

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

Autoras:

Samantha Valeria Pérez Barzallo

CI: 0106834112

Correo electrónico: samiperezb@gmail.com

Morelia Alexandra Sucuzhañay Viscaino

CI: 0106025075

Correo electrónico: more_alex33@hotmail.com

Directora:

Dra. Zulma Beatriz Zamora Burbano

CI: 1713692976

Cuenca, Ecuador

01-agosto -2022

RESUMEN

Las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) son bacilos gramnegativos no esporulados capaces de producir enzimas encargadas de la degradación del anillo betalactámico. Estas bacterias han representado durante años un problema de salud a nivel mundial, especialmente por la resistencia a diferentes antibióticos como la penicilina, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, entre otras. Con antecedentes nacionales e internacionales, se realizó el presente estudio de tipo cuantitativo observacional en un Hospital Privado de la provincia del Azuay, durante el periodo 2018 – 2020; se recolectaron datos específicamente de los cultivos (hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivos de secreciones purulentas, entre otros) de pacientes correspondientes al periodo seleccionado. Durante la elaboración de este proyecto se obtuvo los siguientes resultados: de un total de 1877 enterobacterias aisladas, la prevalencia de BLEE fue del 25,09%. *Escherichia coli* fue la bacteria con mayor prevalencia con un 76,4% seguida de *Klebsiella pneumoniae* con un 19,53%; el área hospitalaria en donde se observó mayor prevalencia de enterobacterias BLEE positivo fue en consulta externa con un 75,17%; el grupo etario con mayor muestras positivas para enterobacterias BLEE positivo fue de 65 años en adelante, con un porcentaje de 34%; el sexo femenino presentó mayor prevalencia con una 62%; además se pudo observar que las enterobacterias productoras de BLEE presentan resistencia a otros antibacterianos entre ellos el ciprofloxacino, fosfomicina, gentamicina y trimetoprim/ sulfametoxazol. Concluyendo con este proyecto y al cumplir con los objetivos se brinda un aporte a la comunidad científica.

Palabras claves: Enterobacterias. BLEE positivo. Prevalencia. Resistencia. Betalactamasa. Antibiótico.

ABSTRACT

The extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL) are gram negative bacilli not sporulated that are capable of producing enzymes, which degrades the beta-lactams ring. These types of bacteria have represented for many years a health issue worldwide, specially because of its resistance to many antibiotics like penicillin and cephalosporins, agents of third and fourth generation, among others. This observational quantitative study has been made with national and international background, this study has been realized in a private Hospital of the province of Azuay, during the period 2018 - 2020; the data was recollected specifically from bacteria cultures (blood culture, urine culture, coproculture, wound drainage culture, among others) of patients that corresponds on the period of time mentioned before. During the elaboration of this project the next results were obtained: of a total of 1877 enterobacteria isolated, la prevalence of ESBL was of 25,09%; Escherichia coli was the bacteria with the highest prevalence with a 76,4% followed by the Klebsiella pneumoniae with a 19,53%; the hospital area were the highest prevalence of enterobacteria ESBL was shown was in external consultation with a 75,17%; the age group with more positive cultures of enterobacteria ESBL was in the group of 65 years and over, with a 34%; the female sex presented more prevalence with a 62%; it has been showed that ESBL- producing Enterobacteriaceae presents resistance to other type of medication like ciprofloxacin, fosfomicin, gentamicin and trimethopin with sulfamethoxazole. Concluding with this project and achieving the objectives, the information that has been described provides a contribution to the scientific community.

Keywords: Enterobacteria. ESBL positive. Prevalence. Medication.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

RESUMEN	2
ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	8
CLÁUSULAS DE RESPONSABILIDAD Y DE RECONOCIMIENTO DEL DERECHO DE LA UNIVERSIDAD PARA PUBLICAR EL DOCUMENTO.	9
CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL	11
CAPÍTULO 1	16
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1.1. Objetivo General	18
1.1.2. Objetivos específicos	18
CAPÍTULO 2	19
2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	19
2.1. Enterobacterias	19
2.1.1 Generalidades	19
2.1.2 Patogenia	20
2.1.3 Mecanismos de resistencia antimicrobiana de las enterobacterias	21
2.1.3.1. Inactivación antimicrobiana	21
2.1.3.2. Modificaciones del blanco de actividad antimicrobiana	21

2.1.3.3. Alteración de la permeabilidad bacteriana a las moléculas antimicrobianas	21
2.2. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	21
2.2.1 Historia de BLEE	22
2.2.2 Clasificación de BLEE	23
2.2.3 Métodos de detección y caracterización de las enterobacterias BLEE.	24
2.2.3.1. Métodos de detección basados en la utilización de inhibidores de β -lactamasas	25
2.2.3.2. Bioensayos	25
2.2.3.3. Métodos bioquímicos	26
2.2.3.4. Métodos moleculares	26
2.2.4 Implicación en la resistencia	26
CAPÍTULO 3	29
3. METODOLOGÍA	29
3.1. Descripción de la metodología	29
3.1.1 Proceso de análisis microbiológico del Hospital Privado	29
3.1.2 Identificación de microorganismos	30
3.1.3 Prueba de sensibilidad a los antimicrobianos (antibiograma)	30
3.1.4 Registro de resultados	31
3.1.5 Recopilación de datos y elaboración de matriz	31
3.2. Criterios de Inclusión	32
3.3. Criterios de Exclusión	32
3.4. Hipótesis	32

3.5. Variables	32
3.5.1 Operacionalización de variables	33
CAPÍTULO 4	35
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
4.1. Crecimiento Bacteriano en la población de estudio, período 2018 - 2020.	35
4.2. Prevalencia de Enterobacterias en la población de estudio.	36
4.3. Prevalencia de Casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020.	37
4.4. Enterobacterias BLEE positivas con mayor prevalencia durante el periodo 2018 - 2020.	38
4.5. Distribución de Enterobacterias BLEE positivas por área hospitalaria durante el periodo 2018 - 2020	39
4.6. Distribución de las enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.	42
4.7. Características demográficas de enterobacterias BLEE positivas con respecto al sexo durante el periodo 2018 - 2020.	44
4.8. Resistencia a antibióticos presentada por bacterias BLEE POSITIVAS durante el periodo 2018 - 2020.	46
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES	52
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	53
ANEXOS	56
Anexo 1. Autorización para uso de datos del Hospital Privado de la provincia del Azuay.	57
Anexo 2. Manual de Microbiología para siembra según el tipo de muestra	58
Anexo 3. RAPID ONE. Descripción del método	59

Anexo 4. Control de calidad durante el periodo 2018 – 2020 en el Hospital Privado de la provincia del Azuay.	65
Anexo 5. Información utilizada para la elaboración de la matriz.	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.....	33
Tabla 2. Respuesta de Crecimiento Bacteriano en la población de estudio, período 2018 - 2020	35
Tabla 3. Identificación de Enterobacterias en la población positiva de estudio (2018 – 2020)	36
Tabla 4. Prevalencia de Casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020	37
Tabla 5. Bacterias BLEE positivo con mayor incidencia durante el periodo 2018 – 2020.	38
Tabla 6. Reporte de Enterobacterias y Enterobacterias BLEE positivas por área de hospital durante el periodo 2018 – 2020	40
Tabla 7. Distribución de la población de Enterobacterias y Enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.....	43
Tabla 8. Reporte de Enterobacterias y Enterobacterias BLEE positivas en relación al sexo de los pacientes, durante el periodo 2018 – 2020	46
Tabla 9. Variación de la resistencia a antibióticos presentada por Enterobacterias BLEE positivo durante el periodo 2018 - 2020	49

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

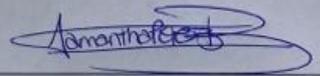
Ilustración 1. Clasificación de β -lactamasas de espectro extendido.	24
Ilustración 2. Distribución del Crecimiento bacteriano en la población de estudio.....	35
Ilustración 3. Prevalencia de Enterobacterias en la población total de estudio (2018 – 2020).	36
Ilustración 4. Prevalencia de Casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020.	37
Ilustración 5. Distribución de Enterobacterias BLEE positivo con mayor prevalencia (2018 – 2020).	39
Ilustración 6. Distribución de Enterobacterias BLEE positivas por área de hospital durante el periodo 2018 – 2020.	41
Ilustración 7. Características demográficas de enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.	44
Ilustración 8. Prevalencia de Enterobacterias BLEE positivas según sexo del paciente durante el periodo 2018 – 2020.	45
Ilustración 9. Resistencia a antibióticos presentada por enterobacterias BLEE positivo durante el periodo 2018 - 2020.....	48

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Samantha Valeria Pérez Barzallo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 01 de agosto de 2022.



Samantha Valeria Pérez Barzallo

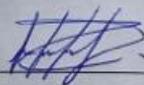
C.I: 0106834112

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Morelia Alexandra Sucuzhañay Viscaino en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 01 de agosto de 2022.



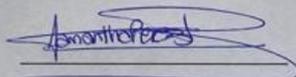
Morelia Alexandra Sucuzhañay Viscaino

C.I: 0106025075

Cláusula de Propiedad Intelectual

Samantha Valeria Pérez Barzallo, autora del trabajo de titulación "Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 01 de agosto de 2022



Samantha Valeria Pérez Barzallo

C.I.: 0106834112

Cláusula de Propiedad Intelectual

Morelia Alexandra Sucuzhañay Viscaino, autora del trabajo de titulación "Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 01 de agosto de 2022



Morelia Alexandra Sucuzhañay Viscaino

C.I: 0106025075

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, queremos agradecer a Dios, por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestra carrera, y hoy permitimos culminar con éxito el desarrollo de nuestra tesis.

Agradecemos a nuestra familia, esposos, padres y hermanos, por el valioso apoyo y confianza durante este tiempo, que han sido pilares fundamentales para cumplir con nuestro objetivo.

De igual manera agradecemos a nuestros docentes quienes nos han brindado sus conocimientos a lo largo de la carrera universitaria, en especial a nuestra directora de tesis, Dra. Zulma Zamora Burbano, por su amabilidad, su paciencia y su confianza en nosotras para asumir dicho reto. Así mismo nuestro sincero sentimiento de gratitud a la Dra. Lourdes Jerves, por su apoyo en el proyecto, su tiempo dedicado, su conocimiento y colaboración.

Nuestro agradecimiento a la Dra. Daniela Martínez por abrirnos las puertas para poder desarrollar este proyecto en tan prestigioso Hospital, por sus conocimientos y su apoyo durante la elaboración del mismo, y a la Dra. Nadia Villavicencio por sus aportes durante este proyecto, gracias por brindarnos su amistad y su tiempo.

Finalmente, a todas las personas que a lo largo del camino de una u otra manera con sus valiosas aportaciones hicieron posible este proyecto y por la gran calidad humana que nos han demostrado con su amistad.

SAMANTHA Y MORELIA

DEDICATORIA

La presente Tesis está dedicada a Dios, ya que gracias a Él he logrado culminar cada etapa de mi vida, en especial esta, la cual me abrirá nuevas oportunidades de superación personal.

A mi abuelito Víctor, aunque no está presente físicamente estoy segura que desde el cielo siempre se sintió orgulloso de mi y de mis logros. A mis padres Valerie y Patricio y mi hermana Amanda que han estado conmigo durante este proceso, su apoyo, sus consejos y su amor siempre han sido mi impulso para seguir adelante, gracias a ellos soy una mejor persona cada día. A mi abuelita Norma por estar conmigo durante este largo camino, su amor, esfuerzo y paciencia me permitieron culminar con éxito esta etapa y construir las bases de una vida buena y de mucha responsabilidad.

A mi esposo John por su infinito amor, por siempre creer en mí y en mis capacidades, por desvelarse conmigo cuando fue necesario, pero sobre todo por brindarme su mano cuando todo parecía difícil y sentirse orgulloso de cada paso que he dado a lo largo de la vida.

SAMANTHA

DEDICATORIA

La presente Tesis se la dedico a Dios, quien supo guiarme y al mismo tiempo darme fuerzas y luchar ante cualquier adversidad de la vida y con su bendición seguir adelante.

A mis padres Martha y Jorge, mi hermano Kevin; quienes son el pilar fundamental de mi vida profesional y personal; por su apoyo incondicional, por cada uno de sus consejos y palabras de aliento que día a día me enseñan a ser mejor persona.

A mi esposo Marco por creer en mí, por brindarme su apoyo e impulsarme a ser mejor cada día para poder alcanzar nuevas metas tanto profesionales como personales.

A mi hija Antonella, tu afecto y tu cariño son detonantes de mi felicidad, eres la razón de que me levante cada día; a tu corta edad, me enseñas muchas cosas de la vida. Fuiste mi motivación más grande para concluir este proyecto de tesis.

MORELIA

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

Las enterobacterias son bacilos gramnegativos no esporulados, capaces de producir resistencia a los medicamentos, entre los mecanismos de resistencia de estas bacterias se encuentran las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que son enzimas capaces de inactivar la acción de penicilinas y cefalosporinas, y pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores como el tazobactam y el sulbactam.

A nivel mundial, las enterobacterias productoras de BLEE constituyen un problema de Salud Pública de acuerdo a lo estipulado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Foro Económico Mundial, debido a la resistencia frente a las penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, además de la resistencia cruzada a trimetoprim/ sulfametoxazol y quinolonas. (Calderón & R., 2016)

En Estados Unidos las tasas de enterobacterias productoras de BLEE nosocomiales mostraron una tendencia significativa en su crecimiento, en el año 2010 se reportó un 7.8% al 18.3% en el 2014. Mientras que, en el sudeste y este de Asia, se detectaron cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*) BLEE positiva del 20 al 40%, en el mismo periodo registrado. En China, en el año 2014 las tasas aumentaron del 60 - 70% en BLEE positiva siendo para *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) el incremento de un 15 a 60% y para *E. coli* se mostró un aumento entre 50 y 60%. En Latinoamérica, la situación se encuentra en un estado similar, pues se registran crecimientos entre un 45 a 53% de *K. pneumoniae* BLEE positiva como causa de infecciones asociadas a la atención en el área de salud. (Astocondor, 2018)

A nivel nacional también se encuentra un incremento de BLEE, esto se observó en un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo julio – diciembre 2015 por Colcha Tapia en la ciudad de Quito en el cual se detalló que la frecuencia de bacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en los servicios de urología, nefrología y trasplante renal fue del 13.2% en 105

urocultivos positivos; la presencia de *E. coli* fue del 77%, representando el más frecuente, seguido del *K. pneumoniae* con un 20%. (Colcha Tapia, 2015)

Además, en el trabajo realizado por Ibarra M., en el año 2017 en el Hospital San Francisco de Quito se resalta que la prevalencia de *E. coli* BLEE positiva en urocultivos de pacientes de consulta externa fue del 9.04%, lo que indica el incremento de la presencia de cepas BLEE positivas en el medio extra hospitalario. En este trabajo se analizaron otros factores de interés como el género, en dicha investigación refiere a que el género femenino tuvo mayor frecuencia con un 77% de los 53 casos estudiados en comparación con el género masculino que fue del 23%; concluyendo que este incremento en el género femenino es debido a la anatomía femenina y al aseo inadecuado en la zona genital. (Ibarra, 2017)

Por otro lado, se ha determinado que son factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE: enfermedades severas, automedicación, tratamientos con dosis incompletas, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), procedimientos invasores, presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, gastrostomía, yeyunostomía o uso de sonda nasogástrica, edades extremas de la vida, hemodiálisis, úlceras de decúbito, antibiótico terapia sin un previo aislamiento y pruebas de sensibilidad, desnutrición y bajo peso de nacimiento. (Falconí Sarmiento, Nolasco Mejia, Bedoya Rozas, Amaro Giraldo, & Málaga, 2018)

Con los antecedentes de estas investigaciones, se planteó el presente trabajo en un Hospital Privado de la provincia del Azuay, con la finalidad de conocer la prevalencia de las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el período 2018 – 2020 y establecer los factores que inciden en la misma.

