

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.

β -lactamase detection of extended spectrum in *Escherichia coli* strains, isolated from urine cultures from three hospitals of Trujillo city (Peru)

Percy E. Asmat Marrufo¹, Hugo H. Peña Piscocoya², William B. Ruiz Chang³; Pedro B. Lezama Asencio⁴

Recibido: 18 de junio de 2015
Aceptado: 20 de agosto de 2015

Resumen

El incremento de la resistencia de *E. coli* y la expansión de sus clones hacia la comunidad hace necesario el conocimiento de los perfiles de dicha resistencia, lo que permitirá orientar un mejor tratamiento empírico. Se realizó un muestreo consecutivo a conveniencia para la obtención de los aislamientos de muestras de orina. Para el estudio se han seguido criterios técnicos de la CLSI. Para las variables se calcularon los intervalos de confianza al 95% y las odds ratio (OR), se consideró una diferencia estadísticamente significativa con una $p \leq 0,05$. De los 341 aislamientos, 330 (96.8%) fueron de *E. coli*, el promedio de edad fue de 37 años y el 92.7% son de sexo femenino. Se hallaron 54 aislamientos de *E. coli* BLEEs positivos, tanto en el intrahospitalario como en la comunidad (16.4% respectivamente).

El 42% del total de las cepas fueron resistentes a Cefotaxima, 100% sensibles a Carbapenems y respecto a otros antibióticos hubo una resistencia mayor del 50% frente a AMP y al Nal, 37.3% a SXT y un 24% en promedio a CIP y a Ak. Factores como el origen de infección intrahospitalaria, sexo masculino y edad menor de 15 años muestra mayor nivel de resistencia, incluyendo la producción de BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18). La tasa de incidencia de ITU por *E. coli* es de 7.60/10,000 habitantes/año. Tanto en la comunidad como en el intrahospitalario se pudo aislar clones productores de BLEE.

Palabras clave: *Escherichia coli*. Fenotipo BLEE. Intrahospitalario, Comunitario, Infección Tracto Urinario

Abstract

The increase in the resistance of *E. coli* and the expansion of its clones to the community makes the knowledge of the resistance profiles an essential fact in order to orient a better empirical treatment. A consecutive sampling was made for the obtaining of samples of urine isolates. For the

research, technical criteria from CLSI were followed. Confidence intervals of 95% and odd ratios (OR) with a statistically significant difference ($p < 0.05$) were calculated for the variables. From the 341 isolates, 330 (96.8%) were from *E. coli*. The average age was of 37, with a 92.7% of fe-

1. MsC con mención en Bioquímica Clínica. Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú. Jefe del Laboratorio Referencial. GERESA La Libertad-Trujillo-Perú.
2. Mbglo. Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú
3. MsC con mención en Bioquímica. Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú. Jefe del Laboratorio Comunitario Referencial AGROVIDA.
4. Dr. en Ciencias Biológicas. Mg en Biotecnología. Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

males. 54 isolates from BLEE-Positive *E. coli* in both, the hospital and community (16.4% respectively). 42% of the strains were Cefotaxima-resistant, 100% were Carbanepems sensitive. Regarding other antibiotics there was an over 50% resistance to AMP and NaI, 37.3% to SXT and an average of 24% to CIP and Ak. The exposure factor Origin of nosocomial infection, male sex and age of under 15 years old has a greater level resistance, including the production of BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18). The incidence rate of UTI by *E. coli* is of 7.60/10,000 persons/year. BLEE-productive strains were isolated inside the hospital, as well as in the community.

Keywords: *Escherichia coli*, BLEE fenotype, nosocomial infection, community, urinary tract infection, Intra-Hospital.

INTRODUCCIÓN

Las Enterobacteriaceae representan aproximadamente el 50% de los microorganismos de importancia clínica. *Escherichia coli* (*E. coli*) es la más importante y la más descrita como causa de patología en los seres humanos. La vía urinaria es el origen de la mayoría de las bacteriemias y su posterior diseminación a otros tejidos, así mismo constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes en la comunidad y en el intrahospitalario (1, 2, 3,4)

Los antibióticos betalactámicos son el principal grupo de antimicrobianos y el más utilizado para el tratamiento; son activos frente a las Gram-positivas, Gram-negativas y Espiroquetas. Su eficacia está en continuo reto debido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes que producen Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), un grupo de enzimas producidas por bacilos Gram-negativos que hidrolizan Cefalosporinas de amplio espectro, los Monobactámicos y últimamente las Cefamicinas, pero no a los Carbapenémicos. Están mediadas generalmente por plásmidos y derivan de otras enzimas con menor espectro hidrolítico. Resaltan en este grupo a las Cefotaximasas (CTX), (2, 5, 6-8, 18)

La prevalencia de microorganismos productores de BLEE posiblemente se encuentre subestimada por las dificultades de su detección en el laboratorio, sin embargo queda claro que están distribuidas por todo el mundo y los primeros casos en Enterobacterias fueron detectados en Europa. (1, 2,9)

En España (2000) se llevó a cabo un estudio multicéntrico (participaron 40 hospitales); se halló una frecuencia de producción de BLEE en *E. coli* del 2,7%. En el 2009, en el mismo país, otro estudio realizado en 34 hospitales, demostró un aumento en el porcentaje de producción de BLEE en *E. coli*, del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3). También reportó que el 67,2% de las *E. coli* productora de BLEE es de origen comunitario, porcentaje aún superior al observado en el año 2000 (51%). Cabe destacar que de to-

dos los casos de origen comunitario, el 53,1% tuvo alguna relación con la asistencia sanitaria, lo que supone que el 31,5% del total de *E. coli* productora de BLEE son casos puramente comunitarios (2,7).

