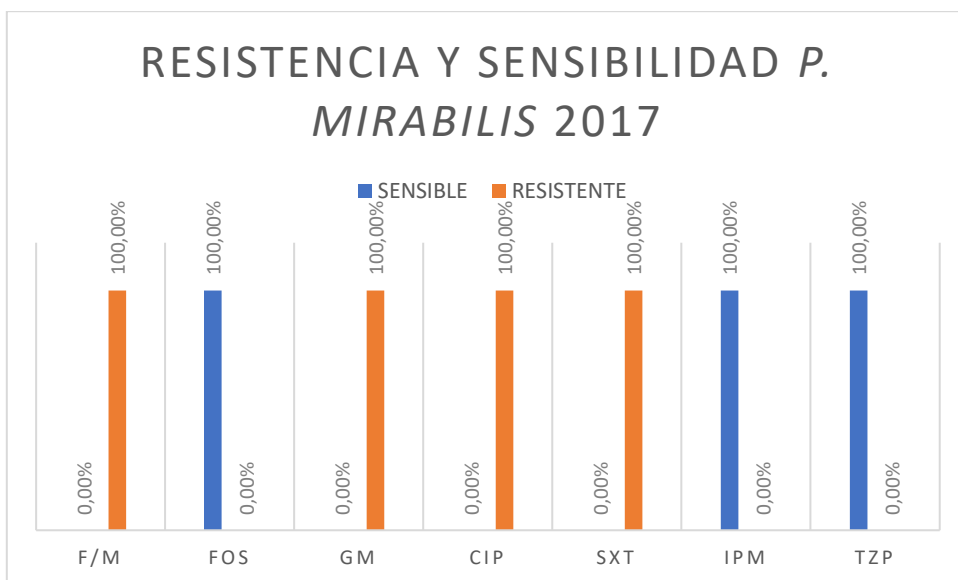


FIGURA 7: Resistencia y sensibilidad de *P. mirabilis* a cada antibiótico en el año 2017.

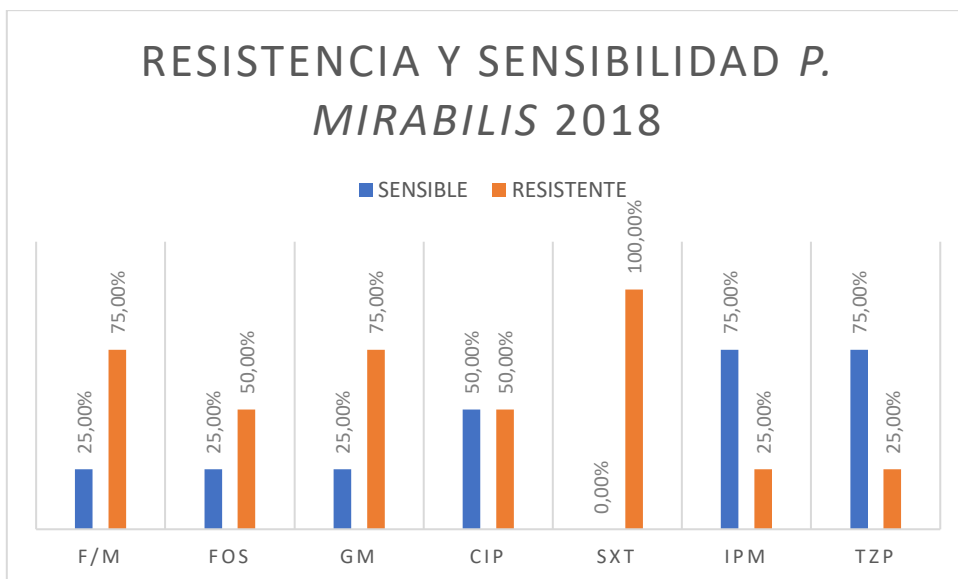


FIGURA 8: Resistencia y sensibilidad de *P. mirabilis* a cada antibiótico en el año 2018.