1.1. Objetivos de la investigación

1.1.1. Objetivo General

Analizar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay.

1.1.2. Objetivos específicos

- 1.1.2.1.** Identificar las enterobacterias productoras BLEE con mayor prevalencia en los pacientes dentro del Hospital Privado de la provincia del Azuay durante el periodo 2018 - 2020.
- 1.1.2.2.** Determinar los servicios del Hospital que presentaron mayor reporte de bacterias productoras BLEE durante el periodo 2018 - 2020.
- 1.1.2.3.** Relacionar factores como el sexo y el grupo etario con la predisposición a contraer infecciones producidas por enterobacterias BLEE positivas.
- 1.1.2.4.** Identificar los medicamentos más frecuentes a los cuales las enterobacterias productoras BLEE presentaron resistencia durante el periodo 2018 – 2020.

CAPÍTULO 2

2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.1. Enterobacterias

2.1.1 Generalidades

Las enterobacterias son microorganismos procariotas gramnegativos, de naturaleza ubicua; su presencia en el tracto intestinal de los animales da como resultado su amplia distribución en el suelo, aguas residuales y plantas. En los seres humanos, se sabe que múltiples especies de enterobacterias actúan como patógenos oportunistas, incluidos *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*), *Enterobacter gergoviae* (*E. gergoviae*) y *Enterobacter agglomerans* (*E. agglomerans*). (Leguizamón, Samudio, & Aguilar, 2018)

Estos microorganismos pueden causar una variedad de afecciones, incluidas infecciones de los ojos y la piel, meningitis, bacteriemia, neumonía e infecciones del tracto urinario (ITU). En muchos casos, la enfermedad causada por *E. cloacae* o por *E. aerogenes* se asocia con la exposición a los organismos en entornos hospitalarios o residencias de ancianos. (Leguizamón, Samudio, & Aguilar, 2018)

La aparición de enterobacterias resistentes a los fármacos ha complicado los regímenes de tratamiento, especialmente en entornos nosocomiales, donde dichos organismos se han vuelto cada vez más comunes. Los enfoques tradicionales para tratar las infecciones implican la terapia antimicrobiana de agente único, típicamente con un aminoglucósido, una fluoroquinolona, una cefalosporina o imipenem. (Organización Panamericana de la Salud., 2021)

En algunos casos, sin embargo, las subpoblaciones de enterobacterias son capaces de producir enzimas conocidas como betalactamasas, que escinden la estructura del anillo central responsable de la actividad de los antibióticos

betalactámicos, un grupo que incluye imipenem (un tipo de carbapenem) y cefalosporinas. (Marrero K. , 2018)

Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias, como la casi totalidad de las bacterias gramnegativas disponen en su superficie de varias fimbrias, organelas indispensables para poder adherirse a las superficies celulares y para la colonización bacteriana. Producen toxinas, que es una característica propia de las cepas patógenas de este grupo, dentro de ellas está la hemolisina que potencia la acción de las fimbrias, una amplia variedad de citotoxinas (la toxina enteropatogénica) y de enterotoxinas causantes de los diferentes síndromes diarreicos (Predari & Vay, 2016).

2.1.2. Patogenia

Microbiológicamente las enterobacterias se caracterizan por ser no esporuladas con crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis, son anaerobios facultativos; reducen los nitratos a nitritos; pueden fermentar la glucosa con o sin formación de gas; no producen oxidasa; son móviles o no, dependiendo de la presencia o no de flagelos peritricos. Presentan una membrana interna (citoplasmática), cubierta de peptidoglucano que la rodea, y una compleja membrana externa que contiene lipopolisacáridos (LPS) y porinas (canales para la penetración de antibióticos y nutrientes). (Signorini, y otros, 2008)

Medina (2016) determina que el LPS de la pared celular comprende una zona más interna que contiene la molécula del lípido A de la que depende la actividad biológica de la endotoxina, responsable de la producción del shock endotóxico característico de estas bacterias.

Existen tres tipos de antígenos de superficie que sirven para serotipar e identificar las enterobacterias:

1. Antígeno somático o antígeno O (termoestable): actúan como factores de adhesión/colonización necesarios para la producción de infección, otros actúan como factores de colonización y como toxinas.
2. Antígeno flagelar o antígeno H (termosensible): son proteínas encontradas en los flagelos de estas bacterias y están ligados a la

producción del síndrome hemolítico urémico y podrían ser responsables de la capacidad de progresión de las enterobacterias a través de las vías urinarias.

3. Antígeno capsular o antígeno K: son polisacáridos ácidos situados en la superficie celular. Por ejemplo, el antígeno capsular K1 de *E. coli* se asocia con el desarrollo de meningitis neonatal, bacteriemia e infección urinaria (Ryan, 2021).

2.1.3. Mecanismos de resistencia antimicrobiana de las enterobacterias

La resistencia antimicrobiana ocurre debido a tres tipos de mecanismos: a) Inactivación antimicrobiana mediada por enzimas; b) Modificaciones del blanco de actividad antimicrobiana y c) Alteraciones de la permeabilidad bacteriana a las moléculas antimicrobianas. (Supliguicha Torres, 2016)

2.1.3.1. Inactivación antimicrobiana

Este proceso puede ocurrir mediante hidrólisis, como en el caso de las betalactamasas y los agentes betalactámicos; o reacciones no hidrolíticas, como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos. (Supliguicha Torres, 2016)

2.1.3.2. Modificaciones del blanco de actividad antimicrobiana

Consisten en modulaciones de la expresión génica bacteriana; por ejemplo, silenciamiento del gen blanco del agente antibiótico, como sucede con las proteínas de unión a la penicilina. (Supliguicha Torres, 2016)

2.1.3.3. Alteración de la permeabilidad bacteriana a las moléculas antimicrobianas

Los organismos pueden reducir la presencia de poros en sus membranas, disminuyendo la entrada de las moléculas antibióticas. Si bien esta vía no parece ser suficiente para inducir resistencia por sí sola, y funciona en sinergia con otros mecanismos. Las bacterias también pueden aumentar la salida de las moléculas

de antibióticos desde el citoplasma, mediante maquinarias enzimáticas de transporte especializado. (Supliguicha Torres, 2016)

2.2. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que se encargan de degradar el anillo betalactámico como mecanismo de resistencia natural en algunas bacterias; se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas como el tazobactam y el sulbactam. (Supliguicha Torres, 2016)

2.2.1. Historia de BLEE

En el año 1940, *Edward P. Abraham* y *Ernest Chain*, observaron que ciertas cepas de *E. coli* inactivan las soluciones de penicilinas mediante una sustancia producida por dichas bacterias. Años después, *Kirby* identificó que cepas de *Staphylococcus aureus* producían una sustancia capaz de inactivar las penicilinas (penicilinasas); con el surgimiento de la ampicilina, en 1960, fue descrita una nueva enzima que cumplía la misma función, fue llamada betalactamasa, específicamente TEM-1. Posteriormente, fue aislada una cepa de *K. pneumoniae* productora de una betalactamasa capaz de inactivar tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas de primera generación, la llamaron SHV-1. Las enzimas que inactivan penicilinas y cefalosporinas son llamadas betalactamasas, las mismas son capaces de romper el puente amida del anillo penicilánico o cefalosporánico y producir derivados ácidos sin propiedades bactericidas, esto evita que dichos antibióticos puedan unirse a las proteínas transportadoras (PBP) y de esta forma se evita la lisis bacteriana. Así continuó el desarrollo de estas enzimas inactivadoras de betalactámicos hasta que producto de mutaciones de los genes que codificaban las betalactamasas tipo TEM-1, TEM-2, SHV-1 aparecieron las actuales betalactamasas de espectro extendido (BLEE). (Oliver & Cantón, 2015)

En 1983, un grupo de investigadores alemanes, aislaron de una cepa de

Klebsiella ozaenae una nueva betalactamasa producto de mutaciones de la SHV1, la nombraron SHV-2, la misma que era capaz de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam, fueron Philippon y otros, en 1989, quienes la llamaron, por primera vez, betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Al año siguiente fueron aisladas, en Francia, cepas de *K. pneumoniae* con fenotipo similar, por una mutación de las TEM-2, fueron las TEM-3. Hasta finales de los años 90, la mayoría de las BLEE detectadas pertenecían a estas dos familias, que provenían, fundamentalmente, de brotes epidémicos nosocomiales. En el momento actual se han descrito más de 160 tipos de TEM y 100 tipos de SHV. Estas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación, lo que favoreció su rápida diseminación. (Oliver & Cantón, 2015)

2.2.2 Clasificación de BLEE

En el año 1980 Ambler clasificó a las BLEE según su estructura, considerando la interacción entre enzima-sustrato y sus secuencias de aminoácidos, distinguiendo 4 clases: A, B, C, D. (Rivera Jacinto, Rodríguez Ulloa, Clavo, Flores, & Arce Gil, 2015)

Las de clases A, C y D son serin-enzima, caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo, que media la hidrólisis. Las de clase B poseen uno o dos elementos de zinc asociados al sitio activo, llamadas metalo β -lactamasas. Estas enzimas actúan a través del zinc atacando directamente a los grupos carbonilo y amida de todos los betalactámicos en general. Durante el año 1995 surgió otra clasificación realizada por Bush-Jacoby - Madeiros siendo actualizada en el 2010 por Bush y Jacoby. En esta clasificación se consideraron aspectos como los pesos moleculares, puntos isoeléctricos, perfiles de sustrato y capacidad de ser inhibidas por sustancias como el ácido clavulánico y tazobactam o EDTA. La clasificación de Bush y Jacoby como la de Ambler están correlacionadas. (Rivera Jacinto, Rodríguez Ulloa, Clavo, Flores, & Arce Gil, 2015) (Ver ilustración 1.)

Ilustración 1. Clasificación de β -lactamasas de espectro extendido.

Bush-Jacoby	Ambler	Sustratos	Inhibidos por EDTA	Inhibidos por Ácido Clavulámico o Tazobactam	Tipos de Enzimas Betalactamasa	
1	Clase C	Cefalosporinasas Cefamicinasas	(-)	No	P99 FOX-4	
2	Clase A	Penicilinas	(-)	Si	PC1	
2a				Si	TEM -1, SHV-1	
2b				Si	TEM - 10, SHV-2	
2be				No	TEM - 30	
2br				No	TEM - 50	
2ber				Si	RTG - 4	
2ce				Clase D	Penicilinas	(-)
2d	Cefalosporinas				OXA - 11	
2de	Carbapenémicos				OXA -23	
2df					CepA	
2e		Carbapenémicos		Si	KPC-2	
2f		Carbapenémicos		Variable		
3	Clase B	Carbapenémicos	(+)	No		
3a	B1				NDM-1, IMP-1	VIM-2,
3b	B2				CphA	
3a	B3				L1	

Fuente: Robert A. Bonomo. b-Lactamases: A Focus on Current Challenges. Cold Spring Harb Perspect Med 2017;7:a025239. Basado en datos de Bush y Jacoby (2010).

Fuente: Bush y Jacoby (2010)

La mayor parte de BLEE pertenecen a la clase A, siendo los 3 tipos principales, TEM, SHV y CTX-M, y otros poco frecuentes como PER, GES, VEB, BES, BEL, TLA y SFO. Las BLEE tipo TEM y SHV derivan de sus predecesoras TEM-1, TEM-2 y SHV-1 por mutaciones puntuales que amplían el espectro. Las BLEE CTX-M derivan de enzimas cromosómicas de *Kluyvera spp.*

2.2.3 Métodos de detección y caracterización de las enterobacterias

productoras de BLEE.

La mayoría de los métodos para detectar microorganismos productores de BLEE se fundamentan en la inhibición de estas enzimas por el ácido clavulámico u otros inhibidores de β -lactamasas. Existen también otros métodos basados en bioensayos, en el análisis del perfil de sustrato o en técnicas moleculares, aunque son más propios para su caracterización. Independientemente de ello, la aplicación de estos métodos debe ir precedida de un análisis riguroso del perfil de sensibilidad antimicrobiana, con los criterios habituales de lectura interpretada

de la prueba de sensibilidad antimicrobiana (antibiograma), que permita detectar fenotipos compatibles con su presencia (Oliver & Cantón, 2015).

2.2.3.1. Métodos de detección basados en la utilización de inhibidores de β -lactamasas

Son los métodos más sencillos. El más difundido para el análisis de laboratorio es el de aproximación de discos, denominado también de doble difusión con discos, el cual consiste en la disposición de un disco de amoxicilina/ácido clavulánico en el centro de una placa a una distancia de 20mm de otros con ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam. La ampliación de alguno de los halos de inhibición manifiesta la producción de BLEE. (Oliver & Cantón, 2020) (CLSI, 2020)

2.2.3.2. Bioensayos

Existen dos tipos de bioensayos: la prueba de Masuda y el método tridimensional. Estos métodos sirven para demostrar la presencia de enzimas BLEE en cepas en las que existan dudas acerca de su producción. Ambas pruebas son útiles para cualquier tipo de β -lactamasa, solo depende del sustrato a utilizar. (Oliver & Cantón, 2015).

Prueba de Masuda: consiste en la disposición de un microorganismo indicador sensible, generalmente *E. coli* ATCC 25922, a los sustratos hidrolizados que en esta prueba son cefotaxima, ceftazidima o aztreonam por la β -lactamasa que se pretende detectar (Oliver & Cantón, 2015).

Método tridimensional: este método permite determinar de manera cualitativa el perfil de sustrato de la enzima presente en el microorganismo estudiado ya que utiliza diferentes sustratos. Consiste en la disposición de un microorganismo sensor sensible a los antibióticos β -lactámicos el cual generalmente es *E. coli* ATCC 25922, realizar un surco circular en el que se dispone el extracto sonificado del microorganismo a estudiar y colocar discos con antibióticos a una distancia de unos 3 mm del surco. La distorsión de los halos de inhibición indica el perfil de sustrato de la enzima (Oliver & Cantón, 2015).

2.2.3.3. Métodos bioquímicos

La mayoría de estos métodos son utilizados una vez confirmada la presencia de BLEE en el aislado correspondiente y sirven para caracterizar esta enzima.

Los métodos bioquímicos incluyen: el isoelectroenfoque, el análisis del perfil de sustrato, la cinética enzimática y la determinación de los IC50 para diferentes inhibidores de β -lactamasas (Oliver & Cantón, 2015).

2.2.3.4. Métodos moleculares

Estos métodos son más utilizados en la caracterización específica del tipo de BLEE que son útiles en su detección. Habitualmente se aplican una vez demostrada la presencia de BLEE por los métodos antes descritos. Entre los métodos moleculares destacan las sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y las técnicas de amplificación (Oliver & Cantón, 2015).

Las sondas de ADN permiten realizar cribados en colecciones amplias de aislados, sobre todo si se combina con técnicas de hibridación directa sobre la colonia. (Oliver & Cantón, 2015).

Las técnicas de amplificación son las de mayor éxito, debido a su fácil realización. Permiten la secuenciación posterior del producto de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), siendo muy útiles para la caracterización de la enzima (Oliver & Cantón, 2015).

2.2.4. Implicación en la resistencia

El problema de la resistencia a los antimicrobianos en patógenos bacterianos se ha descrito con justicia como una crisis mundial creciente. Las tasas de resistencia reportada en patógenos comunes están alcanzando niveles en muchos rincones del mundo que impiden el uso empírico de los agentes antimicrobianos más potentes y confiables (García, 2013).