En Japón (1986) se detectó la BLEE-FEC-1 en *E. coli*, la cual fue posteriormente detectada en Alemania, Argentina, Francia e Italia denominándose BLEE-CTX-M. (10).

En Latinoamérica las cepas de Enterobacterias productoras de BLEE parecen ser muy frecuentes en muchos países de la región con índices que alcanzan el 8.5% para *E. coli*. Para América Latina, estudios recientes indican la prevalencia más alta en el mundo con un 8.5-18.1% para *E. coli* (1, 11)

En el Perú, se tienen reportes locales sobre el avance de la resistencia antimicrobiana en varios hospitales y clínicas en Lima, Arequipa y Cajamarca. Zavala (2006), reportó que el 81.89% de las Enterobacterias estudiadas fueron productoras de BLEE y determinó, además, que este grupo poseía una mayor multirresistencia (12.9%) que el grupo no productor de BLEE (3.96%). Mercado (2007), en un estudio realizado en Trujillo en *E. coli* aislados de orina encontró que 44% son BLEE positivos. Rivera (2008), evaluó 45 cultivos de Enterobacterias de importancia clínica, de los cuales 12 presentaron BLEE, cuatro *E. coli* y cuatro *E. cloacae* fueron los más relevantes. García (2011), reportó que *E. coli* es el microorganismo más frecuentemente implicado en bacteriemias nosocomiales y comunitarias, y el aislamiento de cepas productoras de BLEE se sitúa en torno al 10% (12, 13, 14, 15).

Queda claro entonces que las BLEE, constituyen un problema terapéutico y epidemiológico de gran magnitud; la presencia de estas cepas en las infecciones, conllevan a multirresistencia ya que son portadoras de otros genes que provocan resistencia cruzada a Quinolonas, Aminoglucósidos e incluso Cotrimoxazol; de ahí la gran importancia de una adecuada y oportuna

identificación. En el antibiograma, aquellas cepas que muestran resistencia a la CTX y sensibilidad a otras cefalosporinas es sospechosos que sea una CTX-M y en aquellos que sea al revés es posible pensar en una cepa productora de otras cepas tipo de BLEE. Rivera (2011), realizó un análisis de genotipificación que evidenció la presencia de Betalactamasas en 22 cepas analizadas, SHV-TEM-CTX-M en 45,5%; TEM-CTX-M 22,7%; CTX-M 18,2%; SVHTEM en 9,1% y SHV en 4,5%. España (2000), el 51% de los aislados de *E. coli* productores de BLEE son extrahospitalarios y las más frecuentemente fue del grupo CTX-M-9 (7, 16,17, 18)

A nivel mundial existe un aumento en la resistencia de los uropatógenos de la comunidad, no solo a los antimicrobianos usados como primera línea de tratamiento (aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación, trimetoprim /sulfametoxazol, ciprofloxacina y norfloxacina), sino incluso a múltiples antimicrobianos por cepas productoras BLEE. *E. coli* uropatógena productora de CTX-M-15 se ha identificado como causante de infecciones adquiridas en la comunidad e infecciones asociadas al cuidado de la salud (19,20).

Se ha observado en las últimas décadas que el fenotipo salvaje de *E. coli* esta asistiendo a un aumento de la multiresistencia, En España diversos estudios han reportado resistencia global en aislamientos urinarios; en Ampicilina (AMP) un 58,7%, en Ciprofloxacina (CIP) un 22,8% y un 33,9 % en Trimetoprim-Sulfametoxazol (SXT), entre otros antibióticos, alcanzando tasas más elevadas en otras comunidades :AMP, 65%; CIP, 31,9 %; y SXT; este aumento conlleva fracasos en los tratamientos empíricos, de manera que se hace necesario el conocimiento de la epidemiología local, así como de los fenotipos de sensibilidad más frecuentes para poder adecuar mejor los tratamientos (21,22,23)

En Canadá, Johnson y colaboradores demostraron que el uso de Fluoroquinolonas en la comunidad en el escenario de una alta resistencia a SXT inducía igualmente una resistencia alta a estos antibióticos, la resistencia a SXT aumentó de 26,1% a 29,6% y la de Levofloxacina de 1 a 9% en un periodo de 6 años. En estudios multicéntricos como el ESGNI-003 (Europa) y SENTRY (E.E.U.U.) se encontró que *E.coli* presentaba una resistencia menor del 4% a Fluoroquinolonas al igual que el estudio de Leblebicioglu H. et al, donde la resistencia a Quinolonas fue 8,2% y aproximadamente 20% a Cefalosporinas (23-26) Un estudio realizado Lima-Perú, reportó elevada resistencia de *E. coli* a las Fluoroquinolonas en ambos sexos. La CIP registró una resistencia de

69,8% y 78,4% en mujeres y hombres, respectivamente. En mujeres, la Gentamicina (G) mostró una actividad de sólo 38,6%; Amikacina (Ak) mantiene una cifra de resistencia de sólo 7,8% (27).