Además de los entornos tradicionales de las unidades hospitalarias de cuidados intensivos y las unidades especializadas, la resistencia se está volviendo cada vez más común en el entorno comunitario, lo que lleva a cambios sustanciales

en las prácticas de prescripción típicas. El uso de antibióticos β -lactámicos para tratar empíricamente infecciones de tejidos blandos en muchas regiones del mundo se ha visto comprometido por el aislamiento generalizado de *S. aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad (CA-MRSA). (Calderón & Aguilar, 2016)

De manera similar, la aparición y propagación de *E. coli* resistente tanto a las fluoroquinolonas como a las cefalosporinas de espectro extendido ha impulsado el mayor uso de carbapenémicos para el tratamiento de ITU. Quizás como consecuencia, se ha identificado la aparición de resistencias a los carbapenémicos en especies previamente susceptibles en todo el mundo (García, 2013).

Durante la mayor parte de la era de los antibióticos (aproximadamente desde mediados de la década de 1940 en adelante), las preocupaciones sobre la resistencia se vieron atenuadas por el conocimiento de que docenas de empresas en el negocio de la fabricación de antibióticos estaban desarrollando agentes más nuevos y potentes (Escalante, Síme, & Díaz, 2016).

El número de grandes corporaciones farmacéuticas que participan activamente en el descubrimiento de antibióticos se ha reducido a un solo dígito, y el número de nuevos agentes antimicrobianos introducidos se ha reducido a un mínimo durante la última década. Se han ofrecido numerosas explicaciones para la retirada del descubrimiento de antimicrobianos (Escalante, Síme, & Díaz, 2016).

La resistencia y susceptibilidad a los antimicrobianos en el entorno clínico adoptan muchas formas que no son predecibles mediante pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Por ejemplo, las bacterias susceptibles en el interior de un absceso pueden no ser accesibles a los antibióticos y, por lo tanto, se comportan como si fueran resistentes (Escalante, Síme, & Díaz, 2016).

Un organismo totalmente susceptible también puede actuar resistente si está presente en una biopelícula adherida a un cuerpo extraño. Por el contrario, las especies que a menudo se consideran resistentes a antibióticos específicos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* y tetraciclina) pueden tratarse con éxito si la

infección ocurre en el tracto urinario inferior, donde el antibiótico puede concentrarse mayormente (Ibarra, 2017).

Por tanto, la conveniencia de utilizar un agente antimicrobiano en una situación particular depende de una consideración cuidadosa de la susceptibilidad *in vitro* de la cepa bacteriana, las concentraciones de fármaco alcanzables en el sitio de la infección y el estado metabólico de las bacterias infectantes. (Calderón & R., 2016)

La resistencia se puede lograr mediante mutación genética o mediante la adquisición de determinantes de resistencia exógenos. Los mecanismos por los que se adquieren los genes de resistencia varían. Los plásmidos transferibles pueden ser muy grandes (> 150 kb) y contener una variedad de genes de resistencia, por lo que pueden formar integrados con transposones que incorporan uno o más genes de resistencia. Algunos plásmidos codifican su propia maquinaria de transferencia, mientras que otros pueden ser movilizados por un plásmido transferible corresidente. (Leguizamón, Samudio, & Aguilar, 2018)

Otro mecanismo de resistencia son los antibióticos β -lactámicos que actúan uniéndose a las enzimas de síntesis de la pared celular conocidas como proteínas de unión a penicilina (PBP), inhibiendo así la síntesis de peptidoglucanos. La inhibición de las PBP debilita la pared celular, lo que da como resultado la inhibición del crecimiento celular y con frecuencia la muerte. (Leguizamón, Samudio, & Aguilar, 2018)

Los tres mecanismos de resistencia a los β -lactámicos son el acceso reducido a las PBP, la reducción de la afinidad de unión de las PBP y la destrucción del antibiótico a través de la expresión de β -lactamasas (enzimas que se unen e hidrolizan los β -lactámicos) (Marrero K. , 2018).

En las bacterias gramnegativas, la membrana externa bacteriana (ausente en las bacterias grampositivas) puede restringir la entrada de β -lactámicos y concentrar las moléculas de β -lactamasa. Si las moléculas de β -lactamasa están suficientemente excluidas de este espacio periplásmico por una entrada reducida o un mayor flujo de salida, y si las moléculas de β -lactamasa están muy

concentradas, incluso una β -lactamasa relativamente débil puede conferir niveles altos de resistencia. (Marrero K. , 2018)

CAPÍTULO 3

3. METODOLOGÍA

3.1. Descripción de la metodología

El presente estudio fue de tipo cuantitativo, descriptivo, longitudinal, observacional, se realizó con datos brindados previa autorización por un Hospital Privado del cantón Cuenca (Anexo 1), la información recopilada fue desde el año 2018 al 2020. En concordancia con los objetivos de este estudio se trabajó con todos los datos proporcionados, la muestra analizada fue igual a la población de estudio.

3.1.1. Proceso de análisis microbiológico del Hospital Privado

Para obtener los resultados del análisis microbiológico, el Hospital Privado de la provincia del Azuay mantiene un protocolo de trabajo, el cual se describe a continuación:

La muestra llega al laboratorio de esta casa de salud ya sea por medio del paciente, en caso de ser consulta externa, o del personal de salud, en caso de ser un paciente hospitalizado; una vez que la muestra es recibida en el laboratorio se procede a asignar un código de identificación (codificación interna computarizada) que permite manejar en orden las muestras y procesarlas de manera sistematizada. Posteriormente se procede a registrar la mencionada muestra de manera manual en el área de microbiología con un nuevo código numérico el cual permite mantener la privacidad de paciente y llevar un orden de las muestras a analizar diariamente.

El personal del laboratorio procede a inocular las diferentes muestras biológicas, basándose en “Manual de microbiología para siembra según el tipo de muestra.” (Ver Anexo 2), documento elaborado de manera interna por el jefe de área; una vez sembradas las muestras, las mismas se proceden a incubar de 35 a 37°C

durante 24 horas, transcurrido este tiempo se realiza la primera revisión de crecimiento bacteriano, esta lectura puede seguir dos procedimientos:

En el primer caso, en ausencia de crecimiento en el medio de cultivo, se procede a incubar por 24 horas más, para posteriormente emitir un resultado negativo a las 48 horas de incubación en la mayoría de las muestras, aunque en ocasiones es posible que se requiera realizar técnicas de aislamiento que tardan hasta cinco días para emitir un resultado negativo como por ejemplo los hemocultivos.

En el segundo caso, si se observa crecimiento en el medio de cultivo, se procede al aislamiento e identificación del microorganismo para posteriormente realizar la prueba de sensibilidad antimicrobiana para determinar resistencia y sensibilidad a los diferentes antibióticos.

3.1.2. Identificación de microorganismos

Para la identificación de microorganismos el área de microbiología, el hospital utilizó durante este período sistemas miniaturizados y RapID One, métodos basados en micro técnicas cuantitativas, las cuales utilizan sustratos cromogénicos y de enzimas para la identificación de diferentes microorganismos, entre las pruebas que se realizan con estos sistemas están la fermentación de carbohidratos, la determinación de la producción de H₂S, la determinación de la hidrólisis de la gelatina, entre otras. (Ver Anexo 3.)

En el mercado existe variedad de pruebas bioquímicas para ser utilizadas en la identificación de diferentes tipos de microorganismos, por ello, aunque todos estos sistemas tienen el mismo fundamento, difieren en el número y tipo de pruebas que permiten realizar, ya que su selección está directamente relacionada con la actividad metabólica del género al que pertenece el microorganismo a identificar.

3.1.3. Prueba de sensibilidad a los antimicrobianos (antibiograma)

Para la realización del antibiograma el hospital se basó en el método de Kirby Bauer o disco difusión, en este método el microorganismo es inoculado en la superficie de un agar Mueller- Hinton, sobre el cual se colocan discos impregnados

con una concentración conocida del antibiótico. Las placas se incuban por 16-18 horas a 35- 37°C. Durante la incubación, el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir al germen en estudio. El diámetro del área de inhibición alrededor del disco puede ser convertido a las categorías de sensible, intermedio o resistente (S, I, o R) resultado que se interpreta de acuerdo a tablas publicadas por los organismos encargados del control de tales métodos; el hospital se basa en Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) vigente en cada año de análisis (2018 – 2020) y en The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para la identificación de los puntos de corte.

3.1.4. Registro de resultados

Este laboratorio es parte de la red nacional de resistencia a los antimicrobianos (READNLAC) que se encuentra bajo la norma ISO 15189, por lo cual el laboratorio es sometido a un control de calidad externo anual (Ver Anexo 4). Esta red es dirigida por el Centro de Referencia de resistencias a los antimicrobianos del Instituto Nacional de Investigación Pública- INSPI.

Una vez finalizado el proceso, cumpliendo con todos los parámetros establecidos de control de calidad y estandarización, el microbiólogo registra el resultado de manera manual, posteriormente los valida en el sistema automatizado del hospital para así tener acceso a los mismos, estos pueden ser impresos o visualizados por los pacientes o por el personal de salud, dependiendo del área que necesite los mismos.

El documento original de registro manual de resultados reposa en las instalaciones de esta casa de salud, para de esta manera, tener accesos a los mismos; con la finalidad de obtener información de los mismos se realizó una solicitud (ver Anexo 1) al Hospital Privado.

3.1.5. Recopilación de datos y elaboración de matriz

Una vez aprobada la solicitud, la información de resultados de cultivos durante el periodo 2018 - 2020 se utilizó para realizar el documento base de este trabajo de investigación, que corresponde a la matriz de recopilación de resultados durante el periodo mencionado, la misma que contiene los siguientes datos: sexo, edad, procedencia de la muestra y tipo de cultivo, microorganismo aislado y sensibilidad antimicrobiana (Ver Anexo 4); no se tuvo acceso a historias clínicas ni a nombre de pacientes con el fin de mantener la privacidad de los mismos.

La matriz se elaboró mediante el programa de Microsoft EXCEL versión 2010, se generaron las tablas necesarias y así cumplir con los objetivos del presente estudio; organizados todos los datos, se procedió a filtrar la información y se fue obteniendo los resultados, los mismos que fueron expresados en porcentajes (%) mediante el uso de tablas y gráficos estadísticos.

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis comparativo en base a referencias bibliográficas de revistas, artículos científicos, entre otros, mediante buscadores tales como Pubmed, google academy, dialnet, se dio lectura, se extrajo la información necesaria y con esta se realizó la comparación de resultado a nivel del país y de Latinoamérica. Para el cálculo del χ^2 de Pearson se utilizó el software estadístico InfoStat versión estudiantil (2021) y pruebas analíticas de Microsoft EXCEL (2010).

3.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron datos de pacientes obtenidos del Hospital Privado de la provincia del Azuay con estudio de cultivos que cumplan con los criterios de calidad establecidos por el laboratorio de microbiología de dicho hospital dentro del periodo 2018 - 2020.

3.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron datos de pacientes que no cumplan con los criterios de calidad establecidos en el laboratorio de microbiología del Hospital Privado de la provincia del Azuay durante el periodo 2018 - 2020.

Datos de pacientes con muestras para cultivos fuera del periodo establecido.

3.4. Hipótesis

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE aumenta durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay.

3.5. Variables

Bacterias productoras de BLEE

Muestra biológica

Sexo

Edad

Zona hospitalaria

Resistencia bacteriana

3.5.1. Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Sexo	Características fenotípicas que determinan las diferencias entre hombre y mujer.	Biológica	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino
Zona Hospitalaria	Origen de la muestra inicial para cultivo.	Geográfica	Código de muestra.	Hospitalización Consulta externa
Tipo de cultivo	Muestra biológica utilizada para el cultivo	Clínica	Código de muestra	Hemocultivo Urocultivo Secreciones Otros

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	Son enzimas de codificación plasmídica que se encuentran principalmente en enterobacterias, y que confieren resistencia clínicamente significativa a las penicilinas y a las cefalosporinas (incluyendo las de tercera y cuarta	Genética	-Alta resistencia de la betalactamasa a los antibióticos -Baja resistencia de la betalactamasa a los antibióticos	Positivo Negativo
	generación)			
Resistencia bacteriana	Aislado bacteriano inhibido por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico.	Microbiológica Farmacológica	Registro del antibiograma	Nominal (registro de sensibilidad/intermedio/resistencia a los antibióticos utilizados en el antibiograma).

Elaborado por: Autoras, 2021

CAPÍTULO 4

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Crecimiento bacteriano en la población de estudio, período 2018 - 2020.

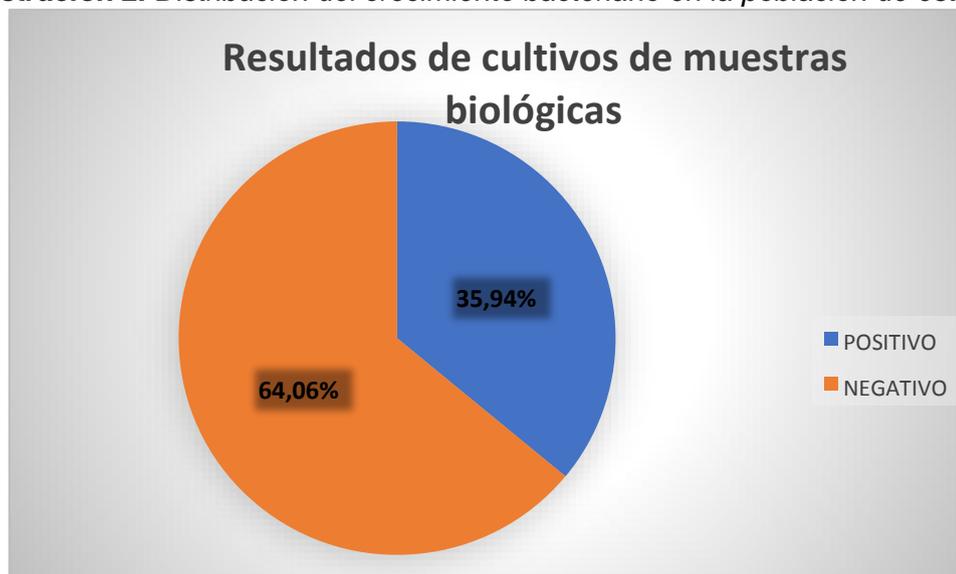
Durante el periodo 2018 - 2020 se analizaron 9109 muestras biológicas en general de un Hospital Privado de la provincia del Azuay. De estas se cultivaron y se obtuvo un total de 3274 cultivos positivos para microorganismos bacterianos, sensibles a al sistema RapID ONE, valor que corresponde al 35,94% de la población estudiada frente a 5835 cultivos que fueron negativos representando el 64,06%. (Ver Tabla 2.)

Tabla 2. Respuesta de crecimiento bacteriano en la población de estudio, período 2018 - 2020.

RESULTADO DE CULTIVO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS	CULTIVOS	PORCENTAJE
POSITIVO	3274	35,94%
NEGATIVO	5835	64,06%
TOTAL	9109	100%

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 2. Distribución del crecimiento bacteriano en la población de estudio.