Las instituciones hospitalarias de países con recursos limitados tienen tasas de infecciones nosocomiales más altas y a su vez cuentan con menos recursos para invertir en la aplicación de programas de prevención de estas infecciones. Factores asociados a la actitud de los trabajadores de salud, hacen más complicado el control de las infecciones en nuestros hospitales. Las consecuencias de ignorar la presencia de las bacterias productoras de BLEE en nuestra realidad, puede condicionar al fracaso del tratamiento, lo que conllevaría a aumentar la resistencia y diseminación de este tipo de microorganismos desde el espacio intrahospitalario a la comunidad. Se ha constatado en varios países un aumento de las ITU del medio extrahospitalario producidas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE. Debido a que en nuestro medio la detección de gérmenes de esta naturaleza no se realiza en la gran mayoría de establecimientos de salud, y como existen reportes de brotes intrahospitalarios por gérmenes resistentes, así como de infecciones complicadas en la comunidad, se consideró necesario plantear la propuesta de investigación, en la que se determinó microbiológicamente el porcentaje de cepas *E. coli* aisladas de urocultivos productoras de BLEE provenientes de ambientes comunitarios e intrahospitalarios, también determinar el perfil de resistencia de estos clones y cómo es la distribución fenotípica de las cepas BLEE positivas, intrahospitalarias y comunitarias. El presente estudio permitirá también orientar al clínico en el control y manejo de las infecciones, de origen intrahospitalario y comunitario, y evitar la expansión de bacterias de esta naturaleza y todo lo que se genera como consecuencia del manejo inadecuado del problema.

MATERIALES Y MÉTODOS

De enero a diciembre del año 2014, se muestrearon tres hospitales de nivel II y III de la provincia de Trujillo, dos de ellos realizan estancia hospitalaria prolongada.

Se realizó un muestreo consecutivo a conveniencia de los aislamientos provenientes de muestras de orina de los pacientes que se atendieron y que tenían diagnóstico de ITU, así mismo que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el estudio.

El estudio microbiológico, la detección de BLEE y las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos,

se han realizado bajo criterios de las normas elaboradas por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), así también, para el control de los procedimientos se ha utilizado la cepa ATCC de *E. coli* 25922. (28).

A los aislamientos bacterianos se les realizó la prueba de tamizaje y luego la prueba de confirmación fenotípica para detección de BLEE empleando el método de difusión de Kirby Bauer (Método de Jarlier, Sociedad Francesa de Microbiología). También se evaluó el perfil de resistencia a otros antibióticos, como Quinolonas, Aminoglicosidos y Sulfas. Los aislamientos con sensibilidad intermedia se consideraron resistentes. Para intuir el mecanismo de resistencia asociado a betalactámicos, se emplearon los criterios de clasificación de Navarro et al. (29).

Se elaboró y aplicó una ficha de recolección de información en la que se recogieron algunos datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos, entre los que figuraban edad y sexo del paciente, tipo de la muestra, procedencia, y antecedentes de tratamiento.

Los datos obtenidos se registraron y almacenaron en una base de datos del programa Excel (Microsoft Excel®) y el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 11.5. Los datos serán presentados en tablas, según el tipo de aislamiento y porcentaje de cultivos que produzcan BLEE, así como el perfil de resistencia a los antibióticos. Para todas las variables se calcularon los intervalos de confianza al 95% y las odds ratio (OR) correspondientes y se consideró que había diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,05$

RESULTADOS

Durante el periodo de muestreo se pudieron obtener 341 aislamientos en total, 330 cepas correspondieron a *E. coli* fueron, lo que representa una tasa de incidencia del 7.60/10 000 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* productoras de BLEE. La mayoría de aislamientos fueron de origen comunitario, respecto *E. coli* productoras 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 estas cepas productoras de BLEE (42%) mostraron fenotipo

de resistencia a Cefotaxima, lo que fortalece la propuesta de expansión de estos gérmenes multirresistentes hacia la comunidad.

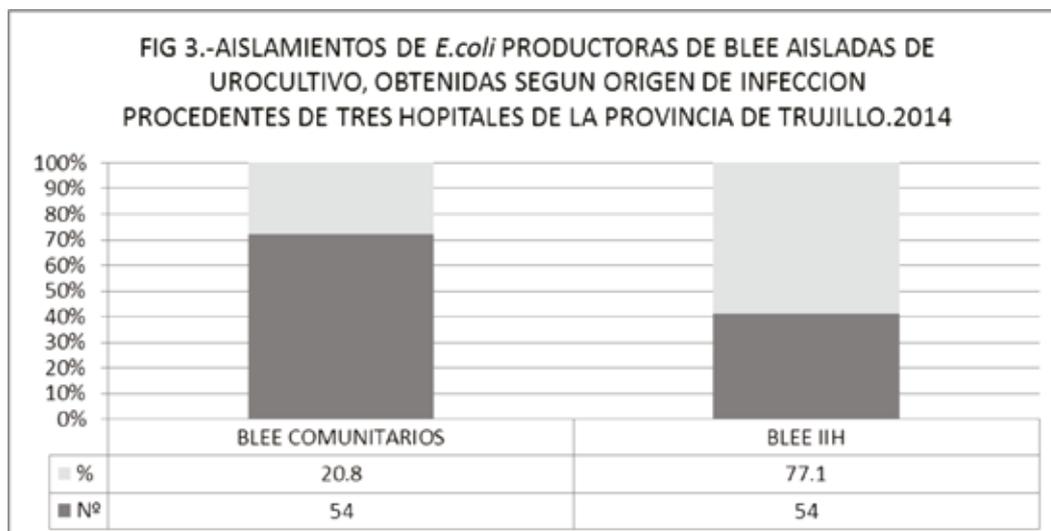
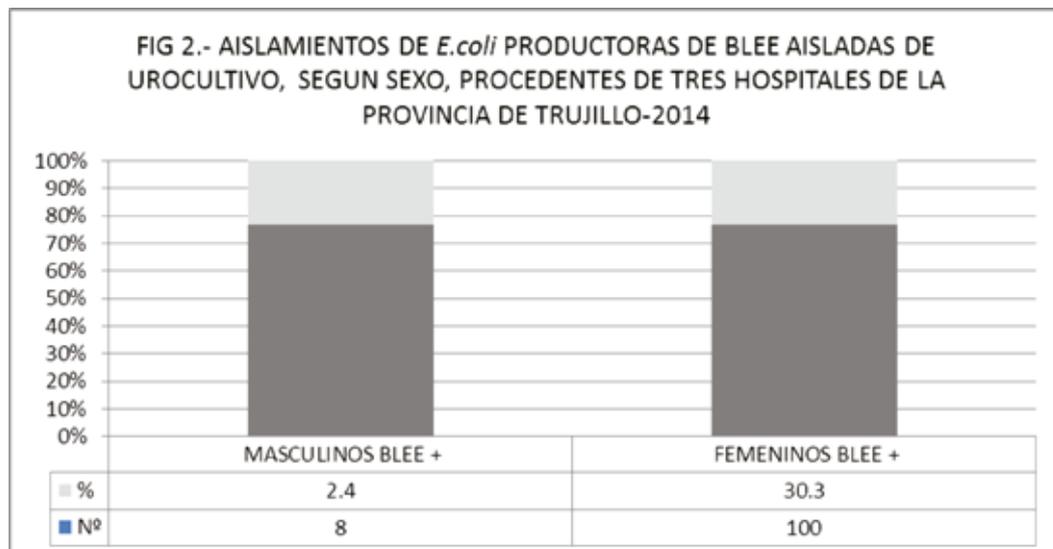
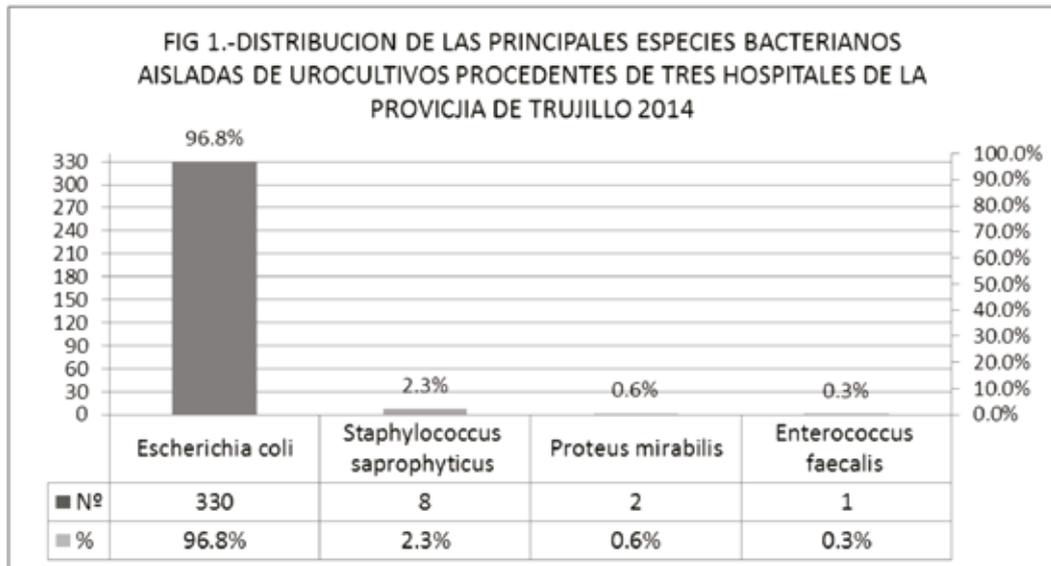
También se evaluó el perfil de resistencia de *E. coli* a antibióticos de otra naturaleza y se pudo evidenciar los siguientes resultados: resistencia mayor del 50% frente a AMP y al Acido nalidixico (Nal), seguido del SXT (37.3%). Finalmente se halló que un 24% en promedio mostro resistencia a CIP y a Amikacina (Ak). Es necesario describir que a estos aislamientos también fueron testeados para evaluar sensibilidad a los Carbapenems, mostrando sensibilidad de un 100%.