4.2. Prevalencia de enterobacterias en la población de estudio, período 2018 - 2020.

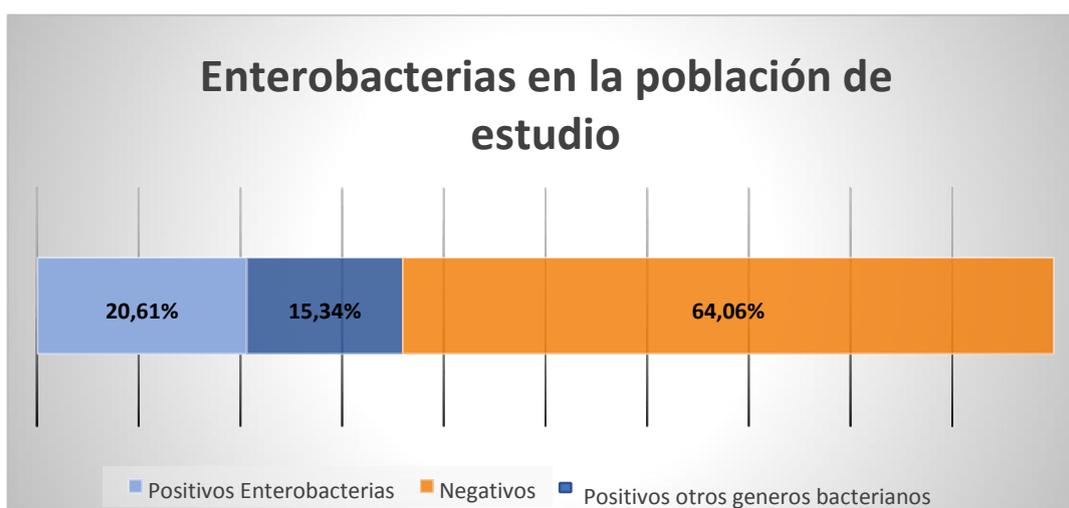
De los 3274 cultivos positivos se seleccionó el grupo de enterobacterias, por ser la población de estudio, como resultado se determinó que 1877 (57%) corresponden a enterobacterias y 1397 (43%) cultivos corresponden a otros microorganismos como *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Shigella ssp.*, *Staphylococcus aureus*, entre otros. (Ver tabla 3). Se pudo también determinar la prevalencia de enterobacterias (20,61%) en la muestra, de acuerdo al total de muestras biológicas procesadas en el estudio y correspondientes al periodo 2018 - 2020 (Ver Ilustración 3).

Tabla 3. Identificación de enterobacterias en la población positiva de estudio (2018 – 2020).

CULTIVOS POSITIVOS	CASOS	%
ENTEROBACTERIAS	1877	57%
OTROS MICROORGANISMOS	1397	43%
TOTAL	3274	100%

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 3. Prevalencia de enterobacterias en la población total de estudio (2018 – 2020).



4.3. Prevalencia de casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020.

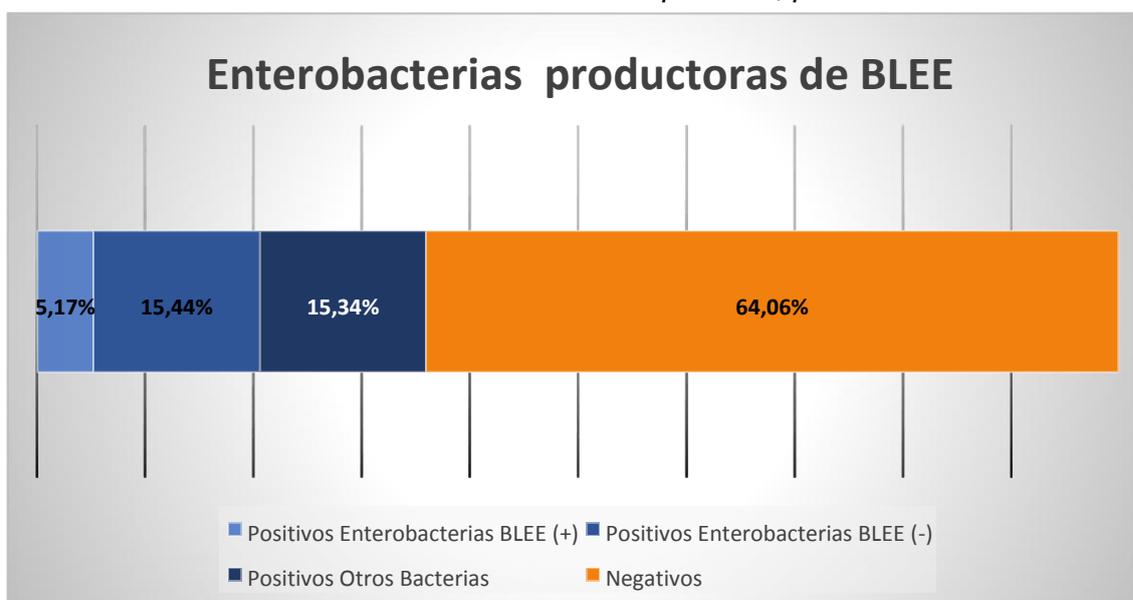
En el presente estudio se observó que de las 1877 muestras que representan las enterobacterias; 471 son cultivos positivos para enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) correspondiente al 25,09%; el otro 74,91% equivalentes a 1406 cultivos positivos, corresponden a enterobacterias BLEE negativo (Ver Tabla 4). De igual manera se determinó la prevalencia de enterobacterias BLEE positivas (5,17%) en la muestra, de acuerdo al total de muestras biológicas procesadas en el estudio y correspondientes al periodo 2018 - 2020 (Ver Ilustración 4).

Tabla 4. Prevalencia de casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020.

ENTEROBACTERIAS	CASOS	%
BLEE POSITIVO	471	25,09%
BLEE NEGATIVO	1406	74,91%
TOTAL	1877	100%

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 4. Prevalencia de casos BLEE positivos, periodo 2018 - 2020.



El porcentaje de enterobacterias BLEE positivo dentro del total de enterobacterias en esta investigación fue del 25,09 %, en comparación con Jorge Pachay Solórzano, realizó un estudio en el año 2015 en un Hospital Oncológico de Portoviejo en el cual reportó 44,79% de enterobacterias BLEE positivas en una población de 326 muestras biológicas positivas para enterobacterias; población de estudio que difiere considerablemente frente a las de este estudio 1877 muestras positivas para enterobacterias. La diferencia

en el ratio puede deberse a que en el actual estudio existió mayor cantidad de muestras, por lo que puede existir una variación en los resultados, considerando que se analizaron muestras de pacientes pertenecientes a diferentes áreas del hospital como fueron: consulta externa y hospitalización, en contraste con el estudio realizado por Pachay Solórzano (2015) donde se consideró exclusivamente a pacientes oncológicos, quienes por su condición clínica, sistema inmunológico deprimido; pueden ser más propensos a contraer infecciones y tratamientos reiterados frente a los mismos, y por tal podrían presentar un incremento en la resistencia microbiana; como resultado un porcentaje mayor de enterobacterias productoras de BLEE.

4.4. Enterobacterias BLEE positivas con mayor prevalencia durante el periodo 2018 - 2020.

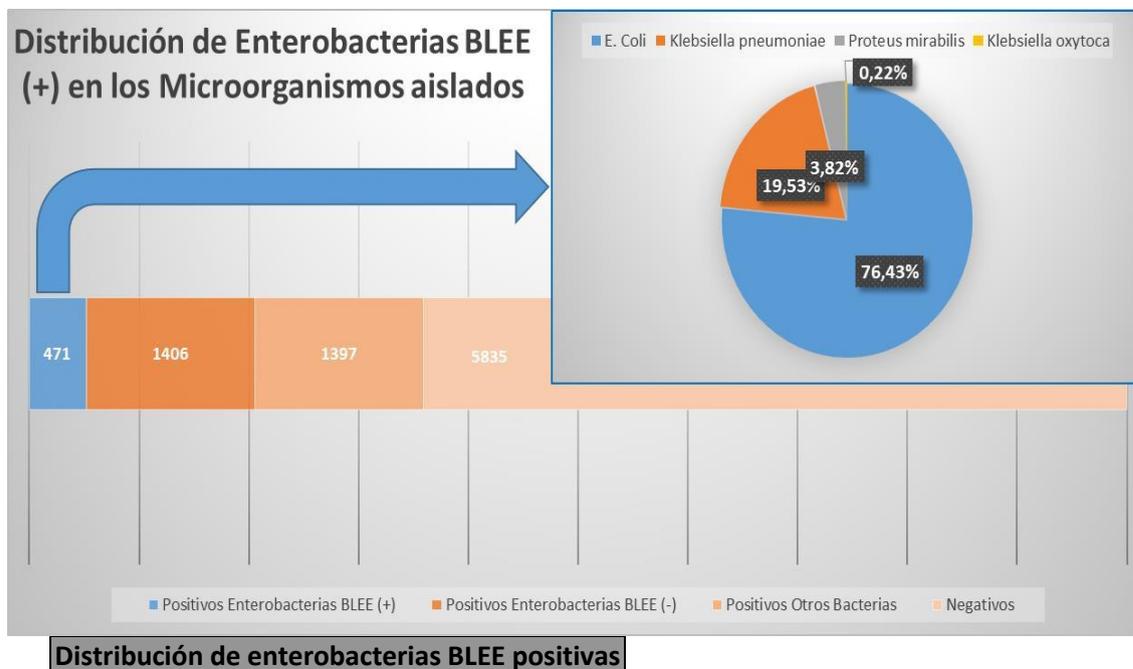
Del 100% de una población de equivalentes a 471 enterobacterias BLEE positivo, la bacteria con mayor prevalencia durante el periodo de estudio fue, *E. coli*, con un total de 360 muestras aisladas positivas para BLEE, representando el 76,43%, seguido de *K. pneumoniae* con 92 muestras positivas correspondiente al 19,53%. En los cultivos BLEE positivos también se observó la presencia de *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) con 18 aislamientos que corresponde a un resultado de 3.82%. La bacteria con menor prevalencia fue *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), de la cual solo se obtuvo un cultivo, que corresponde al 0.22% del total de la población BLEE positiva (Tabla 5 e Ilustración 5).

Tabla 5. Enterobacterias BLEE positivo con mayor incidencia durante el periodo 2018 – 2020.

MICROORGANISMOS AISLADOS	BLEE POSITIVO	%
<i>Escherichia coli</i>	360	76,43%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92	19,53%
<i>Proteus mirabilis</i>	18	3,82%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,22%
TOTAL	471	100%

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 5. Distribución de enterobacterias BLEE positivo con mayor prevalencia (2018 – 2020).



Según el estudio epidemiológico de Pachay Solórzano la prevalencia de enterobacterias BLEE positiva en el año 2015 en una ciudad ecuatoriana en cuya población BLEE positiva fue de 49,44%, siendo el microorganismo predominante *E. coli* con un porcentaje de 79,45%, seguido de *K. pneumoniae* con 14,38%, *P. mirabilis* con 4,11% y *K. oxytoca* con 2,05%. Los resultados de este estudio son bastante similares a los

obtenidos por Pachay, ya que, en el presente estudio, *E. coli* es de 76,4%, seguido de *K. pneumoniae* 19,5% y *P. mirabilis* 3,8%, con la particularidad de que hubo un caso positivo para *K. oxytoca*.

Los resultados de la presente investigación concuerdan con respecto al resultado de *K. oxytoca* de Guamán, J. (2013) donde la prevalencia encontrada fue de 0,2% y donde también *E. coli* fue el microorganismo de mayor prevalencia con 53,2%. La diferencia de resultados con este autor en relación a los del presente estudio pudo deberse a que la población estudiada por el mismo fue mayor y en sus registros se encuentran mayor aislamiento de microorganismos.

4.5. Distribución de enterobacterias BLEE positivas por área hospitalaria durante el periodo 2018 - 2020

De los 1877 aislamientos positivos para enterobacterias; en el área de consulta externa se encontraron 1411 aislamientos (75,17%) y 466 aislamientos en hospitalización (24,83%); el total de casos de BLEE positivo fue de 471, de los cuales 343 (72,82%) casos se dieron en Consulta Externa y 128 (27,18%) en Hospitalización (Ver Tabla 6). Los resultados positivos frente a no positivos fueron evaluados con una prueba de Chi² que guarda asociatividad ($p=0,172$), en la distribución de las proporciones, por lo que no existe una diferencia en la relación de BLEE positivos y no positivos, frente al área del hospital donde las muestras fueron tomadas (Ver Ilustración 6), por lo tanto, el área del hospital no es un factor que incrementa la prevalencia de BLEE positivos, donde la prevalencia general es de 25,09%, indistintamente del lugar de procedencia de la muestra.

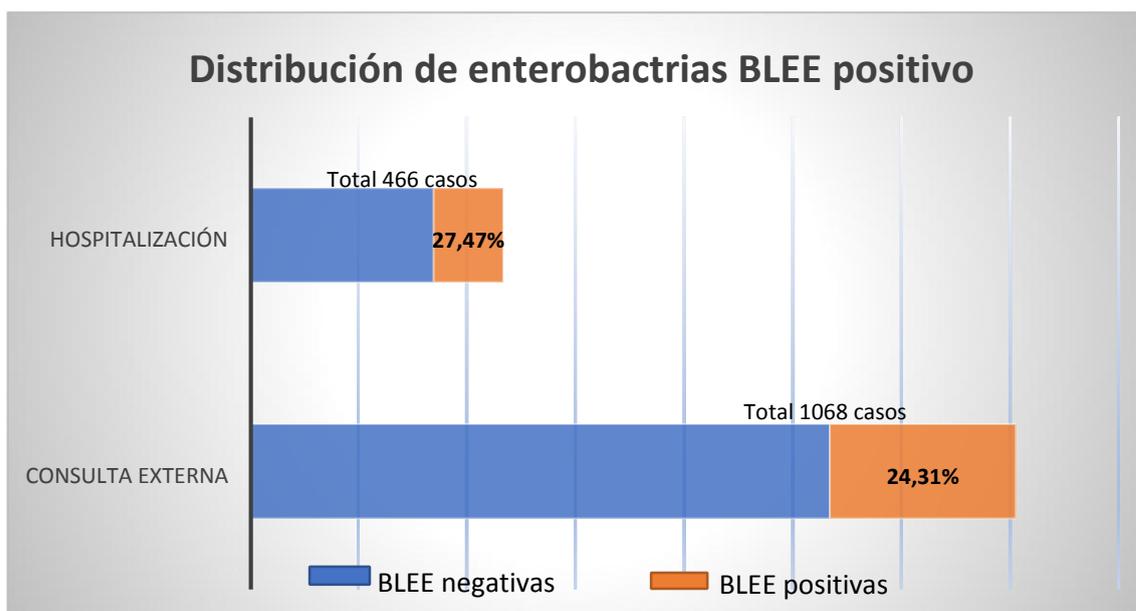
Tabla 6. Reporte de enterobacterias y enterobacterias BLEE positivas por área de hospital durante el periodo 2018 – 2020.

	ENTEROBACTERIAS	%	BLEE POSITIVO	%
Cultivos positivos clasificados por área hospitalaria				

CONSULTA EXTERNA	1411	75,17%	343	72,82%
HOSPITALIZACIÓN	466	24,83%	128	27,18%
TOTAL	1877	100%	471	100%
*Prueba Chi² =1,859				Valor p=0,172

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 6. Distribución de enterobacterias BLEE positivas por área de hospital durante el periodo 2018 – 2020.



Paredes, R (2012) en su investigación obtuvo los siguientes resultados en áreas similares: 10.99% de enterobacterias BLEE positivas en el área de hospitalización y 85% en pacientes de consulta externa, difiriendo significativamente ($p < 0,001$) con los datos obtenidos en este estudio donde se hallaron 27.47% de enterobacterias BLEE positivas en el área de hospitalización y 24,31% en pacientes de consulta externa.

En este caso; no se puede concluir que existe mayor prevalencia en aquellos pacientes que acuden a una consulta externa que en aquellos que se encuentran internados en las instalaciones hospitalarias como lo indica Paredes (2012), aunque si es posible que los pacientes que se encuentran hospitalizados estén sometidos a una constante administración de medicamentos, incluidos entre ellos antibióticos, algunas veces para tratar diferentes infecciones y otras como método de profilaxis.