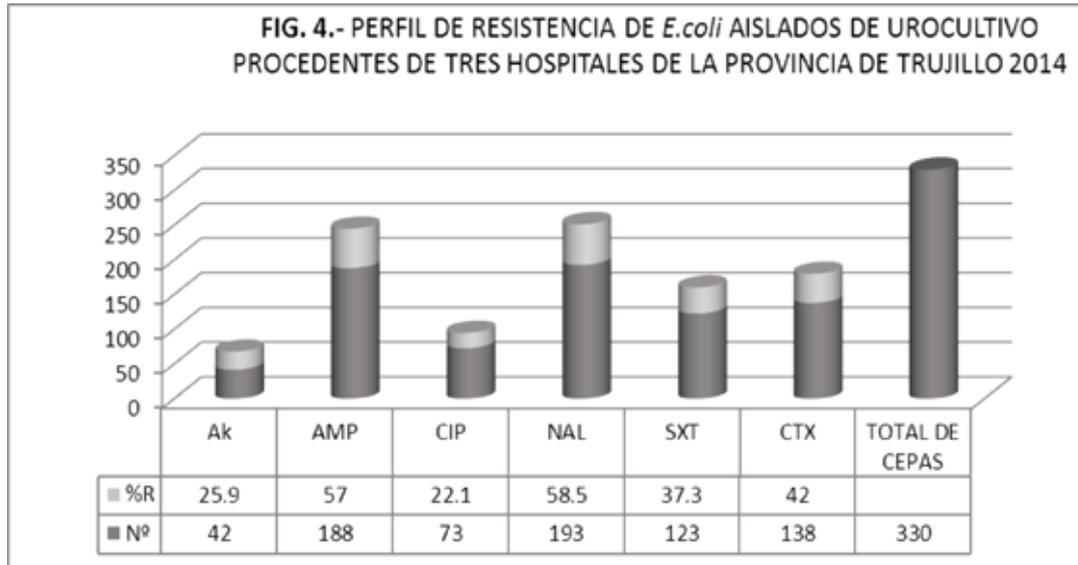
En el cuadro N°01, se puede observar que el factor de exposición origen de infección intrahospitalario muestra mayor nivel de resistencia, que los de origen comunitarios, para cada uno de los antibióticos: Ak (OR= 3.4, IC: 1.73 – 6.7), AMP (OR= 39.67, IC: 9.59 – 164.08), CIP (OR=2.25, IC: 1.26 – 4.01), Nal (OR=10.83, IC: 4.55 – 25.78) incluyendo la producción de BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18).

Las personas de sexo masculino tuvieron los niveles de resistencia más altos que las féminas siendo el Nal el antibiótico con mayor resistencia (OR= 8.68, IC: 2.02 – 37.4), seguido de la Ak (OR= 6.12, IC: 2.52 – 14.83) y la AMP (OR= 4.11, IC: 1.38 – 12.23). Finalmente los menores de 15 años con infección por *E. coli* hacen mayor resistencia que las de 15 a más años, siendo el Nal el que tiene los niveles de mayor resistencia (OR= 7.11, IC: 2.47 – 20.44), seguido de la Ak, AMP y el CIP.

En el cuadro N°02 se observa que para el factor de exposición, origen de infección, la probabilidad de que un paciente de origen intrahospitalario desarrolle cepas de *E. coli* productoras de BLEE es de 92.23%; así mismo la probabilidad de que desarrolle resistencia a Ak es un 70.62%, a AMP un 97.48%, a CIP un 55.49% y a Nal un 91.77%.

Los hombres tienen mayor probabilidad de hacer resistencia a los antibióticos: Nal, Ak y AMP., con una probabilidad de 85.94%, 83.65% y 75.65% respectivamente, así mismo las personas con menos de 15 años de edad: probabilidad del 65.54%, 56.71% y 85.94% respectivamente a cada antibiótico mencionado





Cuadro N° 01: Distribución de resistencia de *Escherichia coli*.

EXPOSICIÓN	OR	IC (95%)	
		INFERIOR	SUPERIOR
BLEE			
ORIGEN DE INFECCIÓN	12.88	6.86	24.18
SEXO	1.03	0.43	2.48
GRUPO ETARIO	1.23	0.61	2.47
AMIKACINA			
ORIGEN DE INFECCIÓN	3.40	1.73	6.70
SEXO	6.12	2.52	14.83
GRUPO ETARIO	2.90	1.30	6.50
AMPICILINA			
ORIGEN DE INFECCIÓN	39.67	9.59	164.08
SEXO	4.11	1.38	12.23
GRUPO ETARIO	2.31	1.09	4.91
CIPROFLOXACINO			
ORIGEN DE INFECCIÓN	2.25	1.26	4.01
SEXO	1.85	0.76	4.50
GRUPO ETARIO	1.51	0.71	3.20
AC. NALIDIXICO			
ORIGEN DE INFECCIÓN	10.83	4.55	25.78
SEXO	8.68	2.02	37.30
GRUPO ETARIO	7.11	2.47	20.44
COTRIMOXASOL			
ORIGEN DE INFECCIÓN	1.56	0.92	2.66
SEXO	1.22	0.53	2.83
GRUPO ETARIO	1.11	0.56	2.21

Grupo Etario: < 15 años - 15 a + años

Cuadro N° 02: Distribución del riesgo atribuible de la resistencia a la *Escherichia coli*.

EXPOSICIÓN		
BLEE	RIESGO ATRIBUIBLE	
ORIGEN DE INFECCIÓN	92.23%	*
SEXO	2.91%	
GRUPO ETARIO	18.61%	
AMIKACINA		
ORIGEN DE INFECCIÓN	70.62%	**
SEXO	83.65%	**
GRUPO ETARIO	65.54%	**
AMPICILINA		
ORIGEN DE INFECCIÓN	97.48%	**
SEXO	75.65%	**
GRUPO ETARIO	56.71%	*
CIPROFLOXACINO		
ORIGEN DE INFECCIÓN	55.49%	**
SEXO	46.06%	
GRUPO ETARIO	33.83%	
AC. NALIDIXICO		
ORIGEN DE INFECCIÓN	90.77%	**
SEXO	88.48%	**
GRUPO ETARIO	85.94%	**
COTRIMOXASOL		
ORIGEN DE INFECCIÓN	36.06%	
SEXO	18.03%	
GRUPO ETARIO	10.00%	

** Significancia a nivel del 1%
* Significancia a nivel del 5%

DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para demostrar la presencia y distribución en el escenario comunitario e intrahospitalario, de la resistencia bacteriana, específicamente aquella cuyo mecanismo de transmisión es de naturaleza enzimática mediante plásmidos de transferencia entre bacterias del tipo *E.coli* aisladas de muestras de orina. Estas enzimas llamadas BLEE generan resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de 1a, 2a, 3a y 4a generación, incluyendo al Aztreonam. A nivel nosocomial, las BLEE son consideradas como causas importantes del incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes, de la prolongada estancia hospitalaria y del aumento de los costos globales de salud, además la expansión de estas bacterias hacia la comunidad dificulta su tratamiento empírico si la infección urinaria (IU) es grave (30, 31, 32,33)

Existen estudios que informan que la tasa incidencia (TI) estimada de ITU en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior: 5 a 8 /10 000 habitantes. Los resultados obtenidos en el presente estudio informa una TI de ITU de 7.60/10 000 habitantes, lo que refleja que este daño es de gran importancia por su prevalencia, aproximadamente el 20% de las mujeres desarrollan una ITU a lo largo de su vida y *E. coli* es el principal agente causal, además de otros tipos de infecciones tanto en la comunidad como en el intrahospitalario. En nuestro estudio representa el 96.8% del total de los aislamientos, varios estudios confirman en forma unánime la predominancia de este germen y demuestran la alta TI en varias partes del mundo (2, 22, 23,27, 30, 34-37).

La mayoría de aislamientos obtenidos en el presente estudio provienen del sexo fe-

menino (92.7%), resultados muy cercanos a los reportados por otros investigadores, Arce y Astete en Perú y Arias en Colombia, quienes informaron una prevalencia de 51.4 %, 86.6% y 82.5% respectivamente. La alta prevalencia en mujeres podría explicarse debido a que los establecimientos donde se realizó el estudio fueron hospitales que hacen atención materno-infantil además de población general (18, 19, 27, 35).

En general, las cepas de *E. coli* nosocomiales muestran una mayor resistencia que las adquiridas en la comunidad debido probablemente a la presencia producción de BLEE, sin embargo es cada vez más frecuente el aislamiento de estas fuera del ámbito hospitalario, particularmente como causa de ITU en atención primaria. En este estudio respecto estos clones, si bien la cantidad de cepas de origen comunitario y hospitalario representaron un total de 108 aislamientos (16.4% para cada escenario), al hacer el análisis dentro de cada grupo o escenario el porcentaje de cepas productoras de BLEE fue mayor en el intrahospitalario que en el comunitario, 77.1% versus 20.3%. Un estudio entre 1997-1999 reportó prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE en un 8,5% para Latinoamérica. En Turquía y en los países de la Europa del este se han reportado entre 25-50% de estas cepas, mientras que en los países del norte europeo sólo se presentan en el 1-5%; España se encuentra en un lugar intermedio, con un 5-10%. Resultados del grupo GEIH-BLEE 2006 detecta una frecuencia del 5,9% y además expone que la frecuencia de sus aislamientos desde el año 2000 se ha multiplicado por 12, principalmente debido a los aislados en pacientes no hospitalizados. En este mismo país, los datos del año 2009 mostraron que el 11,3% de las cepas de *E. coli* eran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (siendo el 91% productoras de BLEE), sin embargo es menor cuando se incluyen todo tipo de muestras. En América del Sur, se han reportado prevalencias más heterogéneas pero que frecuentemente están cercanas al 30-50% en *E. coli*. Hay estudios en España que reportan incremento significativo de la frecuencia de cepas de *E. coli* portadoras BLEE en la comunidad, oscilando desde el 1,9% en el año 2003 hasta el 4,9% en el año 2007 esto demuestra que existe un incremento sostenido de infecciones por cepas de *E. coli* multirresistentes (7, 32, 33, 38-41).

Las BLEE son codificadas por genes que han sido capturados por elementos móviles y se consideran de importancia clínica por su capacidad de transferencia de una bacteria a otra y almacenamiento de genes de resistencia a diferentes clases de antibióticos (Aminoglicósidos y Clotrimazoles entre otros). Al evaluar la resisten-

cia total de *E. coli* encontramos una resistencia mayor del 50% frente a la Amp y el Nal, seguido de un porcentaje de resistencia del 37.3% al Sxt y un promedio de 24% para Cip y Ak. Datos que se asemejan a lo encontrado en otros estudios como el realizado por el European Centre for Disease Prevention and control en el año 2009; se reporta que el 32,6% de cepas son no sensibles a Cip siendo una de las más elevadas de Europa, así también informa de la multirresistencia del *E.coli*, quien está ampliamente distribuida a nivel comunitario y que en un distrito específico llamado Área de Cáceres, solo el 35% son sensibles a ampicilina. El informe anual de la resistencia en Perú, para el año 2012, refiere que en los aislamientos de *E. coli*, la resistencia más alta se encuentra en Amp (88.8%) al igual que el año anterior. Otro estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) en el año 2004, reportó que la Cip registró una resistencia de 69,8% y 78,4% en mujeres y hombres, respectivamente. Respecto a la Ak reporta una cifra de resistencia de sólo 7,8%. Otras investigaciones han reportado valores que varían desde desde 0 a 0,6% y sugieren una alternativa adecuada para el tratamiento de ITU, pero Carranza M. en el año 2003 en un estudio realizado en el Centro Médico Naval encontró resistencia a Ak en un 14,2% para pacientes extrahospitalarios, lo que da indicios del incremento sostenido de resistencia. Esto probablemente se deba al uso amplio e indiscriminado de esta droga, que además se emplea en otros tipos de infecciones. Tuco S. en un estudio realizado en el Hospital de Chocope de la provincia de Ascope, La Libertad, reporta elevadas tasas de resistencia a: Amp (84%), Sxt (74%), Cip (67%), G (32%), esto podría explicarse por que la automedicación en poblaciones de rurales es uno de los principales problemas de salud pública. Un estudio realizado en una zona rural de Perú, se encontró automedicación en 36.19% de hogares, adquiriendo alguna medicación 66.18% de ellos en una farmacia privada (18, 27, 42-47).