Los datos también difieren con Pacheco quien durante el periodo 2005- 2009 obtuvo los siguientes resultados: en el servicio de hospitalización 11,5% de BLEE positivos y para servicio ambulatorio 1,7% en bacterias BLEE positivo; esto difiere con los resultados del presente estudio ya que Pacheco obtuvo menores prevalencias, esto puede deberse a que la población de estudio es mayor en el presente trabajo, los resultados pueden ser más precisos, además el tiempo evaluado es diferente, que el estudio de Pacheco que los realizó en años anteriores, por lo que, con el paso del tiempo los resultados se pueden modificar. Esta diferencia e incremento de la incidencia de bacterias BLEE

positivas, indica un cambio alarmante en las características de la población de los microorganismos. Cabe recalcar que con el paso de los años se hace más común que los pacientes utilicen de manera indiscriminada los antibióticos, o no cumplan con el tratamiento de manera adecuada, lo que permite un aumento de la resistencia, no solo en pacientes hospitalizados sino en la población general.

4.6. Distribución de enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.

Según los grupos etarios clasificados a continuación se obtuvo los siguientes resultados de cultivos positivos. En la población de 0 a 15 años con 405 muestras positivas para enterobacterias (22%), de las cuales 65 fueron BLEE positivo que conforman el 14% de la población total de BLEE positivos; de la población de 16 a 29 años, 201 cultivos de corresponden a enterobacterias (11%) siendo 45 de estas BLEE positivas, equivalentes al 10% de la población total de BLEE positivos; de la población de 30 a 45 años se aislaron 368 cultivos de enterobacterias (20%) y de ellas 107 bacterias fueron BLEE positivo, equivalentes al 23% de la población total de BLEE positivos; de la población de 46 a 64 años fueron aisladas 389 muestras positivas para enterobacterias (21%), de las cuales 95 casos fueron BLEE positivo, equivalentes al 20% de la población total de BLEE positivos; y la población de más de 65 años se hallaron 514 positivos para enterobacterias (27%), de los que 159 de estos pacientes fueron BLEE positivos equivalentes al 34% de la población total de BLEE positivos (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de la población de Enterobacterias y Enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.

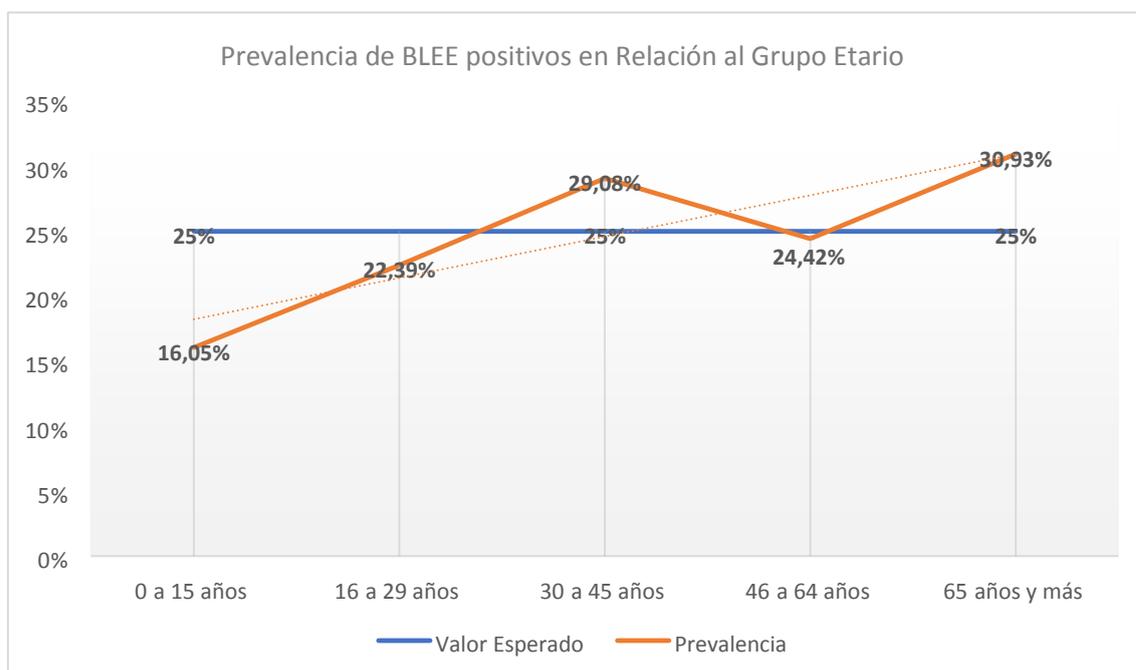
GRUPOS ETARIOS	ENTEROBACTERIAS	%	BLEE POSITIVO	%
----------------	-----------------	---	---------------	---

0 a 15 años	405	22%	65	14%
16 a 29 años	201	11%	45	10%
30 a 45 años	368	20%	107	23%
46 a 64 años	389	21%	95	20%
65 años y más	514	27%	159	34%
TOTAL	1877	100%	471	100%
*Prueba Chi² =30,934		Valor p < 0,0001		

Elaborado por: Autoras, 2022

La prevalencia de la población total de BLEE positivos con respecto al grupo etario (Ver Ilustración 7) indica que existen diferencias entre los grupos etarios ($p < 0,001$) donde se observa el incremento significativo de BLEE positivos con respecto al Valor Esperado (25%) si la distribución fuese homogénea y que es el valor de prevalencia general de la enfermedad, por lo que se puede establecer que a partir del grupo etario de 30-45 años los casos BLEE positivos son mayores, que en los primeros años. También se establece en la línea entrecortada una tendencia de casos BLEE positivos conforme los pacientes son mayores.

Ilustración 7. Características demográficas de enterobacterias BLEE positivas con respecto al grupo etario durante el periodo 2018 - 2020.



Al agrupar las muestras por edad, se encontraron resultados similares al estudio realizado por Pachay (2015), en donde la mayor prevalencia se presenta en personas mayores de 65 años. Estos resultados son respaldados por estudios realizados por Tejada en el año 2015, en el cual se visualizó que el 26.6% de los pacientes que presentaban cultivos con bacterias BLEE positivas correspondía a pacientes de 65 años o mayores. Estos resultados se relacionan con el hecho de que pacientes pertenecientes a este grupo etario son más propensos a presentar infecciones por la presencia de bacterias, debido a que en el proceso de envejecimiento existen cambios de algunos procesos como son por ejemplo la disminución de un recambio celular a nivel del sistema respiratorio, entre otros. (Astoccondor, 2018)

4.7. Características demográficas de enterobacterias BLEE positivas con respecto al sexo durante el periodo 2018 - 2020.

Durante el periodo de estudio se obtuvo los siguientes datos en relación al sexo para cultivos positivos: del sexo femenino 1378 (73%), muestras con resultado positivo para enterobacterias, de las cuales, 294 son enterobacterias BLEE positivo equivalentes al 62% del total de muestras BLEE positivas; y del sexo masculino 499 (27%) cultivos positivos para enterobacterias, de estas 177 muestras fueron BLEE positivo equivalentes al 38% del total de muestras BLEE positivas (Ver Tabla 8). En lo que

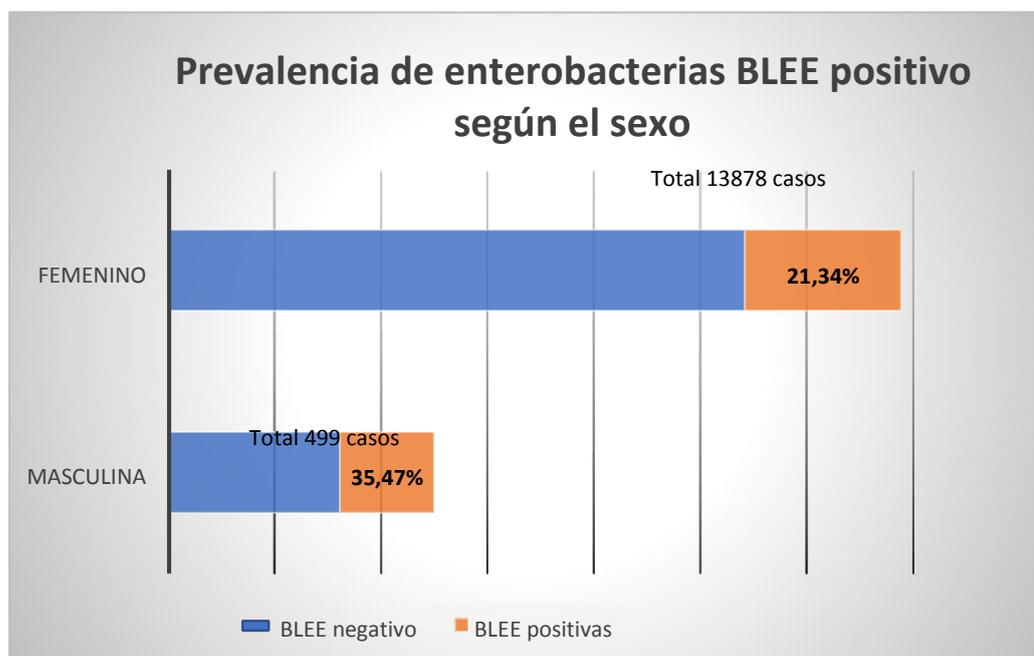
respecta a la prevalencia según el sexo, los pacientes masculinos tienen una prevalencia 35,47%; frente a la población femenina que tiene una prevalencia de 21,34%; siendo esta diferencia altamente significativa ($p < 0,001$) a favor de los pacientes masculinos (Ver Ilustración 8).

Tabla 8. Reporte de enterobacterias y enterobacterias BLEE positivas en relación al sexo de los pacientes, durante el periodo 2018 – 2020.

SEXO	ENTEROBACTERIAS	%	BLEE POSITIVO	%
MASCULINO	499	27%	177	38%
FEMENINO	1378	73%	294	62%
TOTAL	1877	100%	471	100%
*Prueba $\chi^2 = 35,147$		Valor $p = 0,00001$		

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 8. Prevalencia de enterobacterias BLEE positivas según sexo del paciente durante el periodo 2018 – 2020.



Los resultados son comparables a otros estudios realizados a nivel nacional en donde el grupo demográfico con mayor número de casos recae en el sexo femenino. Tejada, y Guamán realizaron estudios en los años 2015 y 2013 respectivamente; y estos autores indican que el porcentaje correspondiente de enterobacterias BLEE positivo en el sexo femenino son de 71.1% y 52.4% respectivamente; valores muy superiores a los obtenidos en este estudio. Los altos porcentajes que se han evidenciado en el número de muestras se debe a que las ITU son más frecuentes en el sexo femenino debido a la anatomía del aparato reproductor, y debido aquello es más probable encontrar *E. coli* en este tipo de infecciones, lo que se ve reflejado en un mayor número de pacientes femeninos.

El estudio realizado y plasmado en este documento ha permitido evidenciar la prevalencia de la afección de los pacientes por bacterias productoras de BLEE en un Hospital Privado de la Provincia del Azuay. Al igual que otros estudios dentro de los cuales se podría mencionar a Pachay, que en el año 2018 la prevalencia de bacterias productoras BLEE en la ciudad de Portoviejo, tuvo resultados muy similares, de igual manera se puede recalcar los estudios realizados en la ciudad de Cuenca en el año 2013 por Guamán, Guamán. y Lima. Todos los estudios analizados han evidenciado que la enterobacteria que mayor prevalencia presenta es *E. coli*, y la bacteria con menor prevalencia de acuerdo a los datos recolectados de distintos trabajos de titulación

corresponde a *K. oxytoca*, al igual que el grupo demográfico con mayores resultados positivos en los cultivos de bacterias productoras BLEE son del sexo femenino, debido a que son la mayor población analizada más no así su prevalencia, que es mayor en los pacientes masculinos.

4.8. Resistencia a antibióticos presentada por enterobacterias BLEE positivas durante el periodo 2018 - 2020.

Para realizar esta tabla de resultados se tomó en cuenta los tres años de estudio por separado, debido a que los porcentajes varían en cada año, por lo que se obtuvo los siguientes resultados de resistencia a antimicrobianos para enterobacterias BLEE positivas:

De los microorganismos positivos para BLEE, durante el año 2018 se obtuvo que 46 microorganismos presentaron resistencia al ciprofloxacino representando el 35% del total del año; 22 enterobacterias fueron resistentes a la fosfomicina, esto representa el 17% del total del año; 20 bacterias BLEE positivo resistentes a gentamicina con un 15% del total del año; y para el trimetoprim/ sulfametoxazol 31 microorganismos fueron resistentes, esto representó el 23% del total del año.

De los microorganismos positivos para BLEE, para el año 2019 se obtuvieron los siguientes resultados: resistencia al ciprofloxacino para 56 microorganismos con un porcentaje del 35% del total del año; 31 enterobacterias BLEE positivo resistentes a la fosfomicina representado el 20% del total del año; para la gentamicina se obtuvo que 48 microorganismos fueron resistentes a este antibiótico, esto representado el 30% del total del año; 75 bacterias BLEE positivo presentaron resistencia al trimetoprim/ sulfametoxazol dándonos un porcentaje del 48% del total del año.

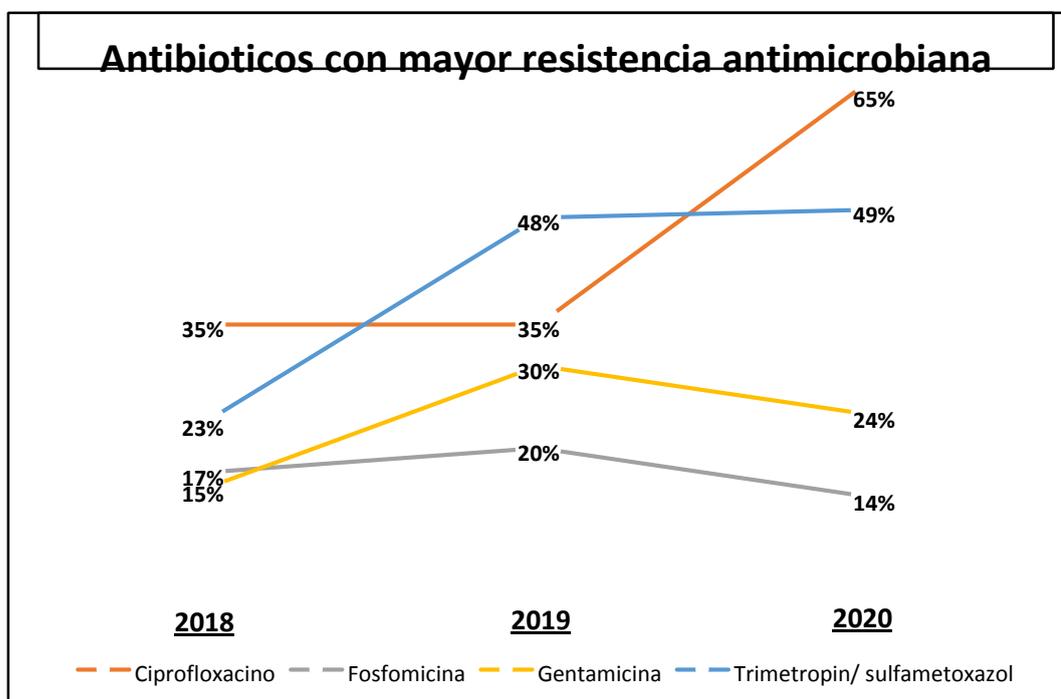
En el año 2020 de los microorganismos positivos para BLEE se obtuvieron los siguientes resultados: 119 microorganismos presentaron resistencia al ciprofloxacino representando el 65% del total del año; 26 enterobacterias fueron resistentes a la fosfomicina, esto representó el 14% del total del año; 44 bacterias BLEE positivo resistentes a gentamicina con un 24% del total del año; y para el trimetoprim/ sulfametoxazol 80 microorganismos fueron resistentes, esto representó el 49% del total del año (Ver Tabla 9).