En general, las cepas nosocomiales muestran una mayor resistencia que las adquiridas en la comunidad. Nuestro estudio, y otros realizados en diferentes partes del mundo, confirman que existen cepas productoras de BLEE en la comunidad y todavía el factor, origen de infección intrahospitalario (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18) versus el comunitario juega un papel importante en la resistencia bacteriana (Ak: OR= 3.4, IC: 1.73 – 6.7, Amp: OR= 39.67, IC: 9.59 – 164.08, Cip: R=2.25, IC: 1.26 – 4.01, Nal: OR=10.83, IC: 4.55 – 25.78) incluyendo la producción de BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18) (3, 45, 48) .

Aunque la mayoría de investigaciones reportan

mayor resistencia en población femenina, en este estudio se encontró que las personas con sexo masculino tuvieron los niveles de resistencia más altos siendo el Nal el antibiótico con mayor resistencia (OR= 8.68, IC: 2.02 – 37.4), seguido de la Ak (OR= 6.12, IC: 2.52 – 14.83) y la AMP (OR= 4.11, IC: 1.38 – 12.23), Este hecho puede deberse a que los hombres suelen presentar con mayor frecuencia infecciones del tracto urinario complicadas, el mismo que se incrementa con la edad, lo que requiere tratamientos antibióticos de mayor espectro y más prolongados (34,49,50).

Respecto a la edad, las personas menores a 15 años con este tipo de infección hacen mayor resistencia que los otros grupos de edad, siendo el Nal el que tiene los niveles de mayor resistencia (OR= 7.11, IC: 2.47 – 20.44), seguido de la Ak, Amp y el Cip. Esto podría explicarse debido a que probablemente se debe, por un lado, a la adquisición de cepas procedentes de adultos en la propia familia en el contexto comunitario y, por otro, al uso de antibióticos, como QUIN, en el engorde de animales, como las aves o los cerdo (35, 51-54).

Finalmente, dado que existen factores intrínsecos y extrínsecos para el desarrollo de la resistencia bacteriana, al realizar el análisis del riesgo atribuible para las variables analizadas en nuestro estudio (cuadro N° 2) se confirma que para los factores de exposición, origen intrahospitalarios, el sexo masculino y el grupo de personas de edad menor de 15 años son factores que generan mayor probabilidad de generar resistencia

bacteriana incluyendo la producción de BLEE. (34, 35, 48,50-54).

Se recomienda la realización de estudios de mayor complejidad en nuestro medio como casos y controles o estudios prospectivos para evaluar conjuntamente todos los factores de riesgo que conllevan a la adquisición de este tipo de infecciones así mismo conocer más acerca de la expansión de estas cepas multirresistentes.

CONCLUSIONES

Luego de realizar el presente trabajo para determinar el estado actual de las infecciones de ITU causadas por *E.coli* multirresistente, se concluye que:

1. La TI de las ITU causadas por *E. coli* es del 7.60/10 000 habitantes/año.
2. En las ITU en la comunidad como en el intrahospitalario se pudo aislar clones productores de BLEE, con un perfil de resistencia a CTX del 42%,
3. Se halló resistencia mayor del 50% frente a AMP y al Nal, 37.3% a SXT y un 24% en promedio a CIP y a Ak. 100% de sensibilidad a Carbapenems
4. Los factores de exposición, origen intrahospitalarios, el sexo masculino y el grupo de personas de edad menor de 15 años son factores que generan mayor probabilidad de generar resistencia bacteriana incluyendo la producción de BLEE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco M. y Cremona A. Manejo de las infecciones por organismos multirresistentes. *infectología Crítica a Larga Distancia-Modulo IV*. 2009. Comité de Infectología Crítica. La Plata, Argentina.
2. HERNÁNDEZ E. *Escherichia Coli* productores de BLEE aislados de urocultivo: Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Infección Urinaria. 2009. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
3. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Spanish Member of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.
4. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl.4): 3-8.
5. Joklik, W. K. (1996). "The story of penicillin: the view from Oxford in the early 1950s." *FASEB J* 10(4): 525-8.
6. Frere, J. M. "Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics". *Mol Microbiol* 1995;16(3): 385-95.
7. Díaz, M., Hernández, J., et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-

- lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH – BLEE. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 2006;27(9): 503–510. Sevilla, España.
8. Philippon, A., G. Arlet, et al. "Plasmid-determined AmpC-type betalactamases." *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(1): 1-11.
 9. López-Cerero La y Álvaro Pascual A. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2007; 25 Supl. 2:23-8 Sevilla, España
 10. Naas, T., L. Poirel, et al. "Minor extended-spectrum Beta-lactamases." *Clin Microbiol Infect* 14 Suppl. 2008; 1: 42-52.
 11. Villegas, M. Prevalence of extended-spectrum b-lactamases in South America. *Compilation European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. CMI, 14 (Suppl. 1), 2008:154–158.
 12. Zavala, E. Correlación entre producción de betalactamasas de espectro extendido en urocultivos y la multirresistencia antibiótica en el H.C.F.A.P. Julio 2005 - Diciembre 2006. Tesis para optar el grado de Maestro en Medicina con mención en Medicina Interna USMP.
 13. Mercado, P. & Llenque, L. *Manual de Prácticas: Fisiología y Genética Bacteriana*. 6ta ed. 2007. Universidad Nacional de Trujillo, Perú.
 14. Rivera, M., Rodríguez, C. & Huayán, G. *Pseudomonas aeruginosa* productora de betalactamasa clásica y de espectro extendido en reservorios de un servicio de neonatología. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*; 2008; 25(2): 250-52.
 15. García, A. et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*; 2011; 24(2): 57-66.
 16. Rivera, M. et al. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. *Rev Med Hered*; 2011; 22(2): 69-75.
 17. Ramos, A. et al. Detección precoz de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes graves. *Rev Cub Med Int Emerg*. 2006; 5(1):294- 301.
 18. Arrati, N., Detección y caracterización de CTX-M en cepas de Enterobacterias recolectadas entre los años 1995 y 2007. Tesis para optar el grado de licenciado en Ciencias Biológicas. 2011. Universidad de la República de Uruguay.
 19. 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.
 20. Celis, Y. *Escherichia coli* uropatógena resistente a múltiples antibióticos. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* Vol. 30 Supl. 1, diciembre 2012. Bogotá, Colombia.
 21. Andreu, A, et al y Grupo cooperativo español para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana en patógenos urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 4-9.
 22. Sahm, D, et al. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1402-6.
 23. Picazo, J, et al. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:617-28.
 24. Johnson, L. et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008; 121 (10): 876-84. Toronto, Canadá.
 25. Leblebicioglu, H. y Esen, S; Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003; 53(3):207-10.

26. Wagenlehner, FM; Weidner, W. y Naber, KG. Emergence of antibiotic resistance amongst hospital-acquired urinary tract infections and pharmacokinetic / pharmacodynamics considerations. *J Hosp Infect* 2005; 60(3):191-200.
27. Astete, S. et al. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2004;17(1)
28. CLSI. Performance standars for antimicrobial suceptibility testing: fourteenth informational supplement. Document M100-S14 2005; 24:1.
29. Navarro, F.; Miró, E. y Mirelis, B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:225-34.
30. Escalante, Juan C. et al. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Perú Epidemiol.* Abril 2013. Vol. 17 N° 1.
31. Morales, José et al. Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *An Fac Med Lima* 2005; 66(1).
32. Rivera, M. Betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* aisladas de reservorios inanimados en un hospital del norte del Perú. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(2):161-163
33. Pigrau, C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>
34. García, M. et al. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(3):157-165.
35. Arce-Gil, Z. Detección del Gen CTX-M en cepas de E. coli productoras de betalactamasas de espectro extendido procedentes.Hospital Regional de Lambayeque-Chiclayo-Perú: Noviembre 2012-Julio 2013. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 6(4).
36. La Madrid S.et al Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter.* 2004; 17:5-8.
37. Flores, M. et al. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un hospital general. *Rev Med Hered* 19 (2), 2008
38. Jacoby, G, Munoz-Price L. The New beta-Lactamases. *New England Journal of Medicine* 2005; volumen 352: 380-91.
39. Bueno, G. Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao: setiembre 2008-diciembre 2009. UNMSM. Facultad Medicina Humana. 2010.Lima-Perú
40. Oliver, A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca y Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Control calidad SEIMC. Servicios de Microbiología.
41. Tena, D. 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
42. Gómez, C. Programa de Vigilancia y control de microorganismos multirresistentes. Complejo Hospitalario de Cáceres. Mayo 2012.Extremadura España.
43. Laboratorio de infecciones Intrahospitalarias, CNSP – Instituto Nacional de Salud. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario - 2012.Lima- Perú.
44. Farrell, D.J.; Morrissey, I.; De Rubeis, D.; Robbins, M y Felmingham, D. A UK multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens causing Urinary Tract Infection. *J Infect* 2003; 46: 94-100.

45. Carranza, M. Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2003;16(3)
46. Tucto-Succhil S. et al. Resistencia Bacteriana según MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena aislada en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope-EsSalud (Perú). Universidad Nacional de Trujillo (UNT). Trujillo. Perú-REBIOLEST 2014; 2(1): e26.
47. Llanos, L. et al. Automedicación en cinco provincias de Cajamarca. *Rev Med Hered* 2001:12 (4),
48. Junquera, S.; Loza, E.; Baquero, F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:197-201.
49. Goettsch, W, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-8.
50. Wurgaft A, Urinary Tract Infections. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2010; 21(4) 629-633
51. Garau, J, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2736-41.
52. Mattar, S.; Calderon, A.; Soltelo, D. y Tordecillas, G. Detección de antibióticos en leche un problema en salud pública. *Revista Salud Pública*. 2009;11(4):579-590
53. Cota, E. et al Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. *ISSN Mayo* 2014:2334-2501. *RelbCi*.
54. Embid, A. Resistencia de las bacterias a los antibióticos. *Revista de Medicinas Complementarias. Medicina Holística* N° 53. [Hhttp://amcmh.org/PagAMC/medicina/articulos/pdf/53ResistenciaBacterias.pdf](http://amcmh.org/PagAMC/medicina/articulos/pdf/53ResistenciaBacterias.pdf)(Abril 2015).