Tabla 9. Variación de la resistencia a antibióticos presentada por enterobacterias BLEE positivo durante el periodo 2018 - 2020.

Medicamentos que representan mayor resistencia	Años/ Periodo de estudio					
	2018		2019		2020	
Ciprofloxacino	46	35%	56	35%	119	65%
Fosfomicina	22	17%	31	20%	26	14%
Gentamicina	20	15%	48	30%	44	24%
Trimetoprim/ sulfametoxazol	31	23%	75	48%	80	49%
*Prueba Chi ² =13,636			Valor p =0,034			

Elaborado por: Autoras, 2022

Ilustración 9. Resistencia a antibióticos presentada por enterobacterias BLEE positivo durante el periodo 2018 - 2020.



La variación de los casos de resistencia fue analizada por un ADEVA y durante los años fue incrementando sin que su varianza llegue a ser altamente significativa ($p=0,183$), mientras la resistencia con respecto a los cuatro antibióticos analizados fue significativa ($p=0,047$). El ciprofloxacino y el trimetoprim/sulfametoxazol fueron los antibióticos con mayores casos de resistencia en comparación con la fosfomicina y la gentamicina. En el caso de el ciprofloxacino la incidencia en el 2020 sufrió un incremento del 30% con respecto a los dos últimos años; por su parte la incidencia del 2020 del trimetoprim/sulfametoxazol aumentó en un 26% con respecto al 2018 y un 1% con respecto al 2019. En el caso de la gentamicina, la incidencia aumenta 15% en el año 2019 pero luego decrece -6% en el 2020; y en el caso de la fosfomicina aumenta 3% en el 2019 y luego decrece -6% en el 2020 (Ver Ilustración 9).

Como se explica en la teoría las bacterias productoras de BLEE presentan resistencia a penicilinas y cefalosporinas incluidas las de tercera y cuarta generación, es por esto que penicilinas y cefalosporinas no están incluidas en este apartado del trabajo; como se puede observar en la tabla los medicamentos que presentan mayor resistencia son ciprofloxacino (fluoroquinolona), gentamicina (aminoglucosido); esto se debe a que los plásmidos que codifican las BLEE portan genes de resistencia (transposones) a los antibióticos antes mencionados. El aumento de la resistencia a las quinolonas por parte de las enterobacterias BLEE positivas puede ser una resistencia de tipo cromosomal, sumado a una alteración en porinas. Los aminoglucósidos pueden relacionarse de manera similar que las quinolonas, cabe recalcar que, las BLEE no tiene un efecto intrínseco en su actividad, pero su resistencia puede deberse a la cotransferencia a través de plásmidos. Los aminoglucósidos y las quinolonas no son una correcta alternativa terapéutica si se las utiliza como monoterapia.

Según la información encontrada en el CLSI, la fosfomicina es un antibiótico utilizado para tratamiento de infecciones producidas por *E. coli* exclusivamente, por lo que, al existir en este trabajo un porcentaje alto de *E. coli* BLEE positiva puede aumentar la resistencia a este antimicrobiano, esto puede deberse a que la generación de la resistencia es un proceso evolutivo que generalmente se da con el uso inadecuado del mismo, así como la aplicación en dosis no óptimas y la irregularidad en la toma de los medicamentos.

En el presente estudio se puede observar una resistencia promedio del 45% al ciprofloxacino, similar a lo encontrado en un estudio realizado por León C. y Pacheco M. (2005 – 2009), en el cual obtuvieron un 44% de resistencia a quinolonas; aunque como se observó existe un incremento en la incidencia en el 2020 con respecto al 2018. Se observa también que el trimetropin/sulfametoxazol presenta una resistencia promedio del 40%, este valor difiere al encontrado en el estudio antes mencionado que es del 75%; pero también su incidencia se vio incrementada. Estos medicamentos se podían considerar anteriormente como las opciones de primera línea para infecciones leves producidas por bacterias BLEE positivo, y en la actualidad se puede considerar esta relación de uso con el aumento de la resistencia a los mismos.

En este estudio se encuentra una resistencia promedio del 17% a la fosfomicina, resultado similar al encontrado en un estudio realizado por Rodríguez C. (2015) y otros, en donde el resultado fue del 14,4%, este porcentaje se relaciona con el aumento del uso indiscriminado de este antibiótico para tratar infecciones producidas por *E. coli* BLEE positivo.

Como datos más relevantes encontramos que de las 9109 muestras analizadas, 1877 fueron positivas para enterobacterias equivalentes a 21,70%. De las 1877 positivas para enterobacterias, 471 fueron BLEE positivas equivalentes a 25,09%. Frente a esta población se pudo observar que no existe una asociación entre el área del hospital y los casos positivos ($p=172$); mientras el sexo masculino tiene mayor prevalencia que el femenino ($p<0,0001$) y la edad también incrementa la prevalencia de casos a partir del rango de 30 a 45 años ($p<0,0001$). Dentro de los antibióticos con mayor resistencia está el ciprofloxacino y el trimetoprim/sulfametoxazol frente a gentamicina y la fosfomicina ($p=0,034$).

CONCLUSIONES

Durante el periodo 2018 - 2020 en un Hospital Privado de la provincia del Azuay se analizaron 9109 muestras de cultivos en general, de los cuales 3274 fueron positivos representando el 36% de la población a estudiar.

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE durante este periodo fue de 471 (25,09%) microorganismos aislados de un total de 1877 enterobacterias, siendo de estos microorganismos, *E. coli* la más prevalente ya que obtuvo un porcentaje de 76.4% del total de enterobacterias BLEE positivo aisladas.

El servicio hospitalario con mayor prevalencia de bacterias BLEE positivas, fue el servicio de consulta externa con 343 muestras positivas, que corresponde al 73%, lo que podría deberse a una automedicación por parte de los pacientes o al incumplimiento de sus tratamientos.

En cuanto al grupo etario que presenta mayor número de enterobacterias BLEE positivo se encuentran aquellas personas mayores a 65 años edad, relacionadas con el sexo femenino que representa el 64% enterobacterias BLEE positivas.

La resistencia a antimicrobianos para enterobacterias BLEE positivas varió según los años, obteniendo así un incremento según el pasar de los años, en el año 2018, el ciprofloxacino con 35%, 2019 con 35% y finalmente en el 2020 con un incremento del 65%.

Este estudio es de suma importancia puesto que permite visualizar la prevalencia de enterobacterias productoras BLEE conforme pasan los años, este tipo de microorganismos son considerados como multirresistentes, siendo que las afecciones que presentan son de mayor complejidad en cuanto al tratamiento farmacológico.

RECOMENDACIONES

La identificación de BLEE debería implementarse en los laboratorios como prueba de rutina ya que, mediante el presente estudio, otros en el país y en todo el mundo se observa la presencia de cepas BLEE positivas, considerando que la identificación resulta sencilla, de bajo costo y facilitaría en gran medida el tratamiento.

Es necesario que el personal de salud oriente a los pacientes para que pueda culminar su tratamiento de manera eficaz ya que una de las principales causas para que se dé la producción de BLEE es la automedicación y la falta de cumplimiento en el tratamiento por parte de los pacientes. Se debe recomendar además la realización de cultivos una vez culminado el tratamiento, así se puede evaluar la eficiencia del mismo.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

Astocondor, M. (2018). Betalactamasas: La evolución del problema. *Rev. Peru Investing Salud*.

Calderón, M., & Aguilar, R. (2016). Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menos actividad. . *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*.

Calderón, R., & R., A. (2016). Resistencia Antimicrobiana: Microorganismo mas resistentes y antibióticos con menos actividad. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, 757-763.

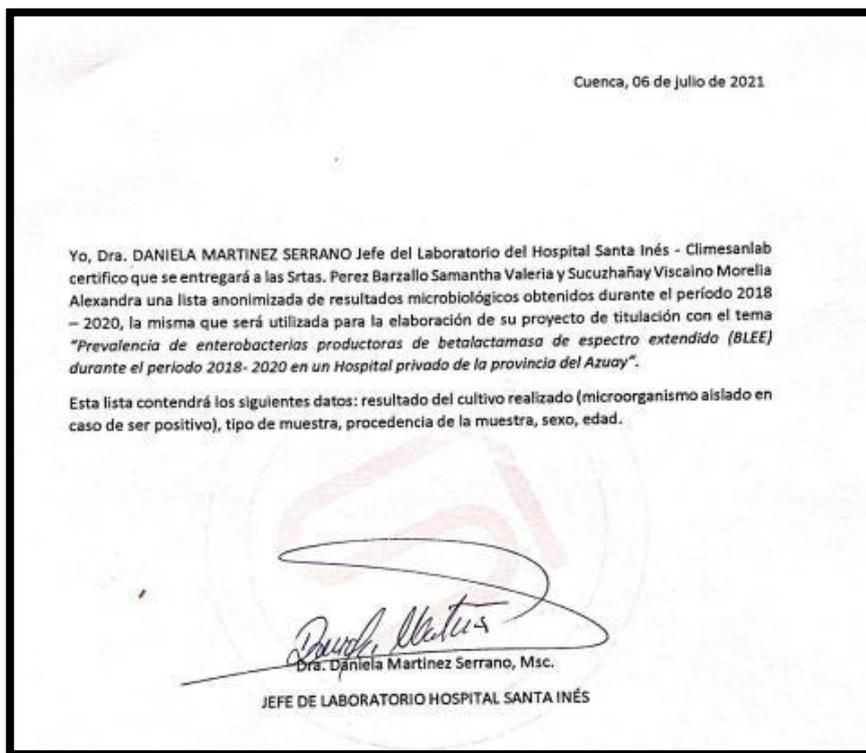
- Canton, R., & Oliver, A. (2015). *ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β LACTAMASAS PLASMÍDICAS DE ESPECTRO EXTENDIDO*. Obtenido de <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf>
- Colcha Tapia, J. M. (2015). "Incidencia de cepas productoras BLEE y su resistencia bacteriana en pacientes de Nefrología, Transplante Renal y Urología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo Julio 2015 – Diciembre 2015". Obtenido de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9286/1/T-UC0006-072.pdf>
- Escalante, J., Síme, A., & Díaz, C. (2016). Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. . *Revista Peruana de Epidemiología*, 17.
- Falconí Sarmiento, A., Nolasco Mejía, M., Bedoya Rozas, A., Amaro Giraldo, C., & Málaga, G. .. (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. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 62-67.
- García, M. (2013). Extended spectrum beta-lactamase - positive Escherichia coli. Resistance. *Scielo*, 244-248.
- Guaman, J., Guaman, M., & Lima, R. (2015). *RESISTENCIA BACTERIANA POR PRODUCCIÓN DE B LACTAMASAS*.
- Ibarra, M. (2017). *Prevalencia de Echerichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido(BLEE) en urocultivos en pacientes de consulta externa en el Hospital San Francisco de Quito en el período de octubre 2016 - abril 2017*. Obtenido de Universidad central del Ecuador.
- Leguizamón, M., Samudio, M., & Aguilar, G. (2018). Sensibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Central del IPS. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencia*.
- Marrero, K. (2018). *Dialnet*. Obtenido de Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en instalaciones porcinas. .
- Marrero, K. (2018). *Identificación de Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido(BLEEs)*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2017000300006#:~:text=La%20identificaci%C3%B3n%20de%20aislados%20productores,bombas%20de%20eflujo%2C%20que%20tambi%C3%A9n
- Medina, A. (2010). Efecto de las enterobacterias en pacientes con periodontitis crónica. *Scielo*.

- Mora, L. (2019). Infecciones asociadas a enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48 en pacientes quirúrgicos: consumo de antibióticos y evolución de sensibilidades. . *Revista Española*.
- Morejón, M. (2016). Betalactamas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*.
- Nocua, M. (2018). Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia. *Revista perteneciente a la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología*.
- Oliver, A., & Cantón, R. (2015). ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β LACTAMASAS. *Control Calidad SEIMC*. Obtenido de <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (21 de Noviembre de 2021). OPS. Obtenido de <https://www.paho.org/es/historias/amenaza-bacterias-resistentes-hospitalesacciones-para-evitar-su-propagacion-salvar-vidas>
- Ovalle, M. (218). Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobina de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas. *BIOMEDICA Revista del Instituto Nacional de Salud*.
- Pachay Solórzano, J. (2015). *Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) aisladas en el Hospital Dr. Julio Villacreses Colmont SOLCA Portoviejo*.
- Pacheco, M., & León, C. (2005 - 2009). *Epidemiología de las infecciones por microorganismos productores de BLEE en el Hospital Vozandes Quito entre los años 2005 - 2009*. Obtenido de <https://revistamedicavozandes.com/media/2011/RMV2011v22n1-RI-02.pdf>
- Pacherres, L., Aguila, F., & Silvia, H. (2018). Frecuencia y características epidemiológicas de las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la unidad de cuidados intensivos de un hospital del norte del Perú. . *Revista Experiencia*.
- Paredes, R. (2012). Prevalencia de enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extebdo (Blee) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo - agosto del 2012. *UNMSM*.
- Predari, S., & Vay, C. (2016). *MANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN DE ARGENTINA DE MICROBIOLOGIA CLINICA*. Obtenido de BACTERIAS DE IMPORTANCIA CLINICA: <https://www.aam.org.ar/descargaarchivos/Parte21Enterobacterias.pdf>
- Rivera Jacinto, M., Rodríguez Ulloa, C., Clavo, R., Flores, L., & Arce Gil, Z. .. (2015). TEM and CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in Klebsiella spp and Escherichia coli isolates from inanimate surfaces of hospital environments. *Rev. Peruana Salud Pública*.

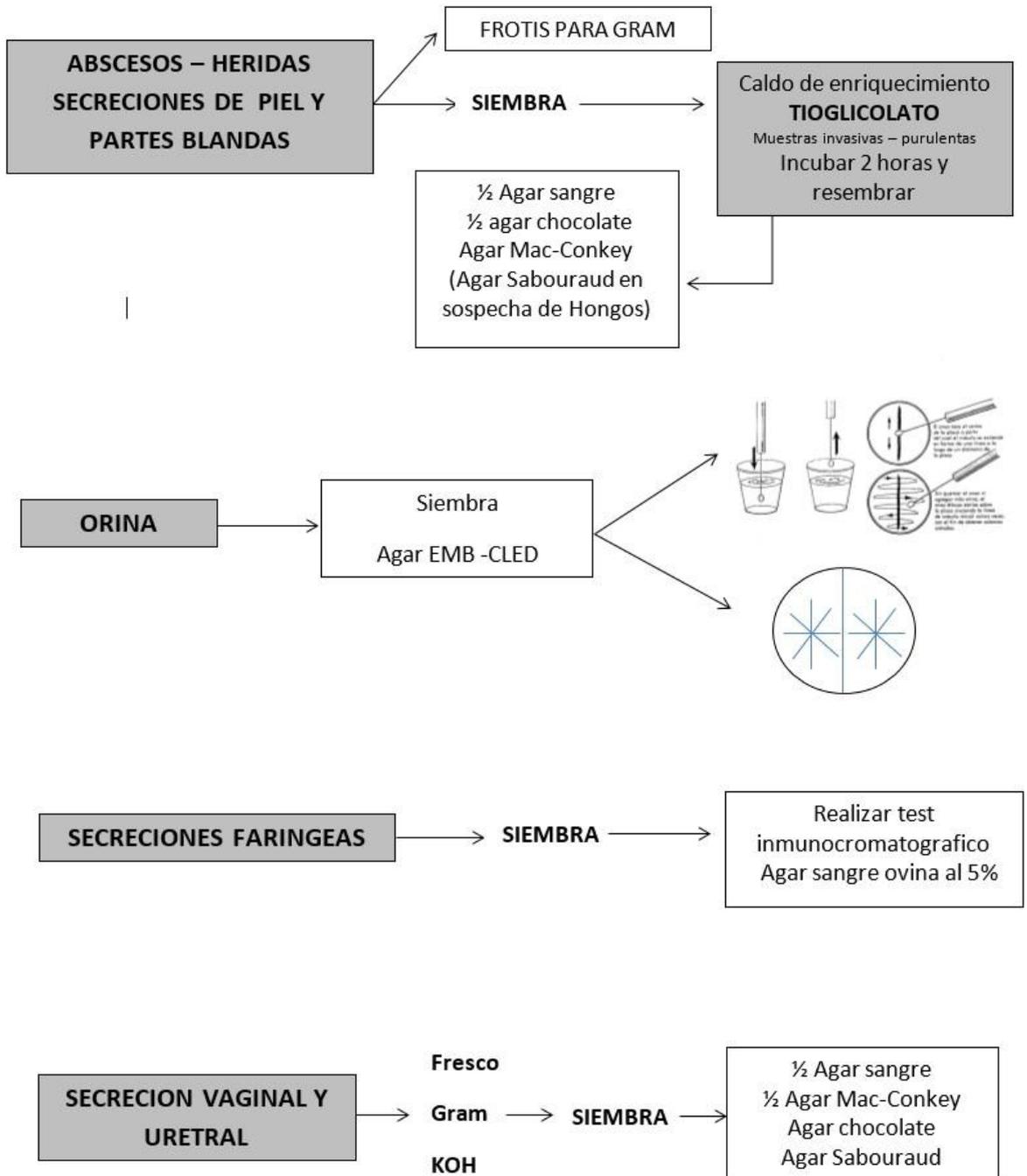
- Rivera, M., & Flores, R. (2015). Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. *Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*.
- Ryan, k. (2021). *Sherris. Microbiología médica* (2021 ed.). McGrawHill. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3057§ionid=255427720>
- Signorini, M. L., Sequeira, G. J., Bonazza, J. C., Santina, R. D., Martí, L. E., Frizzo, L. S., & 1, O. R. (2008). Utilización de microorganismos marcadores para la evaluación de las condiciones higiénico-sanitarias en la producción primaria de leche. *Scielo*.
- Supliguicha Torres, M. I. (2016). *Pontificia Universidad Católica del Ecuador*. Obtenido de Factores asociados a infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/12720>
- Tejada-Llacsca, P., Huarcaya, J., Malgarejo, G., & otros. (2015). Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional.
- Torres, M. (2018). Risk factors for infection of urinary tract by extended-spectrum betalactamase. *Revista hipertensión*.
- Vera, M. (2017). KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. . *Revista chilena de infectología*.

ANEXOS

Anexo 1. Autorización para uso de datos del Hospital Privado de la provincia del Azuay.



Anexo 2. Manual de Microbiología para siembra según el tipo de muestra



Anexo 3. RapID ONE. Descripción del método

Principio

Las pruebas usadas en el sistema RapID ONE se basan en la degradación microbiana de sustratos específicos detectados por varios sistemas indicadores. Los reactivos utilizados son una combinación de pruebas convencionales y pruebas cromogénicas de monosustrato, y se describen más adelante en la tabla a continuación.

Tabla. Principios y componentes del sistema RapID ONE

Nº de pocillo	Código de la prueba	Ingredientes de los reactivos	Cantidad	Principio	Bibliografía
1	URE	Urea	0,25%	La hidrólisis de la urea da lugar a productos alcalinos que aumentan el pH y cambian el indicador.	1, 3
2	ADH	Arginina	1,0%		
3	ODC	Ornitina	1,0%	La hidrólisis del sustrato aminoácido da lugar a productos alcalinos que aumentan el pH y cambian el indicador.	1-3
4	LDC	Lisina	1,0%		
5	TET	Tijol alifático	0,2%	La utilización del compuesto de tijol da lugar a productos ácidos que bajan el pH e inducen el cambio del indicador.	4
6	LIP	Éster de ácido graso	1,0%	La hidrólisis del ácido graso da lugar a productos ácidos que bajan el pH e inducen el cambio del indicador.	3, 4
7	KSF	Aldehído de azúcar	1,0%	La utilización del hidrato de carbono como sustrato da lugar a productos ácidos que bajan el pH e inducen el cambio del indicador.	3, 4
8	SBL	Sorbitol	1,0%		
9	GUR	p-nitrofenil-β-D-glucuronida	0,1%		
10	ONPG	o-nitrofenil-β-D-galactosido	0,1%		
11	βGLU	p-nitrofenil-β-D-glucósido	0,1%	La hidrólisis enzimática del glucósido incoloro <i>α</i> -D-sustituido o <i>β</i> -D-sustituido libera o- o p-nitrofenol amarillo.	1, 3, 4-7
12	βXYL	p-nitrofenil-β-D-xilósido	0,1%		
13	NAG	p-nitrofenil-n-acetil-β-D-glucosaminida	0,1%		
14	MAL	Malonato	0,5%	La utilización del malonato da lugar a productos alcalinos que aumentan el pH e inducen el cambio del indicador.	1, 3
15	PRO	Prolina-β-naftilamida	0,1%		
16	GGT	-glutamyl-β-naftilamida	0,1%	La hidrólisis enzimática del sustrato de <i>α</i> -naftilamida libera β-naftol que se detecta con el reactivo RapID ONE.	2, 7
17	PYR	Pirrolidónil-β-naftilamida	0,1%		
18	ADON	Adonitol	1,0%	La utilización del hidrato de carbono como sustrato da lugar a productos ácidos que bajan el pH e inducen el cambio del indicador.	1, 3
18	IND	Triptófano	0,4%	La utilización de triptófano da lugar a la formación de indol, que se detecta con el reactivo RapID Spot Indole.	1-3

Procedimiento

Preparación del inóculo:

1. Los microorganismos en estudio deben cultivarse en un medio de cultivo puro y examinarse con la tinción de Gram y la oxidasa antes de usarlos en el sistema.

Notas:

- Sólo se debe usar el sistema RapID ONE para hacer pruebas de bacilos gramnegativos y negativos a la oxidasa.
- La prueba de oxidasa debe interpretarse cuidadosamente si se utilizan cultivos bacterianos de agares diferenciales que contienen tintes que interfieren con la interpretación.

2. Los microorganismos estudiados pueden extraerse de varios medios de crecimiento selectivo y no selectivo con agar. Se recomienda usar los siguientes medios:

Medios no selectivos: Agar con tripsina de soja (TSA) con o sin sangre de oveja al 5%; agar con nutriente.

Medios diferenciales o selectivos: Agar entérico Hektoen (HE); agar MacConkey; agar con eosina azul de metileno (EMB); agar desoxycholate; agar SalmonellaShigella (SS).

Notas:

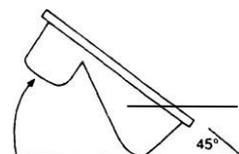
- Las placas usadas para la preparación del inóculo deben tener preferentemente de 18 a 24 horas. Los aislamientos de crecimiento lento se pueden estudiar con placas de 48 horas.
 - El uso de medios distintos de los recomendados puede comprometer el comportamiento de la prueba.
3. Con una torunda de algodón o un asa de inoculación, suspender suficiente crecimiento del cultivo en la placa de agar en el líquido de inoculación RapID (2 ml) para conseguir una turbidez visual igual a la del estándar de turbidez N°2 de McFarland o equivalente.

Notas:

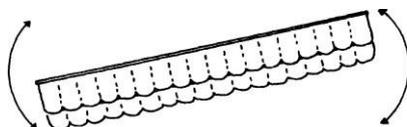
- Las suspensiones con una turbidez significativamente menor que el estándar N°2 de McFarland provocarán reacciones anómalas.
 - Las suspensiones bacterianas que son ligeramente más turbias que el estándar N°2 de McFarland no afectarán al comportamiento de la prueba y se recomiendan para los cultivos madre y las cepas de control de calidad. No obstante, las suspensiones preparadas con una turbidez bastante mayor que el estándar N°2 de McFarland comprometerán el comportamiento de la prueba.
 - Las suspensiones se deben mezclar bien, con vortex si es preciso.
 - Las suspensiones se deben usar en los 15 minutos siguientes a su preparación.
4. Puede inocularse otra placa de agar para comprobar la pureza y cualquier otro estudio adicional que pueda ser necesario, usando un asa llena de la suspensión de prueba del tubo de líquido de inoculación. Incubar la placa durante un periodo de al menos 18 a 24 horas a una temperatura de 35 a 37°C.

Inoculación de los paneles RapID ONE:

1. Abrir la tapa del panel sobre el acceso de inoculación, tirando de la pestaña marcada "Peel to Inoculate" hacia arriba y hacia la izquierda.
2. Con una pipeta, transferir suavemente el contenido de todo el tubo de líquido de inoculación a la esquina superior derecha del panel. Volver a sellar el acceso de inoculación del panel, presionando la pestaña de apertura para que vuelva a su posición original.
3. Después de añadir la suspensión de prueba, y mientras se mantiene el panel sobre una superficie nivelada, incline el panel hacia el lado contrario a los pocillos de reacción, aproximadamente en un ángulo de 45° (ver la siguiente imagen).

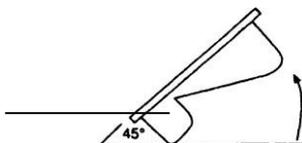


4. Mientras se inclina, debe mecerse suavemente el panel de lado a lado para distribuir homogéneamente el inóculo a lo largo de las depresiones posteriores, como se muestra en la imagen.



5. Mientras se mantiene en posición horizontal nivelada (que se consigue mejor usando la parte superior de la mesa de trabajo contra el fondo de los pocillos), debe inclinarse lentamente el panel hacia delante, hacia los pocillos de reacción, hasta que el inóculo fluya a lo largo de las depresiones de los pocillos de reacción. De esta manera, todo el inóculo de la parte posterior del panel será evacuado.

Nota: Si se inclina demasiado el panel, puede quedar aire atrapado en la unión de los pocillos de prueba y limitar el movimiento del líquido.



6. Devolver el panel a su posición nivelada. Si es necesario, dé unos golpes suaves con el panel sobre la mesa para eliminar el aire atrapado en los pocillos.

Notas:

- Examinar los pocillos de prueba. No deben presentar burbujas y deben estar uniformemente llenos. Se aceptan ligeras irregularidades en el llenado de los pocillos de prueba. No afectarán a su comportamiento. Si el panel está claramente mal llenado, se debe inocular un nuevo panel y desecharse el erróneo.
- Completar la inoculación de cada panel que reciba el líquido de inoculación antes de inocular nuevos paneles.
- No dejar que el inóculo repose en la parte posterior del panel durante mucho tiempo sin completar el procedimiento.

Incubación de los paneles Rapid ONE:

Incubar los paneles inoculados a una temperatura de 35 a 37°C en una incubadora sin CO₂ durante 4 horas. Para facilitar la manipulación, los paneles se pueden incubar en las bandejas de incubación de cartón que se incluyen en el estuche.

Puntuación de los paneles Rapid ONE:

Los paneles Rapid ONE contienen 18 pocillos de reacción que proporcionan 19 puntuaciones de prueba. El pocillo de prueba 18 es bifuncional y contiene dos pruebas independientes en el mismo pocillo. Las pruebas bifuncionales se puntúan primero antes de añadir el reactivo que da el primer resultado de la prueba. A continuación, se vuelve a puntuar el mismo pocillo después de añadir el reactivo que da el segundo resultado de la prueba. Los pocillos de prueba del 15 al 17 requieren el reactivo Rapid ONE Reagent y aparecen designados mediante un recuadro que los rodea. La prueba bifuncional 18, que usa el reactivo Rapid Spot Indole, está marcada con un recuadro alrededor de la prueba que necesita el reactivo.

1. Mientras se sujeta firmemente el panel Rapid ONE sobre la mesa, retirar la tapa que cubre los pocillos de reacción. Para ello, tirar de la pestaña inferior derecha hacia arriba y hacia la izquierda.
2. Añadir 2 gotas del reactivo Rapid ONE a los pocillos del 15 (PRO) al 17 (PYR).

- Leer y puntuar los pocillos del 1 (URE) al 18 (ADON) de izquierda a derecha, usando la guía de interpretación que se incluye en la Tabla 2.
 - Registrar las puntuaciones de las pruebas en los recuadros adecuados del formulario de resultados, usando el código de prueba que se encuentra encima de la barra para pruebas bifuncionales.
 - Añadir dos gotas del reactivo Rapid Spot Indole al pocillo 18 (ADON/IND).
- Nota:** Sólo se debe usar el reactivo Rapid Spot Indole. Los reactivos de Kovac o de Ehrlich no consiguen resultados satisfactorios.
- Dejar 10 segundos como mínimo o 2 minutos como máximo para que se desarrolle el color.
 - Leer y puntuar el pocillo de prueba 18 (IND). Registrar la puntuación en el recuadro adecuado del formulario de resultados.
 - Consultar el microcódigo obtenido en el formulario de resultados del ERIC para la identificación.

Situación en el panel de prueba Rapid ONE

N° de pocillo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Código de la prueba	URE	ADH	ODC	LDC	TET	LIP	KSF	SBL	GUR	ONPG	βGLU	βXYL	NAG	MAL	PRO	GGT	PYR	ADON
															Reactivo Rapid ONE			IND

Tabla 2. Interpretación de las pruebas del sistema Rapid ONE*

N° de pocillo	Código de la prueba	Reactivo	Reacción		Comentario
			positivo	negativo	
1	URE	Ninguno	Rojo o violeta	Amarillo o naranja	Sólo se debe puntuar como positivo el desarrollo de un color rojo o violeta bien definido.
2	ADH	Ninguno	Morado intenso o azul	Amarillo, gris, pajizo o amarillo-verde	Sólo se debe puntuar como positivo el desarrollo de un color morado intenso o azul bien definido. Los matices de amarillo, gris, pajizo, marrón o verde se deben puntuar como negativos.
3	ODC				
4	LDC				
5	TET	Ninguno	Amarillo	Rojo o naranja	Sólo se debe puntuar como positivo el desarrollo de un color amarillo bien definido en todo el pocillo. No se debe interpretar como positivo la existencia de capas de color amarillo. Se puede mezclar el contenido del pocillo con una varilla aplicadora para mejorar la lectura.
6	LIP				
7	KSF				
8	SBL				
9	GUR	Ninguno	Amarillo	Transparente o tostado	Sólo se debe puntuar como positivo el desarrollo de un color amarillo bien definido. Los tonos muy tenues de amarillo o los colores dudosos se puntuarán como negativos.
10	ONPG				
11	βGLU				
12	βXYL				
13	NAG				
14	MAL	Ninguno	Rojo	Amarillo o naranja	Sólo se debe puntuar como positivo el desarrollo de un color rojo bien definido. Los tonos de naranja se puntuarán como negativos.
15	PRO	Reactivo Rapid ONE	Violeta, morado, rojo o rosa oscuro	Transparente o amarillo-naranja mes muy débil.	Sólo se puntuará como positivo cualquier desarrollo de un color violeta, morado, rojo bien definido o rosa oscuro. El naranja pálido o los tonos tenues de rosa se puntuarán como negativos.
16	GGT				
17	PYR				
18	ADON	Ninguno	Amarillo o naranja muy claro	Rojo o rojo-naranja oscuro	El desarrollo de cualquier tono de amarillo o amarillo-naranja en la totalidad del pocillo se debe puntuar como positivo.
18	IND	Reactivo Rapid Spot Indole	Marrón, negro o morado	Naranja o rojo	El desarrollo de cualquier color marrón, negro o morado se debe puntuar como positivo.

*NOTA: Los paneles se deben leer mirando a través de los pocillos de reacción sobre un fondo blanco.

Resultados e intervalo de valores esperados

El diagrama diferencial Rapid ONE ilustra los resultados esperados con el sistema Rapid ONE. Los resultados del diagrama diferencial se expresan como una serie de porcentajes que indican positivos para cada prueba del sistema. Esta información

apoya estadísticamente el uso de cada prueba y proporciona la base del enfoque probabilístico para identificar el aislamiento en estudio, mediante un código numérico de los resultados de la prueba digital.

Las identificaciones se hacen con las puntuaciones individuales de la prueba en los paneles RapID ONE junto con otra información de laboratorio (por ejemplo, tinción de Gram y oxidasa) para producir un patrón que imite estadísticamente la reactividad conocida de los géneros registrados en la base de datos RapID. Estos patrones se comparan mediante el diagrama diferencial RapID ONE o a partir de un microcódigo y el uso del Compendio de códigos RapID ONE o ERIC.

Limitaciones

1. El uso del sistema RapID ONE y la interpretación de resultados requiere que el técnico de laboratorio sea competente, que esté entrenado en los métodos de microbiología general y que haga un uso racional del conocimiento, la experiencia, la información de la muestra y otros procedimientos pertinentes, antes de informar de la identidad del aislamiento obtenido con el sistema RapID ONE.
2. Cuando se use el sistema RapID ONE, se tendrá en cuenta el origen de la muestra, la reacción de oxidasa, las características de la tinción de Gram y el crecimiento en los medios de agar selectivo.
3. El sistema RapID ONE debe usarse con cultivos puros de los microorganismos de prueba. El uso de poblaciones microbianas mixtas o el estudio directo del material clínico sin un cultivo previo dará resultados anómalos.
4. El sistema RapID ONE se ha diseñado para usarse con los géneros que se enumeran en el diagrama diferencial RapID ONE. El uso de microorganismos que no se mencionen específicamente puede provocar errores de identificación.
5. Los valores esperados en las pruebas del sistema RapID ONE pueden diferir de los resultados de pruebas convencionales o de la información obtenida con anterioridad.
6. La exactitud del sistema RapID ONE se basa en el uso estadístico de varias pruebas diseñadas específicamente y de una base de datos exclusiva registrada. El uso de una sola prueba con el sistema RapID ONE para establecer la identificación de un aislamiento en estudio está sujeto al error inherente a esa prueba concreta.

Características de comportamiento

Las características de comportamiento del sistema RapID ONE se han establecido mediante pruebas de laboratorio con cultivos madre y de referencia en Remel y a través de estudios clínicos basados en aislamientos clínicos frescos y madre.

**Anexo 4. Control de calidad durante el periodo 2018 – 2020 en el Hospital
Privado de la provincia del Azuay.**

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS
**6TO. CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGÍA Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS 2019**

Agradecemos su participación en el **6to. Control de calidad en bacteriología y resistencia a los antimicrobianos 2019**, organizado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública -INSPI, “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”.

A continuación, adjuntamos la calificación obtenida y les recordamos que el código de su hospital es el **No.38**

Tipificación bacteriana ideal	100%
Interpretación de las pruebas de sensibilidad	Error Muy Mayor (Vma): 0 Error Mayor (Ma): 0 Error menor (Mi): 0
Mecanismo de resistencia inferido	100%
Tiempo de respuesta	15 días

Dr. Patricio Ponce

COORDINADORA ZONAL.9 Instituto

Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr.
Leopoldo Izquieta Pérez”-INSPI-LIP.



Ing. Fernando Villavicencio

Responsable del Centro de Referencia

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Resultados cepas control de calidad por laboratorio

INSPI 026 *Enterococcus faecium*

Descripción del caso: Aislamiento obtenido de paciente masculino de 72 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a un accidente cerebrovascular hemorrágico. Tres días luego de su ingreso presenta bacteriemia con probable foco en tracto urinario, se remite al laboratorio de microbiología dos sets de hemocultivos, de los cuales a las 48 horas se reportan como positivos a la UCI. **Identificación bacteriana**

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	N° DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Enterococcus faecium</i>	47/59
Género correcto, especie sin especificar	--	3/59
Género correcto, especie incorrecta	--	7/59
Género incorrecto	--	--
No identifica	--	2/59

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Ampicilina (AMP)	R	R	1	0	53	- -
Ampicilina/ Sulbactam (SAM)	R	R	0	0	41	- -
Gentamicina 120	S	S	51	0	1	- -
Linezolid (LZD)	R	R	4	1	48	- -
Teicoplanina (TEI)	S-R-I	R	1	0	41	- -
Vancomicina (VAN)	R	R	0	0	55	-

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

INSPI 027 *Klebsiella pneumoniae*

Descripción del caso: Aislamiento obtenido de una mujer de 35 años acude al hospital por una urgencia urinaria. Describió un cuadro de disuria, fiebre, malestar general, náuseas, sensibilidad supra púlica y dolor en el flanco, sin dolor abdominal. Como antecedentes explicó que en un viaje reciente tomó fluoroquinolona por un cuadro de diarrea. Tras los resultados de laboratorio y el urocultivo el médico determina que se trata de una pielonefritis infecciosa, por lo que solicita el análisis de susceptibilidad

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	N° DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56/59
Género correcto, especie sin especificar	--	1/59
Género correcto, especie incorrecta	--	--
Género incorrecto	--	1/59
No identifica	--	1/59

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Cefotaxima (CTX)	R	R	0	0	47	--
Cefepime (FEP)	R	NT	0	0	56	--
Ertapenem	S	S	47	2	1	--

(ETP)						
Meropenem (MEM)	S	S	50	1	0	--
Colistin (CT)	R	R	5	0	36	--
MECANISMO INFERIDO						
	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR		RESULTADO LABORATORIO (38)			
	05 BLEE + 25 Resistencia a colistin		05 BLEE + 25 Resistencia a colistin			

NT: No testeado

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

INSPI 028 *Proteus mirabilis*

Descripción del caso: Aislamiento obtenido de una muestra de orina, el paciente masculino de 78 años describe malestar general, fiebre, dolor y escozor al orina, llegando a tener episodios de imposibilidad miccional, por lo cual es ingresado por emergencia para la colocación de una sonda en la vejiga.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	N° DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Proteus mirabilis</i>	54/59
Género correcto, especie sin Especificar	--	1/59
Género correcto, especie incorrecta	--	2/59
Género incorrecto	--	2/59
No identifica	--	--

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Ampicilina/ Sulbactam (SAM)	R	R	2	0	47	--
Cefazolina (CZ)	R	NT	0	0	45	--
Cefotaxima (CTX)	R	R	0	3	43	--
Ertapenem (ETP)	S	S	49	2	0	--

Ciprofloxacina (CIP)	S	S	55	0	1	--
MECANISMO INFERIDO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR		RESULTADO LABORATORIO (38)			
	03 AmpC Plasmídico		03 AmpC Plasmídico			

NT: No testeado

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

INSPI 030 *Burkholderia cepacia complex*

Descripción del caso: Paciente pediátrico de 4 años, sexo masculino, con fibrosis quística diagnosticada en el primer año de vida, es ingresado por sus padres al hospital pediátrico, ya que mostró baja de peso, aumento de volumen de alrededor de 8 cm en la zona paralumbar izquierda, siendo diagnosticado con un neuroblastoma, para lo cual fue establecida la terapia correspondiente.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	Nº DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	--	45/59
Género correcto, especie sin especificar	<i>Burkholderia sp.</i>	5/59
Género correcto, especie Incorrecta	--	--
Género incorrecto	--	6/59
No identifica	--	3/59

**7MO. CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGÍA Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS 2020**

Agradecemos su participación en el **7mo. Control de Calidad en Bacteriología y Resistencia a los Antimicrobianos 2020**, organizado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública -INSPI, “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”.

A continuación, adjuntamos la calificación obtenida y les recordamos que el código de su hospital es el **No.41**

<i>Tipificación bacteriana ideal</i>	100%
<i>Interpretación de las pruebas de sensibilidad</i>	Error Muy Mayor (Vma): 0 Error Mayor (Ma): 0 Error menor (Mi): 0
<i>Mecanismo de resistencia inferido</i>	100%
<i>Tiempo de respuesta</i>	15 días

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

RESULTADOS CEPAS CONTROL DE CALIDAD POR LABORATORIO

INSPI 031 *Citrobacter amalonaticus*

Descripción del caso: Paciente de sexo masculino de 59 años de edad, con residencia en una zona rural y de ocupación ganadero, el cual presenta en su historial clínico hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (EPOC). Es importante destacar que 4 días antes al presente ingreso el paciente estuvo hospitalizado por una apendicectomía, de los cuales 2 días estuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos por falla respiratoria. El reingreso del paciente al hospital se debe a un cuadro clínico de alza térmica no cuantificada de 12 horas de evolución, además presenta astenia y pérdida del conocimiento por lo que se procede a aplicar ventilación mecánica.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	Nº DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Citrobacter amalonaticus</i>	51/64
Género correcto, especie sin especificar	--	9/64
Género correcto, especie incorrecta	--	2/64
Género incorrecto	--	2/64
No identifica	--	--

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO O COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Ceftazidima (CAZ)	R	R	0	0	61	- -
Ciprofloxacina (CIP)	S	S	57	1	0	- -
Colistin (CT)	R	R	4	2	40	- -
Imipenem (IMI)	R	R	1	1	56	- -
Meropenem (MEM)	R	R	0	0	58	- -
MECANISMO O INFERIDO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR N° DE LABORATORIOS	RESULTADO LABORATORIO (38)				
	09 (Metallo β- lactamasa) 25 (Resistencia a colistín)	09 (Metallo β- lactamasa) 25 (Resistencia a colistín)				

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

INSPI 032 *Enterococcus faecalis*

Descripción del caso: Paciente de sexo femenino de 83 años que ingresó a urgencias con la presencia de un cuadro caracterizado por disnea de pequeños esfuerzos, aumento del trabajo respiratorio y fiebre de 38°C de cinco días de evolución. Antes de su ingreso, la paciente contaba con los siguientes antecedentes médicos a considerar: insuficiencia cardiaca asociada a cardiomiopatía hipertrófica e hipotiroidismo. La paciente había estado hospitalizada semanas atrás, debido a una estenosis aórtica que requirió recambio valvular aórtico con prótesis biológica.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	Nº DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Enterococcus faecalis</i>	61/64
Género correcto, especie sin especificar	--	3/64
Género correcto, especie incorrecta	--	--
Género incorrecto	--	--
No identifica	--	--

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Ampicilina (AMP)	S	S	56	1	3	--
Estreptomina (300)	R	R	0	0	52	--
Gentamicina 120	R	R	1	0	54	--

(CN120)						
Linezolid (LZD)	S	S	57	0	1	--
Teicoplanina (TEI)	S	S	44	1	0	--
Vancomicina (VAN)	I/R	I	8	30	22	--
MECANISMO INFERIDO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR		RESULTADO LABORATORIO (38)			
	23 (Resistencia a Vancomicina - VAN)		23 (Resistencia a Vancomicina - VAN)			

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

INSPI 033 *Escherichia coli*

Descripción del caso: Paciente de sexo femenino de 78 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, e infecciones de vías urinarias repetitivas por un compromiso renal preexistente; 6 días antes del ingreso hospitalario presenta un cuadro de dolor en la fosa renal derecha tratado ambulatoriamente. Al séptimo día, sin presentar convalecencia es hospitalizada con los siguientes síntomas: sensación distérmica con temperatura superior a 38°C, mal estado general, sintomatología urinaria y descompensación glucémica.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	Nº DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Escherichia coli</i>	64/64
Género correcto, especie sin Especificar	--	--
Género correcto, especie incorrecta	--	--
Género incorrecto	--	--
No identifica	--	--

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Cefotaxima (CTX)	R	R	0	0	48	-
Ciprofloxacina (CIP)	R	R	1	0	60	-
Ertapenem	R	R	0	3	25	-

(ETP)						-
Fosfomicina (FOT)	S	S	53	0	4	-
Gentamicina (CN)	S	S	55	3	1	-
Imipenem (IMI)	R	R	5	7	44	-
Nitrofurantoina (F)	S	S	56	1	1	-
MECANISMO INFERIDO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR		RESULTADO LABORATORIO (38)			
	08 (Serincarbapenemasa) 09 (Metallo β - lactamasa)		08 (Serincarbapenemasa)			

CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS

INSPI 034 *Staphylococcus epidermidis*

Descripción del caso: Paciente varón de 11 años de edad, proveniente de una comunidad rural es readmitido en el hospital después de 19 días de ser sometido a cirugía electiva por un quiste óseo en el fémur izquierdo. Posterior al alta, presentó fiebre no cuantificada y malestar general; persistiendo febril los siguientes doce días, motivo de su readmisión en el servicio de traumatología. En el examen físico se evidenciaba discreto aumento de volumen y dolor a nivel sacro y glúteo izquierdo, en la tomografía pélvica se observaron imágenes compatibles con abscesos en partes blandas en pelvis izquierda.

Identificación bacteriana

CATEGORÌAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	Nº DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50/64
Género correcto, especie sin Especificar	--	4/647
Género correcto, especie incorrecta	--	10/64
Género incorrecto	--	--
No identifica	--	--

Sensibilidad y mecanismo de resistencia

ANTIBIÓTICO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR	RESULTADO LABORATORIO (38)	INTERPRETACIÓN GLOBAL			ERRORES
			S	I	R	
Clindamicina (DA)	R	R	0	0	58	--
Eritromicina (E)	R	R	0	1	58	--

Linezolid (LZD)	R	R	5	0	49	--
Oxacilina (OXA)	R	NT	0	0	50	--
Vancomicina (VA)	S	S	52	0	2	--
MECANISMO INFERIDO	RESULTADO LABORATORIO COORDINADOR		RESULTADO LABORATORIO (38)			
	28 (Resistencia a Linezolid)		28 (Resistencia a Linezolid)			



CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS

INSPI 035 *Elizabethkingia meningoseptica*

Descripción del caso: Un paciente de sexo masculino de 29 años de edad, con una leucemia linfoblástica aguda en tratamiento, el cual ingresó por el servicio de urgencias con un cuadro clínico de 24 horas de evolución de cefalea global y malestar general. Al cuarto día de la estancia hospitalaria, se colocó un catéter venoso central para su tratamiento de quimioterapia; después de este procedimiento el paciente presentó picos febriles (hasta 39,3°C). Se tomaron dos hemocultivos periféricos y un hemocultivo del catéter venoso central, donde se encontró un microorganismo de morfología similar en las tres muestras.

Identificación bacteriana

CATEGORÍAS	RESULTADO LABORATORIO (38)	N° DE LABORATORIOS
Género y especie correcta	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	48/64
Género correcto, especie sin especificar	--	1/64
Género correcto, especie Incorrecta	--	--
Género incorrecto	--	10/64
No identifica	--	5/64





UNIVERSIDAD DE CUENCA

Anexo 5. Información utilizada para la elaboración de la matriz.

Código	Edad	Sexo	Tipo de cultivo	Procedencia del paciente	Resultado del cultivo	Microorganismo aislado	BLEE P/N

